

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende 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 Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se punkt 7)	30.05.2018 30.05.2018 19087 1.0

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets projektgruppe.....	5
8	Bilag.....	6

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** alectinib som mulig standardbehandling til førstelinjebehandling af patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV og performance status 0-2.

Medicinrådet finder, der er et rimeligt forhold mellem den kliniske effekt og de omkostninger alectinib forventes at have.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Omtrent 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, heraf har ca. 35 en translokation i genet for Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK). Mange af disse patienter forventes at få progression, og metastaser i centralnervesystemet (CNS) optræder hyppigt.

Patienter med ALK-positiv NSCLC behandles i første linje med en targeteret behandling, hvor crizotinib på nuværende tidspunkt er godkendt. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Ved progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på andenlinje targeteret behandling (ceritinib eller alectinib).

Alectinib har allerede indikationen ”andenlinjebehandling efter progression eller intolerable bivirkninger af crizotinib”, og den nuværende vurdering drejer sig om en indikationsudvidelse til førstelinjebehandling.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af alectinib til ALK-positiv NSCLC”, bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende alectinib fra Roche den 10. november 2017 og den endelige ansøgning den 21. februar 2018.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af alectinib på 14 uger og 1 dag fra modtagelse af den endelige ansøgning.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at alectinib til førstelinjebehandling 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).

4 Høring

Roche har den 30. april 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af alectinib og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med alectinib fremfor crizotinib er forbundet med meromkostninger som hovedsageligt drives af lægemiddelprisen på alectinib. De inkrementelle omkostninger baseret på en tidshorisont på 18 måneder er ca. 386.000 kr. pr patient. Estimatet er baseret på AIP.

Estimater for behandlingens længde er forbundet med stor usikkerhed, da estimatet for gennemsnitlig behandlingstid er beskrevet ud fra median progressionsfri overlevelse i ansøgers økonomiske analyse. Amgros har udført følsomhedsanalyser hvor behandlingstiden er beregnet ud fra gennemsnitlige estimater af PFS, hvilke resulterer i væsentligt højere meromkostninger.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger og aftaleprisen for alectinib. Aftaleprisen er lavere end AIP.

Amgros vurderer, at meromkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse (baseret på AIP-priser) er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets projektgruppe

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

Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
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
Lisbeth Søbæk Hansen Patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af alectinib
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Alectinib (Alecensa) til mulig standardbehandling af 1. linjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-05-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Alectinib (Alecensa)
Indikation	Alectinib (Alecensa) er som monoterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)Alecensa

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Alecensa anbefales som mulig standardbehandling.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Alecensa til patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) har stor klinisk merværdi sammenlignet med crizotinib (Xalkori) for 1. linje.

Behandling med Alectinib (Alecensa) i 1. linje er forbundet med meromkostninger per patient på ca. 386.621 kr., baseret på median behandlingsslængde, sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Overstående estimater for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingsslængde ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne. De reelle gennemsnitlige meromkostninger forventes derfor at ligge markant højere ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori)

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af Alecensa til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Alecensa.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
Alectinib (Alecensa)	crizotinib (Xalkori)	Stor klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Alecensa påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne lidt mindre, end de er i analyserne, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyser og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Alectinib (Alecensa) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Nedenstående estimerer for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingstid ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne. De reelle gennemsnitlige meromkostninger forventes derfor at ligge markant højere ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori)

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient efter 18 måneder, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Alectinib (Alecensa)	crizotinib (Xalkori)	386.000 DKK

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på alectinib (Alecensa).

Budgetkonsekvenser

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Alectinib (Alecensa) pr. år med udgangspunkt i Medicinrådets protokol, som estimerer at ca. 30 patienter kandiderer til Alectinib (Alecensa) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne går ind i modellen dag 1, hvorefter patienterne fortsætter indtil progression baseret på median PFS estimerer fra ALEX-studiet.

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 14,2 mio. kr. år 2 og 29,5 mio. kr. år 3 og efterfølgende år, sammenlignet med crizotinib (Xalkori).

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på alectinib (Alecensa). Aftalen gælder indtil 01.05.2019.

