

# Medicinrådets vurdering af lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK- positiv ikke-småcellet lungekræft

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 23. april 2020

Dokumentnummer: 75398

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Medicinrådets konklusion .....	3
2	Begreber og forkortelser .....	4
3	Introduktion.....	5
3.1	ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.....	5
3.2	Lorlatinib.....	6
3.3	Nuværende behandling .....	6
4	Metode .....	7
5	Resultater .....	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse .....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	11
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	16
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	16
5.2.1	Litteratur .....	16
5.2.2	Databehandling og analyse .....	17
5.2.3	Evidensens kvalitet .....	17
5.2.4	Effektestimater og kategorier .....	17
5.2.5	Fagudvalgets konklusion .....	18
6	Andre overvejelser .....	19
7	Relation til behandlingsvejledning.....	19
8	Referencer .....	20
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	22
10	Versionslog .....	23
11	Bilag 1 .....	24

## 1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib, ikke kan kategoriseres.

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI, ikke kan kategoriseres.

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

**Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

### Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

## 2 Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse ( <i>Adverse event</i> )
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase ( <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )
ALK-TKI:	Anaplastisk lymfor kinase tyrosin kinase inhibitor
ARR:	Absolut risikoreduktion
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
EORTC-	
QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IC-TTP:	<i>Intracranial time to disease progression</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft ( <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> )
OR:	Odds ratio ( <i>odds ratio</i> )
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression-free survival</i> )
RR:	Relativ risiko
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer ( <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> )
TNM:	Klassifikationssystem for stadietinddeling af lungekræft ( <i>Tumor, Node, Metastasis</i> )

### 3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af lorlatinib til patienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Pfizer Denmark ApS. Vi modtog ansøgningen den 25. februar 2020.

De kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 1:

*Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

Klinisk spørgsmål 2:

*Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib samt mindst én anden ALK-TKI sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

#### 3.1 ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [3]. Stadietinddelingen foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) version 7-klassifikationen. TNM 8 er efterfølgende indført i Danmark [3]. Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV og er uhelbredelig. Nogle patienter med lungekræft i stadiet III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV.

Patienter med lungekræft er ofte i alderen 70-75 år, når de diagnosticeres, og der er ca. lige mange mænd og kvinder, som rammes af sygdommen i Danmark [4]. Rygning er en væsentlig risikofaktor. Hyppige symptomer er træthed, vægttab, hoste, åndenød og smerter i brystet. Desuden kan sygdommen sprede sig til andre organer og give symptomer fra disse (f.eks. knogler, lever eller hjerne).

Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 85 % af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde NSCLC. NSCLC inddeles normalt i to kategorier: planocellulær og ikke-planocellulær. Den hyppigst forekommende undertype i den ikke-planocellulære gruppe er adenokarcinomer.

Der kendes flere biomarkører for NSCLC, hvoraf enkelte har betydning for valg af behandling. En af dem er anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation [5,6], der primært ses hos patienter med adenokarcinomer. Dette er en fusion af to gener i kræftcellerne, som fremmer malignitet. Patienter med ALK-translokation er ofte yngre, kvinder og ikkerygere, sammenlignet med patienter med NSCLC uden ALK-translokation. Omkring halvdelen af patienter med NSCLC og ALK-translokation vil i deres sygdomsforløb få spredning til hjernen (hjernemetastaser) [6,7]. En tumor med ALK-translokation kaldes ALK-positiv.

Patienter med ALK-translokation har samme symptomer som andre patienter med NSCLC på tidspunktet for diagnosen. Da patienterne ofte er yngre og ikkerygere og har færre andre sygdomme end øvrige patienter

med NSCLC, kan de med effektiv behandling ofte fortsætte i arbejde. Ved forværring af sygdommen, dvs. ved progression, er patienterne ofte plaget af hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser kan opleve betydelige symptomer og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske udfald og kognitiv påvirkning.

Der blev i 2017 registreret 417 danskere med NSCLC stadium IIIB-sygdom og 2.098 med stadium IV-sygdom [1]. I 2017 var 1-årsoverlevelsesraten fra diagnosetidspunktet for patienter med lungekræft stadie IIIB på 51 % og for stadie IV på 27,7 % [1]. Overlevelsen for patienter med ALK-translokation er betydeligt bedre end for den samlede gruppe af patienter med NSCLC, når de behandles med en ALK-Tyrosin Kinase Inhibitor (ALK-TKI). I et klinisk forsøg med ALK-TKI'en alectinib som førstelinjebehandling var der en median progressionsfri overlevelse på mindst 25,7 måneder sammenlignet med 10,9 måneder for førstegenerations ALK-TKI'en crizotinib [8,9].

I 2017 havde 0,9 % ud af alle testede lungekræftstilfælde i Danmark ALK-translokation, svarende til 43 patienter.

### 3.2 Lorlatinib

Lorlatinib er en såkaldt tredje generations-ALK-TKI, der virker gennem hæmning af både ALK og et molekyle, der hedder ROS1. Disse molekyler er strukturelt sammenlignelige og spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ROS1 og ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation [10], og som er særligt aktive i NSCLC med ALK-translokation. På den måde mindsker lorlatinib tumors vækst samt spredning.

