

Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft

*Direkte indplacering af lorlatinib til patienter
med ALK-translokation*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rangering, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i Medicinrådets protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	26. oktober 2022
Ikrafttrædelsesdato	26. oktober 2022
Dokumentnummer	153415
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med uheldelig ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation	3
2. Baggrund	4
3. Metode.....	5
4. Resultater	6
4.1 Studie- og populationskarakteristika	6
4.2 Databehandling og analyse	10
4.3 Resultater pr. effektmål	10
4.3.1 Præsentation af resultater for OS (kritisk effektmål)	10
4.3.2 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk effektmål).....	11
4.3.3 Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-4 (vigtigt effektmål).....	12
4.3.4 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler.....	13
4.3.5 Præsentation af resultater for PFS (vigtigt effektmål)	14
4.3.6 Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt effektmål)	17
4.3.7 Evidensens kvalitet	18
4.3.8 Fra evidens til anbefaling	18
4.3.9 Andre overvejelser	19
5. Referencer	20
6. Versionslog	22
7. Bilag.....	23
7.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	23
7.2 Bilag 2: GRADE	25

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. oktober 2022



1. Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til førstelinje- behandling af patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation

Medicinrådet vurderer, at lorlatinib kan ligestilles med alectinib og brigatinib som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation. Indplacering af lorlatinib fremgår af nedenstående tabel og sker på baggrund af en systematisk litteratursøgning og kliniske vurderinger beskrevet i tillægget her.

Medicinrådet gør opmærksom på, at det er en forudsætning for anbefalingen af lorlatinib, at det er ligestillet med de øvrige lægemidler. Medicinrådet kan senere bede ansøger om en cost utility analyse, hvis Medicinrådet vurderer at der er behov herfor.

Patienter med ALK-translokation

Anbefaling	Lægemiddel inkl. administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Alectinib, oral, 600 mg × 2 dagligt. Brigatinib, oral, 90 mg én gang dagligt i 7 dage og derefter 180 mg én gang dagligt. Lorlatinib, oral, 100 mg én gang dagligt.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg × 2 dagligt.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg × 1 dagligt.	Til progression eller intolerable bivirkninger

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der forventes behandlet med det lægemiddel, som bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

For lorlatinib gælder de samme overvejelser som for alectinib og brigatinib vedr. ældre patienter og patienter med dårlig performance status samt vedr. start, skift, monitorering og seponering af behandling. De kan ses i behandlingsvejledningens afsnit 7.1 og 7.2, som kan læses [her](#).



2. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Pfizers anmodning om direkte indplacering af lorlatinib i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uheldredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Medicinrådet ønsker at vurdere lorlatinib til førstelinjebehandling af patienter med ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation (ALK-positiv NSCLC). Lorlatinib vil blive sammenlignet med alectinib, som på anmodningstidspunktet var førstevalg til populationen jf. [Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldredelig ikke-småcellet lungekræft](#). I behandlingsvejledningen er alectinib og brigatinib ligestillet som førstelinjebehandling af patienter med ALK-positiv NSCLC. Mht. design og patientpopulation ligner de underliggende studier for lorlatinib og alectinib hinanden mest, mens det underliggende studie for brigatinib afviger fra de andre studier på en række parametre. Da alectinib og brigatinib tidligere er vurderet som ligeværdige, baseres vurderingen af lorlatinib sig på en sammenligning med alectinib.

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 2 i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. førstelinjebehandling af uheldredelig ikke-småcellet lungekræft](#).

Det nye kliniske spørgsmål er:

Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til behandling af patienter med en ALK-translokation?

Population

Patienter med ALK-translokation

Intervention

Lorlatinib (oral formulering, 100 mg 1 gang dagligt)

Komparator

Alectinib (oral formulering, 600 mg 2 gange dagligt).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel
Overall survival (OS)	Kritisk	Forskel i median OS på 3 måneder og forskell i andel af patienter i live efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	5 % ARR
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	5 % ARR og kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofiler
PFS	Vigtig	Forskel i median PFS på 3 måneder og forskell i andel af patienter, som har PFS efter 12 og 18 måneder på 5 % ARR
Livskvalitet	Vigtig	Klinisk betydende ændring på valideret skema
CNS-progression	Vigtig	Forskel i median på 3 måneder

3. Metode

Pfizer (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation i form af litteratur og komparative analyser, der besvarer det kliniske spørgsmål. Medicinrådet vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og derfor kan danne grundlag for dette tillæg til behandlingsvejledningen.



4. Resultater

4.1 Studie- og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som virksomheden har anvendt.

Virksomheden har taget udgangspunkt i den evidens, der foreligger i baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning [1] samt Medicinrådets vurdering af brigatinib som mulig førstelinjebehandling af patienter med ALK-positiv NSCLC [2]. Syv fuldtekstartikler og to abstrakts fra tre kliniske studier (CROWN, ALEX og ALESIA) er identificeret, hvor to af studierne, CROWN og ALEX, ligger til grund for de komparative analyser, se Tabel 2. Desuden indgår lægemidlernes produktresuméer for både lorlatinib [3] og alectinib [4].