ALECTINIB (ALECENSA)

FØRSTELINJEBEHANDLING AF PATIENTER MED
ALK-POSITIV IKKE-KURABEL NSCLC

Opsummering

Baggrund

Alectinib (Alecensa) er som monoterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 30 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) til følgende population:

- P1: Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinjebehandling).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Alectinib (Alecensa) forbundet med meromkostninger per patient på ca. 386.621 kr., baseret på median behandlingstid, sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Overstående estimater for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingstid ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne. De reelle gennemsnitlige meromkostninger forventes derfor at ligge markant højere ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 14,2 mio. kr. år 2 og 29,5 mio. kr. år 3 og efterfølgende år, sammenlignet med crizotinib (Xalkori).

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Alectinib (Alecensa) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Alectinib (Alecensa). Estimaterne for behandlingstiden er forbundet med stor usikkerhed, da ansøgers indsendte estimat for gennemsnitlig behandlingstid er baseret på median tid til PFS, hvilket betyder, at det ikke giver det fulde billede af de reelle gennemsnitlige meromkostninger forbundet med brugen af Alectinib (Alecensa).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DRG	Diagnose relaterede grupper
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
<hr/>	
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af ALK-positiv NSCLC	6
1.3.1 Behandling med Alectinib (Alecensa)	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
<hr/>	
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12
<hr/>	
3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	13
3.2 Amgros' følsomhedsanalyse	13
<hr/>	
4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimer	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	17
<hr/>	
5 Diskussion	20
Referencer	21

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Alecensa
Generisk navn:	Alectinib
Indikation:	Alectinib(Alecensa) er indiceret som monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
ATC-kode:	L01XE36

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	21-02-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	21-02-2018
Endelig rapport færdig:	09-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	77 dage
Arbejdsgruppe:	

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Alectinib (Alecensa) er som monoterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 30 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Alectinib (Alecensa) og har den 21.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Alectinib (Alecensa) som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Alectinib (Alecensa) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Alectinib (Alecensa) med crizotinib (Xalkori).

1.2 Patientpopulation

I Danmark diagnosticeres årligt omtrent 4.200 nye patienter med lungekræft, heraf har ca. 85 % af de diagnosticerede NSCLC. Lungekræft inddeles efter TNM-klassifikationen, hvor af 2.200-2.500 patienter er i stadie III-IV. Specifikke tumormarkører har betydning for behandlingen, herunder ALK, som forekommer i omkring 3-5% af adenokarcinomer. Incidensen af ALK-positiv NSCLC patienter estimeres til ca. 35 patienter årligt af Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register.(1)

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden få progression, ofte i centralnervesystemet (CNS). 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.(1)

Nuværende førstelinjebehandling af ALK-positiv NSCLC er crizotinib (Xalkori).

1.3 Behandling af ALK-positiv NSCLC

1.3.1 Behandling med Alectinib (Alecensa)

Indikation

Alectinib (Alecensa) er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Virkningsmekanisme

Alectinib er en yderst selektiv og potent hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje, inklusive STAT 3 og PI3K/AKT og induktion af tumorcelledød (apoptose).(2)

Dosering

Anbefalede dosis af Alectinib (Alecensa) er 600 mg to gange dagligt (oral administration) i forbindelse med et måltid. Daglig dosis er 1.200 mg.

Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.(2)

Komparator:

Crizotinib (Xalkori) er valgt som komparator.

Behandling med Crizotinib (Xalkori) administreres 250 mg oralt to gange dagligt.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Alectinib (Alecensa) til voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) sammenlignet med crizotinib (Xalkori):

- Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinjebehandling).

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 18 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Alectinib (Alecensa) med behandling med crizotinib (Xalkori).

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere mindre justeringer til den initiale model, som ansøger indsendte. Disse justeringer har Amgros udført efter dialog med ansøger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i nævnte population.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes at overgå til et palliativt forløb uanset valg af aktiv behandling, hvorfor det palliative forløb betragtes som en forskydning og derfor ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger, at behandlingens længde for hvert lægemiddel, tilsvarende median estimater fra fase III studiet ALEX(3). Efter ophørt behandling træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. I modellen antages det, at alle patienter ophører med behandling, og derved træder ud af modellen indenfor 18 måneder.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er forholdsvis forenklet i forhold til sygdomsforløbet. I modellen estimeres det gennemsnitlige ressourceforbrug med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, baseret på median PFS estimater fra fase III studiet. Studiet finder en median PFS for alectinib på 17,9 måneder og 10,7 måneder for crizotinib.