Lorlatinib fik en betinget markedsføringstilladelse af *European Medicines Agency* (EMA) i maj 2019 for indikationen: Lorlatinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv), fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) ved sygdomsprogression efter behandling med:

- alectinib eller ceritinib, som den første ALK TKI-behandling, eller
- crizotinib og mindst en anden ALK-TKI.

Markedsføringstilladelsen er betinget af, at ansøger 1) udfører et studie i patienter som har fået progression under behandling med alectinib eller ceritinib, og 2) rapporterer data fra et igangværende studie hvor lorlatinib sammenlignes med crizotinib som førstelinjebehandling af ALK-positiv NSCLC.

Lorlatinib administreres peroralt. Standarddosis er 100 mg én gang dagligt.

Fagudvalget regner med, at 90 % af patienterne, som har fået targeteret førstelinjebehandling (som i dag er alectinib, se afsnit 4.1), er kandidater til lorlatinib som andenlinjebehandling. Fagudvalget vurderer derfor, at omkring 39 patienter (ud af estimatet på ca. 43 patienter som har en ALK-translokation) årligt er kandidater til behandling med lorlatinib som andenlinjebehandling. Fagudvalget forventer at populationen af patienter, som er behandlet med crizotinib og mindst en anden ALK-TKI og dermed er kandidater til behandling med lorlatinib som tredje linjebehandling er meget begrænset, ca. 0-5 patienter pr år.

### 3.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af uhelbredelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. Hvis en patient med uhelbredelig NSCLC har ALK-translokation vil behandling med ALK-TKI være første valg.

Den 30. maj 2018 anbefalede Medicinrådet alectinib som mulig standardbehandling i første linje til patienter med ALK-translokation [11]. Ligeledes er alectinib er anbefalet som førstevalg til ca. 95 % af patienterne i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC, som blev godkendt august 2019. Indtil anbefalingen af alectinib udgjorde crizotinib førstelinjebehandlingen for patienter med

uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Fagudvalget forventer, at langt størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i første linje.

De danske patienter, som er kandidater til behandling med lorlatinib, vil således overvejende have modtaget alectinib i første linje (klinisk spørgsmål 1). Derudover er der en mindre gruppe patienter, som er behandlet med crizotinib i første linje (inden Medicinrådets anbefaling af alectinib) og evt. alectinib i anden linje. Enkelte patienter, som ikke tåler alectinib, kan blive behandlet med crizotinib i første linje. For disse patienter er ceritinib og brigatinib mulige behandlinger i anden linje. Ifølge EMA-indikationen kan disse patienter behandles med lorlatinib i tredje linje (klinisk spørgsmål 2).

I Medicinrådets anbefaling af alectinib fremgår det, at sekventiel behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anbefales, medmindre der foreligger klinisk dokumentation for effekten heraf. Andenlinjebehandling efter alectinib er derfor på nuværende tidspunkt platinbaseret kemoterapi og/eller evt. *check-point inhibitor* immunterapi.

## 4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af lorlatinib beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

De kliniske spørgsmål er:

*Klinisk spørgsmål 1: Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

### *Population*

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation, som tidligere er behandlet for deres sygdom med enten alectinib eller ceritinib.

### *Intervention*

Lorlatinib (tablet 100 mg én gang dagligt).

### *Komparator*

Platinbaseret kemoterapi.

### *Effektmål*

Se tabel 1.

Klinisk spørgsmål 2:

*Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib samt mindst én anden ALK-TKI sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?*

### *Population*

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation, som tidligere er behandlet for deres sygdom med crizotinib og mindst én anden ALK-TKI.

### *Intervention*

Lorlatinib (tablet 100 mg én gang dagligt).



### Komparator

Platinbaseret kemoterapi.

### Effektmål

Se tabel 1.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median overlevelse eller andel patienter der overlever 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point
CNS-progression (CNS-PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel i CNS-PFS eller andel patienter uden CNS-progression efter 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point
Uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 AE's	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	Narrativ vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel i PFS (PFS-evaluering fra uafhængig komité prioriteres) eller andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30	10 point

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra Medicinrådets protokol og har fundet syv fuldtekstartikler, der stemmer overens med in- og eksklusionskriterierne. Artiklerne beskriver fem studier. Heraf er fem artikler fra tre kliniske forsøg. Tre af disse artikler (fra et studie) undersøger effekten af lorlatinib og to artikler (fra to studier) undersøger effekten af kemoterapi. Yderligere har ansøger identificeret to observationelle studier, der undersøger effekten af kemoterapi.

Desuden indgår EMAs EPAR for lorlatinib [12].

## Studiekarakteristika

*Study 1001* [13][14][15]: For lorlatinib indgår tre publicerede artikler på baggrund af et fase 1-2-studie (NCT01970865), hvor i alt 228 patienter med ALK-translokation blev behandlet med lorlatinib. Studiet var ikke randomiseret. I studiet indgår seks kohorter af patienter (med 27-65 i hver), baseret på ALK og ROS1 mutationsstatus og tidligere behandling. For denne vurdering er tre kohorter relevante: EXP-3B indeholder 28 patienter, der er ALK-positive og tidligere er behandlet med en ALK-TKI, som ikke er crizotinib (relevant for klinisk spørgsmål 1). EXP-4 og EXP-5 indeholder henholdsvis 66 og 45 patienter, der er ALK-positive og tidligere behandlet med to eller tre ALK-TKI'er (klinisk spørgsmål 2).