Tabel 2. Oversigt over studier

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Intervention vs. komparator	Anvendelse
Shaw AT et al. 2020 [5] Solomon BJ et al. 2022 – abstrakt [6] Solomon BJ et al. 2022 – abstrakt [7]	CROWN	NCT03052608	Lorlatinib vs. crizotinib	
Peters S et al. 2017 [8] Gadgeel S et al. 2018 [9] Pérol M et al. 2019 [10] Mok T et al. 2020 [11]	ALEX	NCT02075840	Alectinib vs. crizotinib	Klinisk spørgsmål 2; lorlatinib vs. alectinib
Zhou C et al. 2019 [12]	ALESIA	NCT02838420	Alectinib vs. crizotinib	

CROWN

Dette er et randomiseret, ublindet fase 3-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af førstelinjebehandling med lorlatinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til lorlatinib, 100 mg 1 gang dagligt (n = 149), eller crizotinib, 250 mg 2 gange dagligt (n = 147). Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelsen af hjernemetastaser (ja eller nej) og etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt per-protokol.



Studiets primære endepunkt var PFS, vurderet ved brug af RECIST 1.1 af en blindet uafhængig central review (BICR). Sekundære endepunkter inkluderede investigator-vurderet PFS, overlevelse (*overall survival* (OS)), objektiv responsrate, objektiv intrakraniell respons, sikkerhed og livskvalitet (målt med EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L). Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

ALEX

Dette er et randomiseret, ublindt fase 3-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af førstelinjebehandling med alectinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til alectinib, 600 mg 2 gange dagligt (n = 152), eller crizotinib, 250 mg 2 gange dagligt (n = 151). Randomiseringen var stratificeret efter performance status (PS 0/1 vs. 2), etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og tilstedeværelsen af CNS-metastaser (ja eller nej). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt per-protokol. Efterfølgende behandling ved progression var op til den behandelende læge og kunne inkludere alectinib efter crizotinib i de lande, hvor behandlingen var godkendt.

Sygdomsprogression blev vurderet af investigator eller af en uafhængig review-komité (*Independent Review Committee* (IRC)) ved brug af RECIST 1.1. IRC lavede to vurderinger af sygdomsprogression: én for general sygdomsprogression (*all disease*) og én for CNS-endepunkter – begge ved brug af RECIST 1.1. IRC vurderede alene sygdomsprogression i forbindelse med den primære analyse og ikke ved senere tidspunkter. Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet PFS. Sekundære endepunkter inkluderede IRC-vurderet PFS, IRC-vurderet tid til CNS-progression, OS, sikkerhed og livskvalitet (målt med EORTC-QLQ-C30). Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

ALESIA

Studiet er magen til ALEX-studiet i design, men inkluderede kun asiatiske patienter. Studiets formål var at sammenligne den kliniske effekt af alectinib med crizotinib for at afgøre, om PFS-effekten vil være sammenlignelig med den, der blev rapporteret i ALEX-studiet. Studiebeskrivelsen af ALEX-studiet (se ovenfor) beskriver også ALESIA.

Tabel 2 og 3 viser hhv. oversigt over studiekarakteristika og effektmål, der ligger til grund for de komparative analyser (kun for CROWN og ALEX), og studierne baselinekarakteristika.

Da ALESIA-studiets design og formål er identisk med ALEX-studiet, frasat at ALESIA udelukkende inkluderede asiatiske patienter, har ansøger ikke inkluderet studiet i den komparative analyse.

Studier anvendt i den komparative analyse

I Tabel 3 og Tabel 4 nedenfor fremgår hhv. studie- og baselinekarakteristika for de studier, der ligger til grund for den komparative analyse (CROWN og ALEX).



Tabel 3. Oversigt over studiekarakteristika og effektmål, der indgår i de komparative analyser

