

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC)

Handelsnavn	Alecensa
Generisk navn	Alectinib
Firma	Roche
ATC-kode	L01XE36
Virkningsmekanisme	Proteinkinasehæmmer (Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK) hæmmer)
Administration/dosis	Oral 600 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid
EMA-indikation	Alecensa er indiceret som monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
Godkendelsesdato	24.04.2018
Offentliggørelsesdato	24.04.2018
Dokumentnummer	18254
Versionsnummer	1.1
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at alectinib til førstelinjebehandling af patienter med ALK positiv NSCLC giver en **stor klinisk merværdi** for patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV og performance status 0-2 sammenlignet med crizotinib (evidensens kvalitet meget lav).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ALK	Anaplastisk Lymfom Kinase
ARR	Absolut Risiko Reduktion
CI	Konfidensinterval
CNS	Centralnervesystemet
DOR	<i>Duration Of Response</i> eller responsvarighed
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EML4ALK (ALK)	<i>Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4 (EML4) anaplastic lymphoma kinase</i>
EORTC–CTAE	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS	<i>European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale</i>
GRADE	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
NSCLC	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
ORR:	Objektiv Responstrate
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PS	<i>Performance Status</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

RECIST *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

RR Relativ Risiko

Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
2.1	Nuværende behandling	6
2.2	Alectinib	7
3	Metode	7
4	Litteratursøgning.....	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	9
6.1.1	Gennemgang af studier.....	9
6.1.2	Resultater og vurdering	10
6.1.3	Evidensens kvalitet.....	15
6.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1	16
7	Andre overvejelser	16
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	17
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	17
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
11	Referencer	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	20
13.1	Cochrane Risk of Bias	20
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af alectinib	21

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv NSCLC er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om alectinib anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Alk-positiv NSCLC

Omtrent 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC. Lungekræft inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad. I henhold til 7. udgave af TNM-klassifikation for lungekræft har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom.

I en tidligere behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) estimeres det, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årligt. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [1]. Prognosen for lungekræft var en 1 års overlevelsesrate for patienter med lungekræft stadie IIIB på 48,5 % i 2014 og for stadie IV 25,3 %. Tilsvarende var 5-års overlevelsen 4,6 % ved stadie IIIB og 2 % ved stadie IV [1,2].

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; EGFR-aktiverende mutationer (Epidermal Growth Factor Receptor) findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer, mens ALK-translokation (Anaplastisk Lymfom Kinase) findes hos 3-5 % af alle adenokarcinomer [3]. Incidensen for ALK-positiv NSCLC patienter i Danmark estimeres til at være 35 patienter årligt ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register [4].

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden få progression, ofte i centralnervesystemet (CNS) [5]. Generelt beskrives incidensen af hjernemetastaser blandt patienter med ALK-positiv NSCLC som værende høj og studier har vist, at 35-50 % af de inkluderede patienter havde hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske dysfunktioner og kognitive ændringer og med en median overlevelse på 3-6 måneder [5,6].

2.1 Nuværende behandling

Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen af metastatisk sygdom er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling [2].

Patienter med ALK-positiv NSCLC kan behandles med tyrosinkinasehæmmeren crizotinib, der er godkendt af KRIS som førstelinjebehandling. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Ved progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på andenlinje ALK-hæmmer (ceritinib eller alectinib). Fagudvalget forventer, at omkring 30 patienter årligt er kandidater til targeteret behandling med ALK inhibitorer.

På grund af blod-hjerne-barrieren er transporten af mange lægemidler begrænset og metastaser i CNS er derfor vanskelige at rette behandling imod. Derudover er mange lægemidler substrat for efflux-transportere, såsom P-glykoprotein, som i udtalt grad findes i blodhjernebarrieren. Dette medvirker til en lav koncentration af lægemidlet i CNS med deraf følgende begrænset effekt på tumor [5]. Blandt ALK-positiv NSCLC patienter, der modtog crizotinib i et retrospektivt studie, fik 46 % deres første progression i CNS [7].

Patienter, der progredierer på ALK-hæmmere i første og anden linje, tilbydes efterfølgende behandling jf. retningslinjen for ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-mutation [8].

2.2 Alectinib

Alectinib er en selektiv hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje og induktion af tumorcelledød (apoptose). Prækliniske data indikerer, at alectinib ikke er substrat for p-glykoprotein eller brystcancer-resistensprotein (BCRP), begge efflux-transportører i blod-hjerne-barrieren, hvorfor alectinib kan passere og tilbageholdes i centralnervesystemet (CNS). Dette kan have en specifik relevans i forhold til CNS metastaser. Alectinib har allerede indikationen til andenlinjebehandling efter progression eller intolerable bivirkninger af crizotinib.