Det primære endepunkt i studiet var objektiv responsrate (ORR) og intrakranielt tumorrespons, bestemt af en uafhængig komité. Andre relevante endepunkter var overlevelse, progressionsfri overlevelse (PFS) og sikkerhed.

Lin et al. [16]: Det er et retrospektivt studie, som undersøgte effekten af platinbaseret kemoterapi/pemetrexed i patienter med fremskreden NSCLC med ALK-translokation, som har modtaget minimum en andengenerations-TKI. I alt indgik 58 patienter. Patienterne fik behandling med platinbaseret kemoterapi/pemetrexed alene (32 patienter) eller i tillæg til bevacizumab (7 patienter), en *check-point inhibitor* immunterapi (4 patienter), en ALK-TKI (8 patienter), en ALK-TKI + en *check-point inhibitor* immunterapi (1 patient) eller en ALK-TKI + bevacizumab (6 patienter). Endepunkter i studiet inkluderede ORR, intrakranielt respons, PFS og varighed af respons.

Duruiseaux et al [17]: Retrospektivt studie som undersøgte effekten af crizotinib og efterfølgende linjer af behandling i patienter med fremskreden NSCLC med ALK-translokation. I alt indgik 318 patienter, som modtog crizotinib i første, anden, tredje eller fjerde linje. Der indgik 118 patienter, som modtog crizotinib i første linje og derefter enten behandling med andre ALK-TKI'er, dvs. ceritinib eller alectinib (n = 69) eller kemoterapi (n = 49, heraf 16 patienter som fik platinbaseret kemoterapi). Patienterne havde enten været en del af et *early-access*-program eller blev inkluderet efterfølgende. Der indgik 46 patienter, som modtog enten platinbaseret kemoterapi eller pemetrexed i anden linje, dvs. første lægemiddel efter crizotinibbehandling. Der indgik 19 patienter, som modtog enten platinbaseret kemoterapi eller pemetrexed i tredje linje, dvs. andet lægemiddel efter crizotinibbehandling. Endepunktet i studiet var overall survival (OS).

ALUR [18]: Randomiseret ublindt fase 3-studie som sammenligner alectinib med pemetrexed/ docetaxel hos patienter med ALK-positiv NSCLC. Patienterne var tidligere behandlet med crizotinib og platinbaseret kemoterapi. Der indgik 107 patienter, som var randomiseret 2:1 til alectinib eller pemetrexed/docetaxel.

ASCEND-5[19]: Randomiseret, ublindt fase 3-studie som sammenlignede ceritinib med pemetrexed/docetaxel hos patienter med ALK-positiv NSCLC. Patienterne var tidligere behandlet med crizotinib og platinbaseret kemoterapi. Der indgik 231 patienter, som var randomiseret 1:1 til ceritinib eller pemetrexed/docetaxel.

## *Studie tilføjet af fagudvalget*

Ud over de studier, ansøger har inkluderet, har fagudvalget benyttet studiet KEYNOTE-189 til at vurdere sikkerheden af platinbaseret kemoterapi. Da studiet beskriver en anden population end den, som blev defineret i Medicinrådets protokol (patienterne har ikke ALK-translokation og behandles i første linje), er der betydelig indirekthed, men fagudvalget vurderer, at studiet i mangel af bedre kan bruges til at beskrive bivirkningsprofilen for platinbaseret kemoterapi.

KEYNOTE-189 [20] er et randomiseret, dobbeltblindt fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC.

Patienter blev randomiseret 2:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206), sammen med platinbaseret kemoterapi.

### Population

Af tabel 2 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationerne i de inkluderede studier:

**Tabel 2: Baselinekarakteristika for studiepopulationerne**

	Lorlatinib EXP-3 ( <i>study 1001</i> )	Platinbaseret kemoterapi / pemetrexed (Lin et al.)	ALK-TKI eller kemoterapi (Duruiseaux et al.)	Kemoterapi (ALUR)	Kemoterapi (ASCEND)
Antal patienter	N = 28	N = 58	N = 318	N = 35	N = 116
Alder (median, range)	54 (47-64)	50 (22-75)	58,3 (19,2-88,4)	59 (37-80)	54 (47,0-64,0)
Mænd (%)	43	38	49	49	47
ECOG eller WHO Performance Status 0/1/2 (%)	54/46	Ikke opgivet	32/46/15	31/54/14	44/52/4
Hjernemetastaser (%)	46	53	35	74	59

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne ikke er direkte sammenlignelige. Der er forskel på, hvor mange tidligere behandlingslinjer patienterne har modtaget, rækkefølgen af behandlinger, patienternes almentilstand, og hvor stor en andel af patienterne, der har hjernemetastaser. Endvidere er der forskellige endepunkter i de forskellige studier. Sammenligninger mellem behandlinger på tværs af studierne er derfor forbundet med væsentlig usikkerhed.

Fagudvalget finder, at der ikke er væsentlige forskelle fra studiepopulationerne til patienter, som ses i dansk klinisk praksis. Der er et stort spænd i de forskellige studiers populationer, men danske patienter vil befinde sig i dette spektrum. Fagudvalget gør opmærksom på, at der i fase 1-2-studier (som det inkluderede studie vedr. lorlatinib) generelt vil være patienter med bedre almentilstand og med mindre komorbiditet end i de observationelle studier eller fase 3-studierne.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for alle effektmål.