Studienavn	NCT-nummer	Studiearme		Median opfølgningstid (ITT)	Overkrydsning tilladt	Patient-subgruppe	Referencer	Effektmål, der indgår i de komparative analyser
		Intervention	Komparator					
CROWN	NCT03052608	Lorlatinib	Crizotinib	18,3 mdr. for PFS i lorlatinib-armen	Nej	ALK-positiv NSCLC	Shaw AT et al. 2016	OS
				14,8 mdr. for PFS i crizotinib-armen				
				36,7 mdr. for PFS i lorlatinib-armen			Solomon BJ et al. 2022 – abstrakt	BIRC-vurderet PFS Investigator-vurderet PFS Tid til CNS-progression CNS-responsrate (narrativt) Uønskede hændelser grad 3-4 Behandlingsophør grundet bivirkninger Livskvalitet – tid til forværring, QLQ-C30
				29,3 mdr. for PFS i crizotinib-armen				
36,7 mdr. for PFS i lorlatinib-armen	Solomon BJ et al. 2022 – abstrakt	Efterfølgende behandling*						
29,3 mdr. for PFS i crizotinib-armen								
ALEX	NCT02075840	Alectinib	Crizotinib	18,6 mdr. for PFS i alectinib-armen	Nej	ALK-positiv NSCLC	Peters S et al. 2017	BIRC-vurderet PFS Tid til CNS-progression
				17,6 mdr. for PFS i crizotinib-armen			Gadgeel S et al. 2018	CNS-responsrate (narrativt)
				37,8 og 48,2 mdr. for hhv. PFS og OS i alectinib-armen			Pérol M et al. 2019	Livskvalitet – tid til forværring, QLQ-C30
				23,0 og 23,3 mdr. for hhv. PFS og OS i crizotinib-armen			Mok T et al. 2020	OS Investigator-vurderet PFS Uønskede hændelser grad 3-4 Behandlingsophør grundet bivirkninger

*Indgår ikke i de komparative analyser.



Tabel 4. Baselinekarakteristika i CROWN- og ALEX-studierne

	ALEX		CROWN	
	Crizotinib (n = 151)	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 147)	Lorlatinib (n = 149)
Alder, år – mean ± SD	53,8 ± 13,5	56,3 ± 12,0	55,6 ± 13,5	59,1 ± 13,1
Mænd, n (%)	64 (42)	68 (45)	56 (38)	65 (44)
Etnicitet, n (%)				
Ikke-asiatisk	82 (54)	83 (55)	73 (50)	72 (48)
Asiatisk	69 (46)	69 (45)	65 (44)	65 (44)
Mangler			9 (6)	12 (8)
ECOG, n (%)				
0/1	141 (93)	142 (93)	138 (94)	146 (98)
2	10 (7)	10 (7)	9 (6)	3 (2)
Stadie, n (%)				
IIIA			0	1 (1)
IIIB	6 (4)	4 (3)	8 (5)	12 (8)
IV	145 (96)	148 (97)	139 (95)	135 (91)
Andet*			0	1 (1)
Histologi, n (%)				
Ikke-planocellulær	142 (94)	137 (90)	140 (95)	140 (94)
Andet**	9 (6)	15 (10)	7 (5)	9 (6)
CNS-metastaser, n (%)***	58 (38)	64 (42)	40 (27)	38 (26)
Tidligere strålebehandling af hjernen, n (%)	21 (14)	26 (17)	10 (7)	9 (6)

*AJCC-version 8.0 frem for AJCC-version 7.0 som for øvrige patienter.

**Inkluderer adenosquamous karcinom, blandet med primært ikke-planocellulær komponent, planocellulær karcinom og andet.

***Vurderet af en uafhængig reviewkomité/uafhængig blindet central komité.

AJCC = *The American Joint Committee on Cancer*; CNS = *centralnervesystem*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*.

I begge studier indgår der patienter med uheldelig ALK-positiv NSCLC uden forudgående systemisk behandling af deres avancerede sygdom. Studierne lignede også hinanden i design ved at sammenligne det eksperimentelle lægemiddel over for crizotinib.

Overordnet vurderet fagudvalget, at studiepopulationerne er sammenlignelige med hinanden og den danske patientpopulation. Der er forskel i andelen af patienter, der havde hjernemetastaser ved baseline (ca. 26 % i CROWN vs. ca. 40 % i ALEX). Dette kan potentielt påvirke størrelsesordenen af effektestimaterne ved den indirekte



sammenligning, da studierne komparator, crizotinib, ikke er effektiv mod hjernemetastaser i modsætning til alectinib og lorlatinib.

Fagudvalget accepterer det evidensgrundlag, ansøger har anvendt i de komparative analyser, herunder eksklusion af ALESIA-studiet.

4.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlaget, databehandlingen og analyserne beskrevet.

Da der ikke findes en direkte sammenligning af lorlatinib og alectinib, er der udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af data i CROWN- og ALEX-studierne. Den relative forskel er estimeret ved brug af Buchers metode, hvilket begrundes i sammenligneligheden af studierne – både hvad angår studiepopulationerne og studiedesign.

Den indirekte sammenligning er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af virksomheden eller supplere med yderligere beregninger.