Alectinib har den 18. december 2017 fået European Medicines Agency (EMA) godkendelse af indikationsudvidelse til: Monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med ALK-positiv fremskreden NSCLC. Det er denne indikationsudvidelse, den modtagne endelige ansøgning fra Roche og herværende vurderingsrapport omfatter.

Alectinib administreres oralt af patienten selv i hjemmet som fast dosis 600 mg 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid. Lægemidlet findes i kapsler af 150 mg.

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet, og ansøgningen betragtet som modtaget den 21. februar 2018. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet 5. februar 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført systematisk litteratursøgning som efterspurgt i protokollen, hvilket resulterede i ALEX studiet [9], Alecensa (alectinib) EPAR [10], en supplerende rapport fra European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) [11]. Herudover er der medtaget fem abstracts til besvarelse af protokollens øvrige overvejelser.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Databehandling i den endelige ansøgning

De statistiske analyser er udført af ansøger og valideret af Medicinrådets sekretariat.

Den endelige ansøgning og publikationen beskriver en intention to treat (ITT)-population og en sikkerhedspopulation (alle patienter som fik mindst en dosis af studiemedicinen), som begge rummer 303 patienter

Studiets primære effektmål var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS). De statistiske analyser er baseret på en stratificeret log rank test, samt Kaplan-Meier metoden for at estimere median PFS for hver behandlingsarm begge med 95% konfidensintervaller. En stratificeret Cox proportional-hazards regressionsmodel anvendes til at estimere behandlingseffekten ved udtrykket hazard ratio (HR) med 95 % konfidensintervaller. Sekundære effektmål i studiet fulgte et hierarki, som havde til formål at kontrollere for multipel testning [9]. Hvis forskellen mellem behandlingsgrupperne var signifikant med hensyn til det primære endepunkt (investigatorvurderet PFS), blev hvert af de sekundære endepunkter testet med et to-sidet 5 % signifikansniveau i følgende rækkefølge: PFS vurderet af en uafhængig komité, tid til CNS progression (vurderet af uafhængig komité) ifølge RECIST kriterier, investigatorvurderet responsrate samt samlet overlevelse.

Vurdering af datagrundlag

Samlet set betragtes det indleverede datagrundlag som tilstrækkeligt til at vurdere den kliniske merværdi af alectinib som mulig standardbehandling af førstelinjebehandling til ALK-positiv NSCLC med følgende bemærkninger:

Median PFS for det primære effektmål (vurderet af investigator) var ikke nået ved studiets afslutning for gruppen af patienter, som fik alectinib. Tilsvarende kunne der ikke vurderes en median overlevelse i nogen af grupperne, da data ikke var modne. I stedet vurderes 1 års overlevelse.

For livskvalitet blev der rapporteret data fra 64 % af patienterne i crizotinib-armen og 66 % af patienterne i alectinib-armen ved studiets begyndelse. Ansøger angiver i tabel A3 en Hazard Ratio (HR) for "tid til bekræftet forværring i global helbredsstatus" som overordnet mål, og inkluderer en narrativ beskrivelse af livskvalitet i ansøgningen.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af alectinib til patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV sammenlignet med crizotinib?

Fagudvalget vurderer, at alectinib til førstelinjebehandling af patienter med ALK positiv NSCLC giver en **stor klinisk merværdi** for patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV og performance status 0-2 sammenlignet med crizotinib (evidensens kvalitet meget lav).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

ALEX (NCT02075840): resultaterne er publicerede i 2017 [9].

Studiet er et globalt, ublindet, randomiseret klinisk fase III studie med tidligere ubehandlede ALK positive patienter med NSCLC. Patienterne blev randomiseret (1:1 ved en blok-stratificeret procedure) med 303 patienter randomiseret i alt, heraf 151 patienter i crizotinib-armen og 152 patienter i alectinib-armen.

Behandlingsvarighed frem til sygdomsprogression, ophør grundet bivirkninger, tilbagetrækning af samtykke eller død. Median opfølgningstid var 17,6 måneder (range 0,3-27,0 måneder) i crizotinib-armen og 18,6 måneder (range 0,5-29,0 måneder) i alectinib-armen.