Median PFS estimater er ikke repræsentativ for den gennemsnitlige behandlingens længde, da divergerende estimater for behandlingens længde kan findes i EUnetHTAs fælles HTA vurdering for alectinib, hvor den gennemsnitlige extrapolerede PFS for alectinib og crizotinib er på hhv. 35,5 og 16,5 måneder(4). Ansøger har ikke redegjort for denne usikkerhed i indsendte analyse, som potentielt kan underestimere ressourceforbruget.

Ansøger har antaget, at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Alectinib (Alecensa) og komparator, og derfor må betragtes som en forskydning af omkostninger, hvorfor omkostningerne ikke inkluderes i analysen. Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig.

Amgros vurderer, at modeltilgangen tilstrækkelig, dog udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, som tilpasser behandlingens længde baseret på EUnetHTAs extrapolerede estimater for gennemsnitlig behandlingens længde.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab).

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (5).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont, men understreger samtidig at den valgte tidshorisont ikke giver det fulde billede af meromkostningerne ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene forud for valg af behandling antages at være ens. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, CT-skanninger, kontroller, frekvens af bivirkninger og patienttid. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme, hvorfor omkostninger forbundet med palliation ikke er inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 3: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Alectinib (Alecensa)	150 mg	224 stk.	39.598,85	Medicinpriser.dk*
Crizotinib (Xalkori)	250 mg	60 stk.	36.127,53	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 24-04-2018.

Amgros' kommentar

Ansøger har indsendt en analyse med AIP-priser tilgået via www.medicinpriser.dk pr. 29.01.2018. Priser er senere nedsat for begge lægemidler, hvorfor Amgros har ændret priserne til at reflektere de nuværende AIP-priser.

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresumeeet og median estimerer for tid til PFS fra ALEX-studiet, som estimat for den gennemsnitlige behandlingsslængde.

Behandling med Alectinib (Alecensa) består af 8x150 mg = 1200 mg pr. dag i hele behandlingsslængden, svarende til 17,9 måneder.

Behandling med Crizotinib (Xalkori) består af 2x250 mg = 500 mg pr. dag i hele behandlingsslængden, svarende til 10,7 måneder.

Tabel 4: Dosering for ansøgers hovedanalyse

Lægemiddel	Daglig dosis	Behandlingslængde	Total dosis	Total antal pakker
Alectinib (Alecensa)	1200 mg	17,9 måneder	653.350 mg	19,44 pakker
Crizotinib (Xalkori)	500 mg	10,7 måneder	162.729 mg	10,85 pakker

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingsslængde med median estimerer fra ALEX-studiet medfører en potentiel risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingsslængden og den totale mængde lægemiddel potentielt fejlestimeres.

Denne tilgang er i tråd med tidshorizonten fastsat i protokollen, men medfører betydelige usikkerheder. Ansøger har ikke behandlet denne usikkerhed i indsendte analyse, hvorfor Amgros udarbejder sensitivitetanalyser baseret på data fra EUnetHTA rapporten for alectinib, som Amgros vurderer er et mere retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang giver et rimeligt estimat for den mediane behandlingslængde per patient indenfor protokollens tidshorizont, men at tilgangen ikke er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimerer, at de to behandlinger er identiske bortset fra behandlingsvarigheden. Uanset hvilken behandling patienten starter på, kræver det, at patienten konsulteres af en læge, får lavet en CT-scanning og får taget blodprøver. Herefter er der regelmæssige CT-scanninger hver 8. uge, blodprøvetagninger, behandlingssamtaler og medicinudlevering. Forskel i ressourceforbrug er illustreret i tabel 5.