Følgende fremhæves vedr. den indirekte sammenligning:

- Studierne har forskellig opfølgningstid, hvilket især er af betydning for tolkning af OS-data. OS-data fra ALEX-studiet stammer fra median opfølgningstid på 48,2 måneder for alectinib-armen, mens det nyeste OS-datasæt fra CROWN-studiet stammer fra median opfølgningstid på 18,3 måneder for PFS i lorlatinib-armen. Sammenligning af OS-data mellem de to studier er derfor usikker.
- Patienter i de to studier har haft adgang til forskellige lægemidler ved progression. Patienter i CROWN-studiet har haft flere tilgængelige lægemidler som efterfølgende behandlinger, da studiet er initieret på et senere tidspunkt og flere ALK-hæmmere i mellemtiden er godkendt til efterfølgende behandling. Det bidrager yderligere til usikkerheden ved sammenligning af OS-data mellem de to studier.
- CNS-responstrate fra studierne sammenlignes narrativt pga. få hændelser.
- Virksomheden har indleveret livskvalitetsdata fra CROWN-studiet, som ønskes behandlet fortroligt. Disse data vil blive gennemgået narrativt, men indgår ikke i selve vurderingen, som skal baseres på et grundlag, der kan offentliggøres.

4.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

4.3.1 Præsentation af resultater for OS (kritisk effektmål)

Resultatet fra den indirekte sammenligning samt resultater fra de to studier fremgår af Tabel 5. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en hazard ratio (HR).



Tabel 5. OS-resultater fra CROWN- og ALEX-studierne samt fra den indirekte sammenligning

Studie	CROWN [5]		ALEX [11]	
	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
N	147	149	151	152
Samlet overlevelse (OS)				
Hændelser, n (%)	28 (19)	23 (15)	62 (41,1)	51 (33,6)
12-mdr. OS-rate*	~ 85 %	~ 90 %	~ 85 %	~ 85 %
18-mdr. OS-rate*	~ 80 %	~ 90 %	~ 78 %	~ 80 %
Median OS, måneder (95 % CI)	Ikke opnået	Ikke opnået	57,4 (34,6; NR)	Ikke opnået
HR (95 % CI)	0,72 (0,41; 1,25)		0,67 (0,46; 0,98)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: HR 1,07 (0,56; 2,05)			

*Aflæst af studiernes Kaplan-Meier-kurve.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet OS

På baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lorlatinib og alectinib, hvad angår OS hos patienter med ALK-positiv NSCLC.

I vurderingen har fagudvalget lagt vægt på den relative effektforskel fra den indirekte sammenligning, som viser, at der ikke kan påvises en statistisk relevant effektforskel mellem lorlatinib og alectinib.

OS-data fra studierne er stadig umodne med få hændelser, og resultatet fra den indirekte sammenligning er derfor forbundet med usikkerhed.

4.3.2 Præsentation af resultater for behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk effektmål)

Resultatet fra den indirekte sammenligning og resultater fra de to studier fremgår af Tabel 6. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en relativ risiko (RR).



Tabel 6. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser fra CROWN- og ALEX-studierne samt resultatet fra den indirekte sammenligning

Studie	CROWN [6]		ALEX [11]	
	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
Intervention				
N	147	149	151	152
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser				
Hændelser, n/N (%)	14/142 (9,9)	11/149 (7,4)	22/151 (14,6)	22/152 (14,5)
Resultat af indirekte analyse RR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: RR 0,75 (0,30; 1,92)			

Fagudvalgets konklusion på effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

På baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lorlatinib og alectinib, hvad angår behandlingsophør grundet uønskede hændelser hos patienter med ALK-positiv NSCLC.

Lidt flere patienter stoppede i behandling med alectinib pga. uønskede hændelser sammenlignet med lorlatinib, men fagudvalget vurderer, at der er ikke tale om klinisk betydende forskel.

4.3.3 Præsentation af resultater for uønskede hændelser, grad 3-4 (vigtigt effektmål)

Resultatet fra den indirekte sammenligning og resultater fra de to studier fremgår af Tabel 7. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en relativ risiko (RR).

Tabel 7. Uønskede hændelser, fra 3-4, fra CROWN- og ALEX-studierne samt resultatet fra den indirekte sammenligning

Studie	CROWN [6]		ALEX [11]	
	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
Intervention				
N	147	149	151	152



Studie	CROWN [6]		ALEX [11]	
Uønskede hændelser grad 3-4				
Hændelser, n/N (%)	81/142 (57,0)	113/149 (75,8)	78/151 (51,7)	72/152 (47,4)
Resultat af indirekte analyse	Lorlatinib vs. alectinib:			
RR (95 % CI)	RR 1,45 (1,10; 1,93)			

Fagudvalgets konklusion på effektmålet uønskede hændelser, grad 3-4

På baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at flere patienter oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib sammenlignet med alectinib.

Fagudvalget har langt mere klinisk erfaring med alectinib end med lorlatinib, og derfor er der endnu begrænset erfaringer med bivirkningerne forbundet med lorlatinib.

Fagudvalget bemærker, at patienternes livskvalitet ikke bliver påvirket af den højere bivirkningsfrekvens ved behandling med lorlatinib (se afsnit 3.3.7). Ligeledes fører bivirkningerne ikke til hyppigere behandlingsophør, jf. afsnit 3.3.2.