Population

Baseline karakteristika	ALEX (NCT02075840)	
	Crizotinib (N: 151)	Alectinib (N:152)
Median alder	54,0 (18-91)	58,0 (25 – 88)
% kvinder	57,6	55,3
% ikke-asiatisk etnicitet	54,3	54,6

ECOG performance status (PS)		
% PS 0-1	93,4	93,4
% PS 2	6,6	6,6
% målbar CNS metastaser	38,4	42,1

Fagudvalget bemærker, at der i studiet indgår en større andel asiatiske patienter end forventeligt i en dansk population. Fagudvalget bemærker, at der ikke er forskel på effekt i forhold til asiatisk/ikke asiatisk etnicitet, samt at der kun er meget få patienter i PS2.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige følger nedenfor.

Progressionsfri overlevelse (PFS – investigatorvurderet) (kritisk)

PFS: tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død, RECIST version 1.1.

Tabel 1. Vurdering af klinisk merværdi: PFS (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median på 3 måneder eller ARR 5 %		ARR: 26,5 % [15,7; 35,7]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre CI grænse < 0,75	HR 0,47 [0,34; 0,65]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Medianen blev ikke opnået for alectinib i det primære effektmål investigator assessed PFS [17,7 måneder; ikke nået]. Derimod blev medianen opnået for crizotinib-armen, 11,1 måneder [9,1; 13,1]. For det sekundære effektmål independent review committee PFS blev medianen opnået for alectinib: median PFS 25,7 måneder [19,9; ikke nået] vs. 10,4 måneder [7,7; 14,6 måneder] for crizotinib. Fagudvalget finder ikke, at forskellen mellem investigator assessed og independent review committee er markant, men at den afspejler en forventet mindre variation. Begge effektmål vurderes til den samme kliniske merværdi af fagudvalget.

Der ses en 26,5 procentpoint ARR til fordel for alectinib ved 12 måneders PFS. Dette er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 5 procentpoint. Det relative effektestimat svarer til stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,75.

Samlet vurderer fagudvalget, at alectinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med en lav evidenskvalitet.

Behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

Behandlingsophør grundet bivirkninger fandt sted hos 17 patienter (11,1 %) i alectinib-armen og blandt 19 patienter (12,6 %) i crizotinib-armen.

Tabel 2: Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør grundet bivirkninger (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint ARR		1,4 % [-8,1; 6,5]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre CI grænse >1	0,89 [0,48; 1,64]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der blev påvist en ARR på 1,4 procentpoint i effektforskel til fordel for alectinib, hvilket er under det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 5 procentpoint. Det relative effektestimat svarer til væsentligheds-kriterierne for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse overskrider 1,0.

Samlet vurderer Fagudvalget, at alectinib har en **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med meget lav evidenskvalitet.

Overlevelse (vigtig)

Overlevelse: tid fra randomisering til død.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median på 3 måneder eller ARR 5 %		
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi	Øvre CI grænse > 1,0	HR 0,76 [0,48; 1,20]
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Data er ikke modne for median OS. Ifølge den publicerede artikel var 12 måneders overlevelsen 84,3 % [78,4% – 90,2%] i alectinib armen og 82,5% [76,1% – 88,9%] i crizotinib armen. HR er 0,76 [0,48; 1,20]. Baseret på den angivne HR svarer det relative effektestimat til væsentlighedskriterierne for ingen klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer, at forskellen på den kliniske merværdi på effektmålet PFS og OS kan tilskrives crossover effekter mellem de to arme i studiet. I den publicerede artikel angives det, at patienter i crizotinib-armen kan have modtaget alectinib efter sygdomsprogression, i de lande hvor alectinib allerede var godkendt og tilgængeligt, men der er ikke tal på dette.

Samlet vurderer fagudvalget, at alectinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med en meget lav evidenskvalitet.

Tid til CNS progression (vigtig)

Tid til CNS progression: tid fra randomisering til radiologisk CNS progression.

Antal hændelser i alectinib-armen var 18 personer (12 %) og i crizotinib-armen 68 (45 %)

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Tid til CNS progression (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	Median på 3 måneder eller ARR 5 %	ARR: 35,9 % [29,6; 39,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre CI grænse < 0,75
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der blev påvist en ARR på 35,9 procentpoint effektforskel til fordel for alectinib, hvilket er væsentligt over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 5 procentpoint. Det relative effektestimat svarer til væsentlighedskriterierne for stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er under 0,75.

Samlet vurderer fagudvalget, at alectinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med en lav evidens kvalitet.

Bivirkninger grad 3-5 (vigtig)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4,0 (EORTC – CTCAE 2010 [12]).

I alectinib-armen oplevede 33 patienter (21,7 %) bivirkninger grad 3-5 og for crizotinib-armen 49 patienter (32,5 %).