Tabel 5: Ressourceforbrug inkluderet i ansøgers analyse

Beskrivelse	Alectinib (Alecensa) 17,9 måneder	Crizotinib (Xalkori) 10,7 måneder
Ambulant kontakt	21	13
Udlevering af tabletter	10	6
Behandlingssamtaler	14	8
Blodprøver	14	8
CT-scanning	9	6
Svar på scanning og videre forløb	6	4
Stereotaktisk strålebehandling	0,059	0,225
Helhjernebestråling	0,59	2,25

Ansøger har anvendt DRG 2018 takster til at værdisætte ambulant besøg (1.760 kr.) og CT-skanning (1.970 kr.). For blodprøver har ansøger anvendt Rigshospitalets parakliniske priser for måling af henholdsvis P-alanintransaminase og P-bilirubiner (44 kr.).

Patienter, som behandles med enten alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori), har som tidligere nævnt også en risiko for CNS progression. Ansøger antager at alle patienter, som oplever CNS progression, kræver strålebehandling ved siden af deres alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) behandling. Ansøger estimerer, på baggrund af ALEX-studiet(3), at 11,8% af patienter som behandles med alectinib (Alecensa) og 45% for patienter som behandles med crizotinib (Xalkori) vil opleve CNS progression. Ansøger antager, på basis af ekspertvurderinger, at strålebehandlingen fordeler sig ligeligt mellem stereotaktisk strålebehandling (1 dag) og helhjernebestråling (10 dage). Disse strålebehandlinger takseres via en separat DRG-takst på 4.684 kr. pr. dag (27MP10: stereotaksi).

Tabel 6: Enhedsomkostninger inkluderet i ansøgers analyse, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
-------------	------------------	-------	-------

Ambulant besøg	1760,00	MDC04 1-dags-gruppe	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
CT-skanning	1970,00	CT-scanning, kompliceret: 30PR06	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
Blodprøve	44,00	ALAT: P-Alanintransaminase 22 kr., BILL: P-bilirubiner 22 kr.	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Stereotaktisk strålebehandling	4.684,00	27MP10: Stereotaksi	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
Helhjernebestråling	4.684,00	27MP10: Stereotaksi	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018

Amgros' vurdering

Med ændringerne i DRG-systemet pr. 1. januar 2018 skelnes ikke længere mellem ambulante (DAGS) og stationære (DRG) takster. Det betyder at taksterne som ansøger har anvendt dækker over både ambulante og stationære ressourceforbrug, hvilket overestimerer de reelle omkostninger for de pågældende procedurer. Amgros ændrer derfor ansøgers hovedanalyse til DRG 2017 takster, efter aftale med ansøger. Amgros vurderer at ansøgers Inklusion af blødeprøvetagning resulterer i dobbelttælling, da dette er inkluderet i pågældende takst. Amgros korrigerer derfor ansøgers analyse, dog har dette ikke betydning for analysen.

Tabel 7: Amgros justerede enhedsomkostninger, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	1.219,00	DG30L Cancer	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
CT-skanning	2.033,00	PG14F CT-scanning, kompliceret	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Stereotaktisk strålebehandling	17.193,00	DRG 2710	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Helhjernebestråling	17.193,00	DRG 2710	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Efter Amgros' justeringer resulterer hospitalsomkostningerne for alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) i hhv. 46.069 kr. og 36.330 kr. over hele behandlingslængden.

Tabel 8: Hospitalsomkostninger over hele behandlingsforløbet, kr.

Enhed	alectinib (Alecensa)	crizotinib (Xalkori)
Ambulant besøg	25.599 kr.	15.847 kr.
CT-skanning	18.297 kr.	12.198 kr.
Strålebehandling	2.173 kr.	8.285 kr.

Total	46.069 kr.	36.330 kr.
-------	------------	------------

Tværasektorielle omkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttransport og behandling pneumonitis ved privat praktiserende læge. Ansøger antager, at der ingen forskel er mellem behandlinger i andelen af patienter som kræver patienttransport, hvorfor at forskellen mellem behandlingerne afgøres af forskellen i behandlingsvarighed. Ansøger estimerer, baseret på udtalelser fra en behandlende onkolog, at ca. 2% af patienter som modtager behandling med crizotinib (Xalkori) oplever pneumonitis, som kræver behandling ved privat praktiserende læge. Alt i alt resulterer de tværasektorielle omkostninger i en meromkostning for crizotinib (Xalkori) på 130 kr. pr. patient pr. behandlingsforløb.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers bagvedliggende antagelser og kilder for de inkluderede tværasektorielle omkostninger er behæftet med meget store usikkerheder, dog har de meget lille betydning for resultatet af analysen. Amgros vurderer, at det er mere repræsentativt ikke at inkludere tværasektorielle omkostninger, hvorfor følgende resultater præsenteres uden tværasektorielle omkostninger.