4.3.4 Kvalitativ gennemgang af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende studier [3,4].

De hyppigst indberettede bivirkninger ved behandling med lorlatinib er hyperkolesterolæmi (81,1 %), hypertriglyceridæmi (67,2 %), ødem (55,7 %), perifer neuropati (43,7 %), vægtstigning (30,9 %), kognitive virkninger (27,7 %), træthed (27,3 %), ledsmerter (artragi, 23,5 %), diarré (22,9 %) og virkninger på humøret (21,0 %) [3]. De hyppigst forekommende bivirkninger af grad 3-4 i CROWN-studiet ved behandling med lorlatinib var hyperkolesterolæmi (19,4 %), hypertriglyceridæmi (22,8 %) samt vægtøgning (20,1 %) og forhøjet blodtryk (11,4 %) [5]. I lorlatinibs produktresumé er der særlig advarsel og forsigtighedsregler vedr. hyperlipidæmi, bivirkninger i centralnervesystemet, atrioventrikulær blok, fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion, lipase- og amylasestigning, interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis, forhøjet blodtryk og hyperglykæmi [3].

De hyppigste bivirkninger (≥ 20 %) ved behandling med alectinib er forstoppelse (obstipation), muskelsmerter (myalgi), ødem, blodmangel, udslæt, forøget bilirubin og kvalme [4]. De hyppigst forekommende bivirkninger af grad ≥ 3 i ALEX-studiet ved behandling med alectinib var blodmangel (5,9 %), forhøjet aspartattransaminase (5,3 %), forhøjet alanin-aminotransferase (4,6 %) og lungebetændelse (4,6 %) [11]. I alectinibs produktresumé er der særlig advarsel og forsigtighedsregler vedr. ILS/pneumonitis,



bradykardi, levertoksicitet, svær myalgi og forhøjet kreatinkinase, gastrointestinal perforation og fotosensitivitet [4].

Lorlatinibs bivirkningsprofil adskiller sig fra andre ALK-hæmmere ved i højere grad at relatere sig centralnervesystemet. Kognitive bivirkninger og humørpåvirkning af grad 3-4 blev oplevet af hhv. 3,4 % og 1,3 % af patienterne i lorlatinib-armen i CROWN-studiet [5]. En opgørelse præsenteret på ESMO 2021 om håndteringen af CNS-bivirkninger i CROWN (baseret på det første *data cut-off*) viser, at der blev registreret 86 CNS-relaterede uønskede hændelser af alle grader i 52 patienter. Af disse forsvandt 48 (56 %) – de fleste uden intervention, mens 33 (38 %) ikke oplevede bedring. Langt de fleste bivirkninger, der ikke forsvandt, var af grad 1. To patienter stoppede behandlingen på grund af CNS-bivirkninger [13]. En nyligt publiceret retrospektiv opgørelse fra Food and Drug Administration's bivirkningsdatabase har vist, at der også er registreret psykiatriske bivirkninger relateret til de andre ALK-hæmmere brigatinib, alectinib, ceritinib og crizotinib. Hyppigheden af disse var højere for lorlatinib (2,8 %) end for de andre ALK-TKI'er (1,2 % for brigatinib, 0,7 % for alectinib, 0,6 % for ceritinib og 0,3 % for crizotinib) [14].

Fagudvalgets samlede vurdering på baggrund af lægemidlernes bivirkningsprofiler

Både lorlatinib og alectinib kan medføre en række bivirkninger, og for begge lægemidler er der risiko for alvorlige bivirkninger. Fagudvalget har mindre kendskab til bivirkningerne ved behandling med lorlatinib, og der vil som konsekvens være særlig opmærksomhed i starten omkring forekomsten af bivirkninger ved behandling med lorlatinib. Det gælder især bivirkninger i centralnervesystemet og hyperlipidæmi, hvilket er bivirkninger, der ikke ses så hyppigt ved de andre ALK-hæmmere.

4.3.5 Præsentation af resultater for PFS (vigtigt effektmål)

Resultatet fra den indirekte sammenligning og resultater fra de to studier fremgår af Tabel 8. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en hazard ratio (HR).