Ansøger har indsendt en endelig ansøgning baseret på et ikke-randomiseret fase 1-2-studie, hvor patienter med ALK-translokation er inddelt i fem grupper baseret på, hvilken behandling de tidligere har fået. I studiet indgår ingen kontrolgruppe af patienter, dvs. der er ingen komparator i studiet.

Ansøger har ikke indsendt data fra randomiserede kliniske studier på den komparator, der blev ønsket i protokollen (platinbaseret kemoterapi). I stedet har ansøger indsendt data fra kontrolarmene i to randomiserede studier (ALUR og ASCEND-5). I disse blev patienterne behandlet med docetaxel eller pemetrexed efter tidligere behandling med crizotinib og en-to linjer af platinbaseret kemoterapi. Der er altså tale om en anden behandling i en senere behandlingslinje, end hvad protokollen specificerede. Fagudvalget forventer, at patienterne i disse kontrolgrupper vil have dårligere almentilstand og prognose end den population, der er beskrevet i Medicinrådets protokol. Dertil behandles de med et andet lægemiddel, som,

fagudvalget vurderer, har dårligere effekt og en anderledes bivirkningsprofil end den ønskede komparator. Fagudvalget vurderer ikke, at data fra ALUR og ASCEND-5 kan benyttes til at vurdere effekten af den definerede komparator til lorlatinib, da der i disse studier blev benyttet en anden behandling i en senere behandlingslinje end specificeret i Medicinrådets protokol. Data fra ALUR og ASCEND er ikke rapporteret i gennemgangen af effektmål eller i tabel 3, men kan ses i tabel 5 i bilag 1. Data fra disse studier er benyttet i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger har derudover indsendt data fra to observationelle studier. Det ene studie er et multicenter studie [16] (Lin et al.), som beskriver patienter med NSCLC og ALK-translokation, der er behandlet med mindst en andengenerations-ALK-TKI og efterfølgende behandles med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at dette studie kan give et estimat af effekten af platinbaseret kemoterapi i den relevante patientgruppe. Fagudvalget har valgt at benytte dette studie i beskrivelsen af effektmålet PFS. Overlevelse, livskvalitet, uønskede hændelser og CNS-PFS er ikke rapporteret i studiet.

Det andet observationelle studie er et fransk observationelt studie (Duruiseaux et al. [17]) af patienter med NSCLC og ALK-translokation behandlet med crizotinib. Her opgøres, hvad den efterfølgende behandlingslinje er, og der indgår både patienter, som efter crizotinib er behandlet med targeteret behandling eller med kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at der er stor indirekthed i forhold til de kliniske spørgsmål defineret i protokollen, men at studiet kan benyttes i beskrivelsen af effektmålet 'overlevelse', hvor der ikke er andet relevant data for komparatorgruppen.

Fagudvalget er opmærksomt på, at kvaliteten af data fra de observationelle studier ikke er sammenligneligt med kvaliteten af data fra kliniske forsøg.

Samlet set er der ikke datagrundlag for kvantitative analyser på noget effektmål. Der er væsentlig indirekthed i forhold til den ønskede patientpopulation for komparatorgruppen på alle effektmål. Ud fra det indsendte data kan fagudvalget derfor kun lave en narrativ sammenligning og gør opmærksom på, at konklusionerne er forbundet med betydelig usikkerhed.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er tale om en narrativ sammenligning baseret på en blanding af data fra randomiserede og ikke-randomiserede kliniske studier og observationelle studier. På baggrund af indirekthed vurderes evidensens kvalitet at være meget lav. Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af lorlatinib.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

Da der er tale om en narrativ sammenligning, er effektforskelle opstillet i en tabel, hvor estimater for hvert effektmål fra de benyttede studier er vist, se tabel 3.

**Tabel 3. Effektestimater klinisk spørgsmål 1**

Klinisk spørgsmål 1	Lorlatinib EXP-3B (Study 1001)	Platin-baseret kemoterapi / pemetrexed (Lin et al.)	TKI-behandling Duruisseaux et al.
Type af studie	Ikke-randomiseret	Observationelt studie	Observationelt studie
OS, median (mdr.)	21,1 [12,3;NR]		6,4
CNS-progression*	NR [6,9;NR]		
SAE's (% patienter med mindst 1)*	62,4		
PFS, median (mdr.)	5,5 [2,9;8,2]	3,2	
Livskvalitet*			

NR står for "ikke nået". \* Resultaterne er ikke angivet for EXP-3B, men for en poollet patientpopulation, dvs. EXP1-6. Dette er nærmere beskrevet under de enkelte effektmål.

### *Overlevelse (overall survival, OS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da der er tale om patienter med uhelbredelig sygdom. Derfor er forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet afgørende.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

#### *Lorlatinib*

I studiet af lorlatinib (*Study 1001*) indgik kohorten EXP-3B (n = 28), som består af patienter, der tidligere er behandlet med en ALK-TKI, som ikke er crizotinib. Denne population svarer til den danske patientpopulation, hvor størstedelen af patienter med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i første linje. Efter 20 måneders medianopfølgning var halvdelen af patienterne stadig i live, hvilket betyder, at data endnu ikke er fuldt modne. Median OS estimeres på dette tidspunkt til 21,1 måneder (95 % CI 12,3 måneder – ikke nået).