Patientomkostninger

Ansøger antager, at en indledende samtale varer 60 minutter, en behandlingssamtale tager 25 minutter, en samtale med svar på CT-scanning tager 20 minutter. Blodprøvetagning, CT-scanning og medicinudlevering antages i gennemsnit at vare 30 minutter pr. aktivitet. For patienter, som skal igennem strålebehandling, antager ansøger at dette tager 8 timer pr. gang for den stereotaktiske strålebehandling og 10x8 timer for helhjernebestrålingen. Estimererne er valideret af to navngivne behandlende onkologer. Ansøger antager at alle patienter medbringer pårørende til alle besøg.

Transporttid estimeres til 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 9.

Tabel 9: Patientomkostninger for hele behandlingsvarigheden i ansøgers hovedanalyse, kr.

Behandling	Omkostninger
alectinib (Alecensa)	524.575 kr.
crizotinib (Xalkori)	400.128 kr.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelpriiserne og behandlingens længde. Usikkerheden omkring lægemiddelpriisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingens længde er betydelig.

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingens længde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget og værdisætning af ressourceforbrug er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbruget vurderer Amgros repræsenterer det mediane ressourceforbrug indenfor protokollens tidshorizont, men repræsenterer ikke det reelle gennemsnitlige ressourceforbrug, da ansøger har anvendt median estimater. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit. Amgros' følsomhedsanalyser for behandlingens længde præsenteres i afsnit 3.2.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- DRG 2018 ændret til DRG 2017.
- Tværsektorielle omkostninger er ikke inkluderet.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de meromkostninger pr. patient i behandling med alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori) er på 386.621 kr. over 18 måneder. Overstående estimater for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingens længde ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 10: Behandlingsomkostninger efter 18 måneder (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	765.071
	Ydelser på hospital	45.761
	Patientomkostninger	12.529
	I alt	823.361
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	391.936
	Ydelser på hospital	36.330
	Patientomkostninger	8.473
	I alt	436.740
Inkrementel omkostning		<u>386.621</u>

3.2 Amgros' følsomhedsanalyse

Antagelser fra ansøgers analyse bibeholdes, bortset fra behandlingens længde, som Amgros ændrer til estimater baseret på EUnetHTAs rapportens extrapolering af ALEX studiedata for den gennemsnitlige tid til PFS. Amgros vurderer at den gennemsnitlige tid til PFS er et mere repræsentativt estimat for den gennemsnitlige behandlingsvarighed, særligt når det tages i betragtning at alectinib (Alecensa)-armen i ALEX-studiet(3) ikke opnåede median PFS inde for studiets opfølgningstid. EUnetHTA rapporten er udarbejdet i fællesskab af flere europæiske prioriteringsinstitutioner, herunder TLV og NICE, og inkluderer flere forskellige extrapoleringer for PFS med forskellige parametre distributioner, herunder eksponentiel, Weibull og log-normal. Extrapoleringerne er udarbejdet af Roche, og herefter revideret og valideret af EUnetHTA. Amgros har inkluderet alle extrapoleringer i følsomhedsanalyser.

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres fra median behandlingslængde på 17,9 og 10,7 måneder for hhv. alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) til extrapolerede gennemsnitlig behandlingslængde (tabel 11).(4)