Table 8. PFS-results from CROWN- and ALEX-studies and from the indirect comparison

Study	CROWN [5,6]		ALEX [8,11]	
	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
Progressionsfri overlevelse (PFS)				
N	147	149	151	152
Median PFS (BICR-vurderet), måneder (95 % CI)	9,3 (7,6; 11,1)	Ikke opnået	10,4 (7,7; 14,6)	25,7 (19,9; NR)
HR (95 % CI)	0,27 (0,18; 0,39)		0,50 (0,36; 0,70)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: HR 0,54 (0,33; 0,89)			
12-mdr. PFS-rate (investigator-vurderet) (95 % CI)	35 % (27; 43)	80 % (73; 86)	48,7 % (40,4; 56,9)	68,4 % (61,0; 75,9)
Median PFS (investigator-vurderet), måneder (95 % CI)	9,1 (7,4; 10,9)	Ikke opnået	10,9 (9,1; 12,9)	34,8 (17,7; NR)
HR (95 % CI)	0,19 (0,13; 0,27)		0,43 (0,32; 0,58)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: HR 0,44 (0,27; 0,71)			

BICR = *Blinded independent central review.*



Fagudvalgets konklusion på effektmålet PFS

På baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at ALK-positiv NSCLC-patienter progredierer langsommere på behandling med lorlatinib sammenlignet med alectinib.

Median PFS er ikke nået for lorlatinib, men estimeres den ud fra Buchers metode (HR ved indirekte sammenligning og en eksponentiel aftagende hændelsesrate med udgangspunkt i den dokumenterede median PFS-BICR for alectinib) fås 47,6 måneder, som er en forbedring på 21,9 måneder i forhold til median PFS-BICR fra ALEX-studiet.

Fagudvalget fremhæver, at PFS-data fra CROWN-studiet stadig er umodne, og resultatet fra den indirekte sammenligning er derfor forbundet med usikkerhed. Fagudvalget vurderer, at PFS-estimatet for lorlatinib mest sandsynligvis vil øges med længere opfølgningstid.

Præsentation af resultater for CNS-progression (vigtigt effektmål)

Resultatet fra den indirekte sammenligning og resultater fra de to studier fremgår af Tabel 9. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en hazard ratio (HR).

Tabel 9. CNS-progression fra CROWN- og ALEX-studierne samt fra den indirekte sammenligning

Studie	CROWN [6]		ALEX [8,9]	
	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
N	147	149	151	152
Tid til CNS-progression				
Hændelser, n (%)	51 (34,7)	9 (6)	68 (45,0)	18 (11,8)
Median tid til CNS-progression, måneder (95 % CI)	16,6 (11,1; NR)	Ikke opnået	Ikke tilgængeligt	Ikke tilgængeligt
HR (95 % CI)	0,08 (0,04; 0,17)		0,16 (0,10; 0,28)	
Resultat af indirekte analyse csHR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: HR 0,50 (0,22; 1,16)			



Studie	CROWN [6]		ALEX [8,9]	
CNS-responsrate				
N*	39	37	58	64
Hændelser, n (%)	7 (17,9)	24 (64,9)	15 (25,9)	38 (59,4)

*Kun opgjort hos patienter med hjernemetastaser ved behandlingsstart.

csHR = *cause specific* HR.

Fagudvalgets konklusion på effektmålet CNS-progression

På baggrund af resultaterne fra den indirekte sammenligning vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lorlatinib og alectinib, hvad angår CNS-progression hos patienter med ALK-positiv NSCLC.

Begge studier viser, at lorlatinib og alectinib er mere effektive mod hjernemetastaser end crizotinib, hvilket er forventeligt, da crizotinib har dårlig CNS-penetrans. Resultaterne stammer fra få patienter og skal derfor tages med forbehold.

4.3.6 Præsentation af resultater for livskvalitet (vigtigt effektmål)

Data på livskvalitet bliver opgjort som tid til forværring, målt med det sygdomsspecifikke værktøj EORTC-QLQ-C30. Resultatet fra den indirekte sammenligning og resultater fra de to studier fremgår af Tabel 10. Fra den indirekte sammenligning foreligger der kun en relativ effektforskel i form af en hazard ratio (HR).

Tabel 10. Livskvalitetsdata fra CROWN- og ALEX- studierne samt fra den indirekte sammenligning

Studie	CROWN [15]		ALEX [10]	
Intervention	Crizotinib	Lorlatinib	Crizotinib	Alectinib
N	147	149	151	152
Tid til forværring				
Median tid til forværring, HR (95 % CI)	■		0,72 (0,38; 1,39)	
Resultat af indirekte analyse HR (95 % CI)	Lorlatinib vs. alectinib: ■			



Fagudvalgets konklusion på effektmålet livskvalitet

Studiernes forskellige opfølgningstider vanskeliggør enhver sammenligning af livskvalitetsdata fra de to studier. Begge studier indikerer, at patienternes livskvalitet er bedre ved behandling med enten lorlatinib eller alectinib sammenlignet med crizotinib, om end forskellen ikke er klinisk meningsfuld [10,16].

Da data fra CROWN-studiet ønskes behandlet fortroligt af virksomheden, indgår data ikke i den samlede vurdering.

4.3.7 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#) ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Indledningsvis blev lægemidlernes direkte sammenligninger med crizotinib vurderet.