#### *Kemoterapi*

I det observationelle studie af Lin et al. [16] indgår der ikke estimater for OS.

I det observationelle studie af Duruisseaux et al. [17] er patienterne først behandlet med crizotinib og modtager derefter enten ceritinib eller alectinib eller kemoterapi (16 patienter fik platinbaseret kemoterapi). OS-estimaterne kan ikke benyttes til sammenligning med lorlatinib, da median OS er udregnet fra det tidspunkt, patienterne fik diagnosen metastatisk sygdom, og ikke fra det tidspunkt behandlingen blev sat i gang.

Fagudvalget gør opmærksom på, patienterne i studiet af Duruisseaux et al. var behandlet med crizotinib i første linje, og ikke med alectinib. Der er altså tale om en anden patientpopulation end den, som var defineret i Medicinrådets protokol. Median OS (fra tidspunktet for primærdiagnosen) for patienter som modtog behandling med ALK-TKI'er i anden linje var generelt højere end patienter, som fik anden behandling (f.eks. kemoterapi), nemlig 89,6 måneder (95 % CI 53,5 – ikke nået) versus 28,2 måneder (95 % CI 22,1 – 33,0).

### *Delkonklusion*

Ud fra denne observation vurderer fagudvalget, at andenlinjebehandling med ALK-TKI kan være mere effektivt end behandling med kemoterapi på effektmålet OS, men at der er væsentlig indirekthed i forhold til det kliniske spørgsmål, hvad angår tidligere behandlinger. Dette data siger ikke noget om effekten af lorlatinib.

### *CNS-progression (CNS-PFS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet CNS-progression kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ALK-positiv NSCLC giver hjernemetastaser hos ca. halvdelen af patienterne, hvilket kan medføre betydelig morbiditet.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet CNS-progression kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

### *Lorlatinib*

I ansøgers endelige ansøgning fremgår det, at der ikke er data for dette effektmål i *Study 1001* for kohorte EXP-3B, men udelukkende for kohorte EXP-3 (patienter behandlet med crizotinib og kemoterapi samt patienter behandlet med en andengenerations-ALK-TKI). Data er desuden opgjort som *intracranial time to tumour progression* (IC-TTP). Dette effektmål indeholder ikke patienter, som er døde af andre årsager, men er ellers ækvivalent til CNS-PFS. Fagudvalget vurderer, at der er indirekthed for dette effektmål, da data beskriver en anden patientpopulation end den, der er defineret i protokollen, men at data kan give en indikation af lorlatinibs effekt på hjernemetastaser. I kohorten EXP-3 var median IC-TTP ikke nået (95 % CI 6,9 måneder – ikke nået).

Der er nyligt publiceret data [15] for den samlede kohorte EXP-3B-5, der indeholder patienter behandlet med mindst én andengenerations-ALK-TKI inden behandling med lorlatinib. I denne kohorte opnåede 31 ud af 57 patienter et intrakranielt respons, og den mediane varighed for de patienter, som havde respons, var 12,4 måneder [15]. Disse data indikerer, at lorlatinib kan have effekt på hjernemetastaser hos patienter tidligere behandlet med andengenerations-ALK-TKI, men der er betydelig indirekthed i forhold til effektmålet CNS-PFS, som blev defineret i Medicinrådets protokol.

### *Kemoterapi*

Der er ikke indleveret data for effekten af platinbaseret kemoterapi på dette effektmål. Fagudvalget vurderer baseret på deres erfaring og viden fra andre studier, at kemoterapi generelt ikke har en god effekt på hjernemetastaser. Fagudvalget vurderer, at denne erfaring også gælder patienter tidligere behandlet med TKI.

### *Delkonklusion*

Baseret på resultater fra *Study 1001*, fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi estimerer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi, men at der er betydelige usikkerheder.

### *Uønskede hændelser (adverse events, AE)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [21].

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet 'uønskede hændelser' kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

### *Lorlatinib*

De uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib er opgivet for alle patienter i *Study 1001* (n = 295).

Fagudvalget accepterer denne tilgang, da den giver et større datagrundlag, og uønskede hændelser ikke forventes at variere væsentligt mellem de forskellige kohorter. I alt havde 62,4 % af patienterne behandlet med lorlatinib mindst én grad 3-4 AE (*serious adverse events* (SAE)). De fleste SAE's var sygdomsprogression eller relateret til kræftsygdommen, men der sås også sjældne SAE's såsom kognitive effekter. Kun 2,4 % af patienterne opførte med behandling med lorlatinib grundet uønskede hændelser, mens 23,4 % af patienterne fik reduceret dosis.

EMAs EPAR lister hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi, forhøjet lipase, ødem, perifer neuropati, anæmi, kognitive effekter, træthed og humørsvingninger som de hyppigst forekommende SAE's [12]. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af disse hændelser er biokemisk definerede og dermed ikke er til gene for patienterne, undtagen neuropati og kognitive effekter, som kan være meget generende for patienterne. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med lorlatinib er vedvarende og ikke gives som et antal serier (i modsætning til kemoterapi), hvorfor patienterne kan opleve bivirkninger gennem hele forløbet.