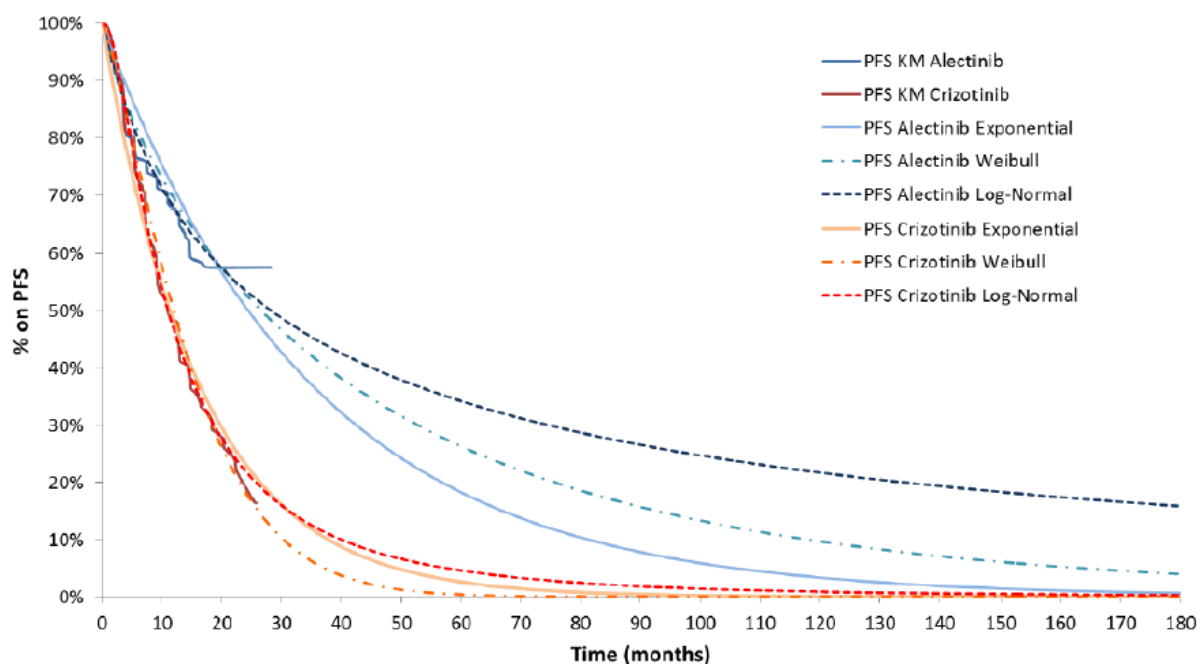
I tabel 11 illustreres ansøgers hovedanalyse behandlingslængde, samt behandlingslængde derivet fra EUNetHTA rapportens extrapoleringer.

Tabel 11: Estimer for tid til progression, måneder.

Scenarie	Behandlingslængde (mdr.)	
	Alectinib	Crizotinib
Ansøgers hovedanalyse (median)	17,9	10,7
Exponentiel	35,4	16,5
Weibull	47,1	14,8
Log-normal	80,4	18,3

EUNetHTA rapporten vurderer at log-normal distributionen har det bedste statistiske fit, men at den lange hale på kurven gør at den er mindre sandsynlig at repræsentere kliniske praksis. Weibull og exponentiel distributionerne vurderes til at være mere kliniske sandsynlig, men har et ringere statistisk fit.

Figur 1: Extrapoleret gennemsnitlig tid til PFS fra EUNetHTA rapporten.



Anvendes den exponentielle extrapolering af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 929.817 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingslængden.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 12: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	1.465.941
	Ydelser på hospital	59.381
	Patientomkostninger	16.617
	I alt	1.541.940

Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	550.428
	Ydelser på hospital	49.672
	Patientomkostninger	12.023
	I alt	612.123
Inkrementel omkostning		<u>929.817</u>

Anvendes Weibull extrapoleringen af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 1.462.318 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingens længde.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 13: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed Weibull (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	1.914.287
	Ydelser på hospital	73.149
	Patientomkostninger	20.750
	I alt	2.008.185
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	490.553
	Ydelser på hospital	44.632
	Patientomkostninger	10.682
	I alt	545.867
Inkrementel omkostning		<u>1.462.318</u>

Anvendes log-normal extrapoleringen af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 2.558.759 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingens længde.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 14: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed log-normal (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	3.099.807
	Ydelser på hospital	109.553
	Patientomkostninger	31.677
	I alt	3.241.036
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	613.825
	Ydelser på hospital	55.009
	Patientomkostninger	13.442
	I alt	682.276
Inkrementel omkostning		<u>2.558.759</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Alectinib (Alecensa) pr. år med udgangspunkt i Medicinrådets protokol, som estimerer at ca. 30 patienter kandiderer til Alectinib (Alecensa) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne går ind i modellen dag 1, hvorefter patienterne fortsætter indtil progression baseret på median PFS estimater fra ALEX-studiet(3).