- Overordnet var CROWN-studiet af lorlatinib sammenlignet med crizotinib af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene OS og livskvalitet).
- Overordnet var ALEX-studiet af alectinib sammenlignet med crizotinib af lav kvalitet. Evidensen er nedgraderet på baggrund af inkonsistens (kun ét studie) og unøjagtighed (konfidensintervallet for effektmålene OS og livskvalitet).

Da merværdien af lorlatinib sammenlignet med alectinib er vurderet via indirekte sammenligninger, er der yderligere nedjusteret for indirekte evidens. Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra det lavest vurderede kritiske effektmål (OS-data ved alle studier).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

4.3.8 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der for patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation endnu ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem lorlatinib og alectinib.

De tilgængelige data viser, at patienter progredierer langsommere på behandling med lorlatinib sammenlignet med alectinib. Fagudvalget konstaterer, at der i den forhåndenværende dokumentation ikke er påvist forskel mellem lorlatinib og alectinib for det kritiske effektmål overlevelse. Om forskellen i PFS vil udmønte sig i en overlevelseshæder, er uklart på nuværende tidspunkt og vil kræve længere opfølgningstid fra studierne, især CROWN-studiet.

Der var ikke forskel i behandlingsophør pga. uønskede hændelser mellem lorlatinib og alectinib, men der blev observeret flere grad 3-4 bivirkninger ved behandling med



lorlatinib. For begge lægemidler er der risiko for alvorlige bivirkninger. Fagudvalget har mindre kendskab til bivirkningerne ved behandling med lorlatinib, og der vil som konsekvens være særlig opmærksomhed i starten omkring forekomsten af bivirkninger ved behandling med lorlatinib. Fagudvalget bemærker, at patienternes livskvalitet ikke fremstår påvirket af den højere frekvens af grad 3-4 hændelser ved behandling med lorlatinib. Ligeledes fører bivirkningerne ikke til hyppigere behandlingsophør.

Den indirekte sammenligning af alectinib og lorlatinib indikerer, at der ikke er nogen forskel mellem lægemidlerne, hvad angår CNS-progression.

På baggrund af den nuværende tilgængelige evidens vurderer fagudvalget, at lorlatinib og alectinib samlet set er ligeværdige behandlingsalternativer, og at de to lægemidler kan ligestilles til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og ALK-translokation.

4.3.9 Andre overvejelser

Lorlatinib blev i marts 2021 godkendt som enten andenlinje- eller tredjelinjebehandling til patienter med ALK-positiv NSCLC, som har progredieret på enten alectinib eller brigatinib i første eller anden linje [17].

26/149 (17,4 %) [16] og 51/152 (33,6 %) [11] af patienterne i hhv. CROWN- og ALEX - studierne havde modtaget mindst én efterfølgende behandling (opgjort på studiernes længst tilgængelige opfølgningstid). I begge studier modtog de fleste patienter en ALK-hæmmer ved progression. De to studier er designet og gennemført på forskellige tidspunkter, hvor patienternes adgang til efterfølgende behandling har været forskellig. Det betyder, at sammenligning af OS-data fra de to studier vil være forbundet med usikkerhed og ikke nødvendigvis vil kunne belyse, om der er forskel i effekten af førstelinjebehandlingen.



5. Referencer

1. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/tosjmejz/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/lhxfyxgy/medicinraadets_vurdering_vedr-brigatinib_til_uhelbredelig_alk-positiv_nsclc-vers-1-0_adlegacy.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé lorlatinib. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviquaepar-product-information_da.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé alectinib. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensaepar-product-information_da.pdf
5. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;383(21):2018–29. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027187>
6. Solomon B, Bauer T, Mok T, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Abstract CT223: Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Res* [internet]. 2022;82(12_Supplement):CT223–CT223. Tilgængelig fra: https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/CT223/702756/Abstract-CT223-Updated-efficacy-and-safety-from
7. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (pts) with ALK + advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [internet]. 2022;40(16_suppl):9069–9069. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9069
8. 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* [internet]. 2017;377(9):829–38. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
9. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(11):2214–22. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419318848>
10. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus



- crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* [internet]. 2019;138:79–87. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500219306725>
11. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(8):1056–64. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420397969>
 12. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* [internet]. 2019;7(5):437–46. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019300530>
 13. Solomon BJ, Mok TSK, Hayashi H, Bearz A, Penkov KD, Wu Y-L, et al. 1199P Dose modification for the management of CNS adverse events in the phase III CROWN study of lorlatinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* [internet]. 2021;32:S957–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421040345>
 14. Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A, Facchinetti F, Ardizzoni A, Raschi E, et al. Psychiatric Adverse Reactions to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol* [internet]. 2022;17(1):43–51. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-021-00865-8>
 15. Pfizer. Data-on-file: updated data set from CROWN.
 16. European Medicines Agency (EMA). EPAR lorlatinib til førstelinje. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
 17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. 2021; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/sibn4axm/medicinraadets_anbefaling_vedr-_lorlatinib_til_behandling_af_uhelbredelig_alk-positiv_ikke-småcellet_lungekræft-_version_2-0_adlegacy.pdf



6. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. oktober 2022	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag

7.1 Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tablet 11. Vurdering af risiko for bias ALEX, NCT02075840

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Block-stratificeret randomisering af patienter ved brug af et interaktivt eller web-baseret system.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ublindet studie, men studieresultaterne indikerer ikke afvigelser i hverken allokering eller adhærence til interventionen, der kan resultere i bias.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Sygdomsprogression vurderet af investigator og uafhængig reviewkomité. Da studiet var ublindet, kan det potentielt have påvirket vurderingen af studiets endepunkter. Overlevelse vil ikke påvirkes af et ublindet studiedesign. Studiedesign kan også have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til studieprotokollen.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Vurderingen af de fleste endepunkter i studiet laves af investigator, som potentiel kan give bias, når der er tale om et ublindet studiedesign. Risikoen vurderes dog til at være lav, da studieresultaterne ikke indikerer nogen afvigelser. Den overordnede risiko for bias er dog med forbehold, da studiet var ublindet.



Tabel 12. Vurdering af risiko for bias CROWN, NCT03052608

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allokering af patienter ved brug af et interaktivt respons-teknologisystem.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Ublindet studie, men studieresultaterne indikerer ikke afvigelser i hverken allokering eller adhærence til interventionen, der kan resultere i bias.
Manglende data for effektmål	Lav	Data er opgjort på ITT-populationen, og der foreligger data på de effektmål, som er beskrevet i studieprotokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Sygdomsprogression vurderet af uafhængig reviewkomité og investigator. Da studiet var ublindet, kan det potentielt have påvirket vurderingen af studiets endepunkter. Overlevelse vil ikke påvirkes af et ublindet studiedesign. Studiedesign kan også have påvirket livskvalitetsdata, som er rapporteret af patienten, da studiet var ublindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til metodebeskrivelsen.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Vurderingen af de fleste endepunkter i studiet laves af investigator, som potentiel kan give bias, når der er tale om et ublindet studiedesign. Risikoen vurderes dog til at være lav, da studieresultaterne ikke indikerer nogen afvigelser. Den overordnede risiko for bias er dog med forbehold, da studiet var ublindet.



7.2 Bilag 2: GRADE

Tabel 13. Grade evidensprofil for CROWN, lorlatinib vs. crizotinib

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Crizotinib	Lorlatinib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median OS [5]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	28/147 (19 %)	23/149 (15 %)	HR = 0,72 [0,41; 1,25]	-	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
							Median ikke opnået	Median ikke opnået				
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	14/142 (9,9 %)	11/149 (7,4 %)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Uønskede hændelser, grad 3-4 [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	81/142 (57,0 %)	113/149 (75,8 %)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median PFS-BICR [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	9,3 mdr. [7,6; 11,1]	Ikke opnået	HR: 0,27 [0,18; 0,39]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median PFS-Investigator [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	9,1 mdr. [7,4; 10,9]	Ikke opnået	HR: 0,19 [0,13; 0,27]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median tid til CNS-progression [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	51/147 (34,7 %) 16,6 mdr. [11,1; NR]	9/149 (6 %) Ikke opnået	HR: 0,08 [0,04; 0,81]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Crizotinib	Lorlatinib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median tid til forværring – EORTC-QLQ-C30 [15]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-		-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^c									

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Table 14. Grade evidensprofil for ALEX, alectinib vs. crizotinib

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Crizotinib	Lorlatinib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Median OS [11]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	62/151 (41,1 %)	51/152 (33,6 %)	HR = 0,67 [0,46; 0,98]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
							57,4 (34,6; NR)	Median ikke opnået				
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser [11]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	22/151 (14,6 %)	22/152 (14,5 %)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Uønskede hændelser, grad 3-4 [11]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	78/151 (51,7 %)	72/152 (47,4 %)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median PFS-BICR [8]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	10,4 mdr. [7,7; 14,6]	25,7 mdr. [19,9; NR]	HR: 0,50 [0,36; 0,70]	15,3 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median PFS-Investigator [11]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	10,9 mdr. [9,1; 12,9]	34,8 mdr. [17,7; NR]	HR: 0,43 [0,32; 0,58]	23,9 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Median tid til CNS-progression [6]												
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Ingen	Ingen	68/151 (45,0 %)	18/152 (11,8 %)	HR: 0,16 [0,10; 0,28]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
							Ikke tilgængeligt	Ikke tilgængeligt				
Median tid til forværring – EORTC-QLQ-C30 [15]												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Crizotinib	Lorlatinib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ingen	Alvorlig ^a	Ingen	Alvorlig ^b	Ingen	-	-	HR: 0,72 [0,38; 1,39]	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet inderholder én beslutningsgrænse.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.