Fagudvalget har kendskab til andre ALK-TKI'er og vurderer, at bivirkningsprofilen for lorlatinib ikke adskiller sig markant. ALK-TKI'er er generelt godt tolererede af patienterne, og bivirkningerne er oftest håndterbare med relevant behandling og evt. dosisreduktion. Fagudvalget bemærker dog, at lorlatinib er afprøvet på et lille antal patienter, hvilket betyder, at sjældne bivirkninger ikke nødvendigvis er repræsenteret i studiet. Desuden bemærker fagudvalget, at frekvensen af neuropati og kognitive effekter kan give anledning til bekymring. Disse bivirkninger kan være meget generende for patienterne og vanskelige at håndtere. EMAs EPAR konkluderer, at sikkerhedsprofilen er, som det kan forventes for en ALK-TKI [12].

#### *Kemoterapi*

Fagudvalget finder det ikke relevant at benytte data fra observationelle studier til vurdering af uønskede hændelser, da rapportering af disse vil være helt anderledes i et observationelt studie end i et klinisk forsøg med et lægemiddel.

I KEYNOTE-189 indgik patienter med NSCLC uden ALK-translokation, men fagudvalget vurderer, at studiet godt kan bruges til dette effektmål, da ALK-translokation ikke forventes at påvirke risikoen for at få en uønsket hændelse. I alt oplevede 66,8 % af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi (første linje) uønskede hændelser grad 3-5 [20]. De hyppigste bivirkninger var hæmatologiske bivirkninger, kvalme, træthed, nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder. Der er væsentlig indirekthed i forhold til populationen, men fagudvalget vurderer, at data sammen med klinisk erfaring kan bruges til at vurdere bivirkningstyngden ved platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget har stor erfaring med behandling med platinbaseret kemoterapi og vurderer, at resultaterne fra KEYNOTE-189 afspejler, hvad der ses i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være generende for patienterne og påvirke deres daglige funktionsniveau. Visse af disse bivirkninger, såsom påvirkning af nyrerne, kan være livslange. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med kemoterapi ofte gives i serier, hvorfor de fleste bivirkninger vil være begrænset til en kortere periode. Det gælder dog ikke for nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder. Fagudvalget gør opmærksom på, at nogle patienter vil få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed af længere varighed.

#### *Delkonklusion*

Sammenlignet med platinbaseret kemoterapi vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen for lorlatinib er bedre for patienterne med de forbehold, der er nævnt.

#### *Progressionsfri overlevelser (PFS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet 'progressionsfri overlevelse' vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter generelt tåler behandling med en ALK-TKI godt i sammenligning med kemoterapi. Behandling efter progression på lorlatinib vil typisk bestå af platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en ALK-TKI længst muligt, pga. den favorable bivirkningsprofil.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet PFS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

#### *Lorlatinib*

I studiet af lorlatinib (*Study 1001*) indgik kohorten EXP-3B (n = 28), som svarer til den forventede danske patientpopulation. For denne kohorte var median PFS 5,5 måneder (95 % CI 2,9-8,2).

#### *Kemoterapi*

I det observationelle studie af Lin et al. var median PFS 4,3 måneder (95 % CI 2,9-5,8) for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi med pemetrexed, enten alene eller i kombination med andre præparater (n = 58). 32 patienter modtog udelukkende platinbaseret kemoterapi og pemetrexed, og de havde en median PFS på 3,2 måneder (intet konfidensinterval angivet). Fagudvalget vurderer, at estimatet for patienter, som udelukkende fik platinbaseret kemoterapi og pemetrexed, kan benyttes som estimat af effekten af komparator.

#### *Delkonklusion*

Samlet vurderer fagudvalget, at de bedste estimater for PFS er 5,5 måneder for lorlatinib og 3,2 måneder for platinbaseret kemoterapi. Data kan indikere, at lorlatinib giver længere PFS end komparator, men forskellen er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Der er væsentlig indirekthed og usikkerhed forbundet med den naive sammenligning, som er baseret på et ikke-randomiseret klinisk studie og et observationelt studie.

#### *Livskvalitet*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet 'livskvalitet' kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

#### *Lorlatinib*

I EMAs EPAR er data for livskvalitet beskrevet for 255 patienter i *Study 1001* af lorlatinib [12]. Fagudvalget accepterer, at data er opgivet for den samlede patientgruppe i studiet og ikke den relevante kohorte, da denne tilgang giver et større datagrundlag, og tidligere behandlinger ikke forventes at påvirke effektmålet 'livskvalitet' væsentligt.

Det fremgår, at 42,7 % af patienterne behandlet med lorlatinib havde en forbedring på EORTC-QLQ-C30. 39,6 % af patienterne havde stabil livskvalitet, mens 17,3 % af patienterne oplevede en forværring. EMAs EPAR vurderer, at resultaterne for livskvalitet afspejler en generel positiv effekt af lorlatinib og afspejler, at behandling med lorlatinib medfører, at patienternes kræftsymptomer mindskes. Fagudvalget skønner, at data kan indikere, at lorlatinib har en positiv effekt på livskvalitet.

#### *Kemoterapi*

Der er ikke indleveret relevante data for komparator i den endelige ansøgning. Fagudvalget har ikke kendskab til andre studier, som på en meningsfuld måde kan benyttes til at beskrive evt. ændringer i livskvalitet ved behandling med platinbaseret kemoterapi.