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: bivirkning grad 3-5 (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	ARR: 5 procentpoint		ARR: 10,7 % [0,72; 17,6]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi	Øvre CI grænse < 1,0	HR 0,67 [0,46; 0,98]
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der ses en ARR på 10,7 procentpoint til fordel for alectinib, hvilket er over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 5 procentpoint. Det relative effektestimat svarer til væsentlighedskriterierne for lille klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er under 1,00.

Samlet vurderer fagudvalget, at alectinib har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med meget lav evidenskvalitet.

Livskvalitet EORTC-QLQ-C30 (vigtig)

I protokollen blev der ønsket data på dette effektmål fra det validerede instrument EORTC-QLQ-C30, og den mindste klinisk relevante forskel var defineret som en gennemsnitlig ændring over tid på 5 point. Dette instrument er benyttet i ALEX studiet, og 64 % af patienterne i crizotinib-armen og 66 % af patienterne i alectinib-armen indgav oplysninger ved studiets begyndelse.

I den endelige ansøgning rapporteres en HR for "tid til bekræftet forværring i global helbredsstatus" på 0,72 [0,38; 1,39] mellem grupperne af patienter, som modtog alectinib og crizotinib. Desuden indeholder den endelige ansøgning en narrativ analyse, hvor der oplyses absolutte forskelle mellem grupperne på tidspunkter med 16 ugers mellemrum. Ifølge Medicinrådets metoder vurderes livskvalitet på absolutte forskelle, hvorfor fagudvalget vurderer, at alectinib har **ikke-dokumenterbar merværdi** på effektmålet livskvalitet.

Objektiv responsrate (ORR) (vigtig)

Procentvis andel af patienter som opnåede komplet (CR) eller partielt respons (PR), vurderet af investigator.

Table 7. Vurdering af klinisk merværdi: objektiv responsrate (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	ARR: 5 procentpoint	ARR: -7,4 % [-16,5; 1,71]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre CI grænse >1,0 RR 1,1 [0,98; 1,23]
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der blev påvist en ARR på 7,4 procentpoint effektforskel til fordel for alectinib, hvilket er over det prædefinerede mål for klinisk merværdi på 5 procentpoint. Det relative effektestimat svarer til væsentligheds-kriterierne for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse overskrider 1,0.

Samlet vurderer Fagudvalget, at alectinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med crizotinib på dette effektmål med meget lav evidens-kvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**, da dette var det laveste evidensniveau for et kritisk effektmål (behandlingsophør grundet bivirkninger). For alle effektmål er der nedgraderet for "inconsistency", da der kun indgik et studie i vurderingen. Desuden er der på enkelte effektmål nedgraderet for "imprecision", grundet brede konfidensintervaller. På alle effektmål undtagen overall survival er der nedgraderet for "risk of bias" grundet studiets ikke-blindede design. Nærmere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2

6.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Tabel 8. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1.

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
PFS	Kritisk	Stor	lav
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Ingen	Meget lav
Overlevelse	Vigtig	Ingen	Meget lav
Tid til CNS progression	Vigtig	Stor	Lav
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Lille	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Objektiv respons rate	Vigtig	Ingen	Meget lav

Fagudvalget finder, at der samlet er en **stor merværdi** af alectinib i forhold til crizotinib. Her vægter fagudvalget, at der er færre bivirkninger samt langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer i form af sygdomsprogression herunder særligt PFS og CNS progression. CNS progression er forbundet med væsentlige gener for patienterne, hvorfor der er stor værdi i at undgå dette. Fagudvalget bemærker, at det er første gang man har påvist en så god effekt på hjernemetastaser ved ALK positiv NSCLC. Samlet set betragtes evidensens kvalitet som meget lav, da dette er den laveste vurdering på et kritisk effektmål.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønskede hvis muligt data på patienter med en PS 3-4.

Ansøger har som svar på dette spørgsmål indleveret et publiceret single-arm studie [13]. Studiet inkluderede patienter med avanceret ALK+ NSCLC og PS fra 2-4, der modtog alectinib 300 mg 2 gange dagligt (japansk dosering). I studiet indgik 18 patienter, hvoraf de 6 var i PS 3-4. Studiets primære effektmål var ORR. Der var ingen forskel på ORR mellem patienter i PS 2 og PS 3 (4, en patient) på effekt. Det var ikke nødvendigt at reducere dosis eller stoppe behandlingen grundet bivirkninger. Median PFS var 10,1 måned, hvilket er længere end man normalt forventer patienter i lav PS overlever.

Medicinerådet vurderer at det på dette datagrundlag ikke er muligt at udtale sig om den kliniske merværdi til patienter i PS 3-4.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at alectinib til førstelinjebehandling af patienter med ALK positiv NSCLC giver en **stor klinisk merværdi** for patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV og performance status 0-2 sammenlignet med crizotinib (evidensens kvalitet meget lav).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at alectinib til førstelinjebehandling af patienter med ALK positiv NSCLC giver en **stor klinisk merværdi** for patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV og performance status 0-2 sammenlignet med crizotinib (evidensens kvalitet meget lav).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet NSCLC. Her vil man bl.a. tage stilling til, hvilken plads alectinib har i forhold til andre lægemidler til behandling af sygdommen.

Indtil da vurderer fagudvalget, at alectinib baseret på de kliniske data er at foretrække fremfor crizotinib til patienter med ALK positiv NSCLC i PS 0-2.

Fagudvalget vil i arbejdet med terapiområdet undersøge, hvilken andenlinjebehandling, der kan tilbydes efter alectinib i første linje.

11 Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2016.
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport. Copenhagen; 2016.
5. Baik C, Chamberlain M, Chow L. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1268–78.
6. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):101–14.
7. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1807–14.
8. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV. Copenhagen; 2017.
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. European Medicines Agency EMA. EPAR Alecensa 12th Oct 2017. London: European Medicines Agency; 2017.
11. European Network for Health Technology Assessment Eu. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK positive advanced non-small-cell lung cancer. Diemen, The Netherlands; 2017.
12. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0 (CTCAE). Bd. 2009, NIH Publication. 2010.
13. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, et al. Alectinib for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1161–6.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand Overlæge	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe overlæge	Region Nordjylland
Hanne Linnet Ledende overlæge	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Nina Voldby Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe Agla Jael Fridriksdottir Tenna Bekker

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler


13.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet med **The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**, hvor studiers risiko for bias vurderes som enten høj, lav eller uklar.

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Lav risiko for bias</u>	Randomization was stratified according to performance status, race and CNS metastases
Allocation concealment (Selection bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Lav risiko for bias</u>	"interactive or Web-based response system"
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Høj risiko for bias</u> <u>(lav risiko på effektmålet OS)</u>	"randomized open label study" Studiet er ikke blindet, aktive tiltag til at minimere bias er ikke beskrevet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Usikker risiko for bias</u>	Det kritiske effektmål PFS blev både vurderet af investigator og en uafhængig komite. Der var forskelle i vurderingen, men fagudvalget vurderer ikke disse forskelle var kritiske
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Lav risiko for bias</u>	"All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population"
Selective reporting (Reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"><u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål der beskrives i metodeafsnittet er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"><u>Lav risiko for bias</u>	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af alectinib

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	alectinib	crizotinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
PFS												
1	randomised trials	serious	serious ^a	not serious	not serious	none	62/152 (40.8%)	102/151 (67.5%)	HR 0.47 (0.34 to 0.65)	26 fewer per 100 (from 16 fewer to 36 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
PFS IRC												
1	randomised trials	serious	serious ^a	not serious	not serious	none			HR 0.50 (0.36 to 0.70)	15 fewer per 100 ^b	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Treatment discontinuation due to adverse events												
1	randomised trials	serious ^c	serious	not serious	very serious ^d	none	17/152 (11.2%)	19/151 (12.6%)	RR 0.89 (0.48 to 1.64)	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall Survival												
1	randomised trials	Not serious	serious ^a	not serious	very serious	none			HR 0.76 (0.48 to 1.20)	N/A	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Time to CNS progression												
1	randomised trials	serious	serious ^a	not serious	not serious	none	18/152 (11.8%)	68/151 (45.0%)	HR 0.16 (0.10 to 0.28)	36 fewer per 100 (from 30 fewer to 39 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Adverse effects related to treatment												
1	randomised trials	serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	33/152 (21.7%)	49/151 (32.5%)	RR 0.669 (0.460 to 0.980)	11 fewer per 100 (from 1 fewer to 18 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	alectinib	crizotinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	very serious	none			HR 0.72 (0.38 to 1.39)		N/A	IMPORTANT
Objective response rate												
1	randomised trials	serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	126/152 (82.9%)	114/151 (75.5%)	RR 1.10 (0.98 to 1.23)	8 more per 100 (from 2 fewer to 17 more)	 VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

a. 1 study

b. no confidence interval on absolute effect

c. open label study

d. wide confidence interval

e. no absolute effect