#### *Delkonklusion*

Samlet set er det derfor ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet af lorlatinib og platinbaseret kemoterapi.



### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uheldelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib, ikke kan kategoriseres.

Der er ikke datagrundlag for at udføre en kvantitativ sammenligning på noget effektmål. En naiv sammenligning antyder, at PFS kan være længere med lorlatinib end med platinbaseret kemoterapi. Forskellen i median PFS er mindre end den mindste kliniske relevante forskel, og sammenligningen er forbundet med betydelig usikkerhed.

Baseret på resultater fra *Study 1001*, fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi estimerer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi, men at der er betydelige usikkerheder.

Fagudvalget har klinisk erfaring med andre ALK-TKI'er og med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at ALK-TKI'er generelt er bedre tolereret af patienterne end platinbaseret kemoterapi.

Desuden gør fagudvalget opmærksom på, at patienter som behandles med ALK-TKI i anden linje kan behandles med platinbaseret kemoterapi i tredje linje, hvorfor lorlatinib giver patienterne en ekstra behandlingslinje.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

### 5.2.1 Litteratur

I ansøgers endelige ansøgning har ansøger kun indsendt data fra *Study 1001* af lorlatinib (se beskrivelse i afsnit 5.1.1). Til dette kliniske spørgsmål benyttes kohorterne EXP-4-5, der består af 111 patienter, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI. Der indgår ikke data for komparator. Fagudvalget har ikke kendskab til andre studier, som kan beskrive effekten af komparator for den relevante patientpopulation.

#### Population

Af tabel 4 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationerne i de inkluderede studier:

**Tabel 4: Baselinekarakteristika for studiepopulationen**

	Lorlatinib (EXP 4-5)
Antal patienter	N = 111
Alder (median, range)	51 (29-83)
Mænd (%)	44
ECOG Performance Status 0-1/2 (%)	46/65
Hjernemetastaser (%)	83

Der er altså ikke grundlag for at sammenligne studiepopulationer. Fagudvalget vurderer, populationen i studiet er sammenlignelig med patienter set i dansk klinisk praksis, med det forbehold at meget få patienter i dag vil blive behandlet med crizotinib i første linje.

### 5.2.2 Databehandling og analyse

Der er ikke indsendt komparative analyser, men ansøger har beskrevet resultaterne for *Study 1001*, kohorte EXP-4 og EXP-5. Disse kohorter består af patienter, som tidligere er behandlet med to eller tre tidligere ALK-TKI'er. Fagudvalget bemærker, at denne population ikke svarer fuldstændig til populationen defineret i Medicinrådets protokol (patienter som tidligere er behandlet med crizotinib og én anden ALK-TKI).

Fagudvalget har foretaget en narrativ beskrivelse af data for lorlatinib for hvert effektmål og har inddraget betragtninger fra klinisk spørgsmål 1, hvor det er relevant. Det drejer sig om effektmålene alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet.

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er ingen sammenligning, hvorfor det ikke er meningsfyldt.

Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af lorlatinib.

### 5.2.4 Effektestimater og kategorier

Der er ingen sammenligning, da der ikke foreligger data for komparator, og derfor ingen tabel over effektforskelle.

#### *Overlevelse (overall survival, OS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi lokal fremskreden og metastatisk NSCLC er uhelbredelig. Derfor er forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet afgørende.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I studiet af lorlatinib (1001) indgik kohorterne EXP 4-5 ( $n = 111$ ), som består af patienter, der tidligere er behandlet med to eller tre tidligere ALK-TKI'er. Efter 20 måneders medianopfølgning var ca. halvdelen af patienterne stadig i live. Median OS estimeres på dette tidspunkt, hvor data endnu ikke er fuldt modne, til 19,2 måneder (95 % CI 15,4 måneder – ikke nået).

Samlet set er der ikke datagrundlag for en relevant sammenligning.

Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan ikke kategoriseres.

#### *CNS-progression (CNS-PFS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet CNS-progression kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ALK-positiv NSCLC giver hjernemetastaser hos ca. halvdelen af patienterne, hvilket kan medføre betydelig morbiditet.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet CNS-progression kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I ansøgers endelige ansøgning er der ikke data for CNS-PFS, men for effektmålet *intracranial time to tumour progression (IC-TTP)*. Dette effektmål indeholder ikke patienter, som er døde af andre årsager, men er ellers ækvivalent til CNS-PFS. Fagudvalget vurderer, der er stor indirekthed i forhold til effektmålet defineret i Medicinrådets protokol, da data beskriver en anden patientpopulation end den definerede. Fagudvalget vurderer dog, at data fra *Study 1001* kan give en indikation af lorlatinibs effekt på hjernemetastaser.

Median IC-TTP var 15,7 måneder (95 % CI 11,0-15,7) i kohorten EXP-4 og ikke nået (95 % CI 8,3 – ikke nået) i kohorten EXP-5. Fagudvalget bemærker, at 51 ud af 81 patienter med målbare hjernemetastaser i *study 1001* (alle kohorter) opnåede et intrakranielt respons. Det indikerer, at lorlatinib givet efter progression på to eller flere linier ALK-TKI har effekt på hjernemetastaser.

Fagudvalget henviser til overordnede overvejelser i gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1 vedrørende fagudvalgets erfaringer med ALK-TKI og platinbaseret kemoterapi.

Baseret på resultater fra *Study 1001*, fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi estimerer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi, men at der er betydelige usikkerheder.

#### *Uønskede hændelser (adverse events, AE)*

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.

#### *Progressionsfri overlevelser (PFS)*

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet 'progressionsfri overlevelse' vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter generelt tåler behandling med en ALK-TKI godt i sammenligning med kemoterapi. Behandling efter progression på lorlatinib vil typisk bestå af platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en ALK-TKI længst muligt pga. den favorable bivirkningsprofil.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet PFS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I studiet af lorlatinib (*Study 1001*) indgik kohorten EXP-4-5 (n = 111), som består af patienter, der tidligere er behandlet med to eller flere ALK-TKI'er. For denne samlede kohorte var median PFS 6,9 måneder (95 % CI 5,4-9,5).

#### *Livskvalitet*

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.

### 5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uheldelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI, ikke kan kategoriseres.

Der er ikke indleveret data for komparator på dette kliniske spørgsmål.

Fagudvalget har klinisk erfaring med andre ALK-TKI'er og med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at ALK-TKI'er generelt er bedre tolereret af patienterne end platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget bemærker, at det er svært at vurdere effekten af tredjelinjebehandlingen i dette kliniske spørgsmål, da der ikke foreligger data for en patientpopulation, som minder tilstrækkeligt om den danske patientpopulation, og der ikke foreligger relevant data for komparator. Fagudvalget foreslår, at behandlingslinjer efter andenlinjebehandling skal bero på en individuel klinisk vurdering. Fagudvalget mener ikke, at det på nuværende tidspunkt er relevant at tale om standardbehandling i den pågældende sammenhæng.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget har en forventning om, at der i dansk klinisk praksis primært vil være patienter, som falder ind under den første del af indikationsbeskrivelsen (klinisk spørgsmål 1), dvs. anvendelse af lorlatinib efter alectinib.

## 7 Relation til behandlingsvejledning

På nuværende tidspunkt er der ikke en behandlingsvejledning for andenlinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft med ALK-translokation. Fagudvalget er ved at udarbejde behandlingsvejledninger for andenlinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft. Lorlatinib indgår som en af flere interventioner i behandlingsvejledningen for andenlinjebehandling af ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation og vil blive indplaceret i behandlingsvejledningen, der færdiggøres efter Rådets beslutning vedrørende lorlatinib.

## 8 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging. 2009;1–2.
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. 2016.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København; 2015. Dok nr. 144032.
6. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer. 2015;88(1):108–11.
7. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. Front Oncol. 2018;8(April):1–15.
8. ASCO. ASCO 2018: Updated ALEX Trial Results on Alectinib in Treatment-Naive ALK Mutation–Positive NSCLC. 2018.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):829–38.
10. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nat Rev Cancer. 2017;17.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
12. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA EPAR Lorlatinib. 2019;31(February). Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf)
13. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654–67.
14. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1590–9.
15. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H, et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Target Oncol [internet]. 2020;15(1):55–65. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>
16. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, Yeap BY, Chin E, Rooney M, et al. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-

Generation ALK Inhibitors. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(2):258–65. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.014>

17. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): A French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–17.
18. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409–16.
19. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874–86.
20. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>
21. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [internet]. NIH Publication. 2017. Tilgængelig fra: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Halla Skuladottir Overlæge, dr. Med	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Morten Hiul Suppli Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Onkologisk Selskab
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Louise Greve Dal (sundhedsøkonom) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Bettina Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

## 10 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	23. april.2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag 1

**Tabel 5. Effektestimater klinisk spørgsmål 1, inklusive ALUR og ASCEND**

Som beskrevet i afsnit 5.1.2 vurderer fagudvalget ikke, at data fra ALUR og ASCEND-5 kan benyttes til at vurdere effekten af den definerede komparator til lorlatinib, da der i disse studier blev benyttet en anden behandling i en senere behandlingslinje end specificeret i Medicinrådets protokol.

Data fra disse studier benyttes i den sundhedsøkonomiske model. Derfor er de rapporteret i dette bilag.

Klinisk spørgsmål 1	Lorlatinib EXP-3B (Study 1001)	Platin-baseret kemoterapi / pemetrexed (Lin et al.)	TKI-behandling Duruisseaux et al.	ALUR (pemetrexed el. docetaxel efter platinbaseret kemoterapi)	ASCEND (pemetrexed el. docetaxel efter platinbaseret kemoterapi)
Type af studie	Ikke-randomiseret	Observationelt studie	Observationelt studie	Data benyttes ikke i vurdering	Data benyttes ikke i vurdering
OS, median (mdr.)	21,1 [12,3;NR]		6,4	NR [8,6; NR]	20,1 [11,9; 25,1]
CNS-progression	NR [6,9;NR]			1,4 [1,2;1,6]	1,5 [1,3; 1,8]
SAE's (% patienter med mindst 1)	62,4			41,2	53
PFS, median (mdr.)	5,5 [2,9;8,2]	3,2		1,6 [1,3;4,1]	1,6 [1,4;2,8]
Livskvalitet					

NR står for "ikke nået".