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger antager at alle 30 patienter starter behandling dag 1, og behandles indtil progression. I måned 12 starter yderligere 30 nye patienter. I alectinib (Alecensa)-armen fortsætter de patienter som blev opstartet i måned 1, resulterende i totalt 60 patienter. Steady-state af antal patienter nås således ved efter 18 måneder.

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1 og 9,1 mio. kr. måned 12-18.

Overstående estimater for budgetkonsekvenser skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingstid ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer budgetkonsekvenserne. Yderligere, er budgetkonsekvenserne for år 2 kun rapporteret for 6 måneder.

Tabel 15: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 18 måneder

	Måned 1-12	Måned 12-18
Anbefaling	16,6	16,4
Anbefales ikke	13,1	7,3
Forskel	3,5	9,1

4.2 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros vurderer at ansøgers tilgang resulterer i betydelig usikkerhed omkring de reelle budgetkonsekvenser pga. anvendelsen af median PFS estimater. I det følgende rapporteres Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne baseret på forskellige extrapoleringer af gennemsnitlig tid til PFS deriveret fra EUnetHTA rapporten(4).

Amgros' budgetkonsekvensanalyse bibeholder alle antagelser fra ansøgers indsendte analyse, men ændrer på behandlingsvarigheden jf. tabel 11.

Ansøger antager at 30 patienter om året behandles med alectinib (Alecensa), hvis alectinib (Alecensa) anbefales som mulig standardbehandling. Da behandlingsvarigheden er over 1 år, vil patientantallet som modtager alectinib (Alecensa) akkumulerer over de første to år, og derefter opnås et steady-state år 3.

Tabel 16: Patientantal ved eksponentiel distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3 + n
Anbefales	30	60	90
Anbefales ikke	0	0	0
Total	30	60	90

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 14,2 mio. kr. år 2 og 29,5 mio. kr. år 3 og efterfølgende år.

Tabel 17: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-5

	År 1	År 2	År 3 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,0
Anbefales ikke	13,1	18,5	18,5
Forskel	3,5	14,2	29,5

Anvendes Weibull distributionen opnås steady-state for patientantallet først i år 4 pga. den længere tid til progression.

Tabel 18: Patientantal ved Weibull distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3	År 4 + m
Anbefales	30	60	90	120
Anbefales ikke	0	0	0	0
Total	30	60	90	120

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 16,2 mio. kr. år 2, 32,3 mio. kr. år 3, og 47,2 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Tabel 19: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-6

	År 1	År 2	År 3	År 4 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,8	63,7
Anbefales ikke	13,1	16,5	16,5	16,5

Forskel	3,5	16,2	32,3	47,2
----------------	------------	-------------	-------------	-------------

Anvendes log-normal distributionen opnås steady-state for patientantallet først i år 7 pga. den længere tid til progression.

Tabel 20: Patientantal ved log-normal distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7 + n
Anbefales	30	60	90	120	150	180	210
Anbefales ikke	0	0	0	0	0	0	0
Total	30	60	90	120	150	180	210

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 11,9 mio. kr. år 2, 28,0 mio. kr. år 3, 44,1 mio. kr. år 4, 47,2 mio. kr. år 5, 76,3 mio. kr. år 6 og 87,6 mio. kr. år 7 og efterfølgende år.

Tabel 21: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-7

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,8	64,9	81,0	97,1	108,4
Anbefales ikke	13,1	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8
Forskel	3,5	11,9	28,0	44,1	47,2	76,3	87,6

5 DISKUSSION

Behandling med Alectinib (Alecensa) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingslængden og lægemiddelomkostningerne for Alectinib (Alecensa). Estimerne for behandlingslængden er forbundet med stor usikkerhed, da ansøgers indsendte estimat for gennemsnitlig behandlingslængde er baseret på median tid til PFS hvilket betyder, at det ikke giver det fulde billede af de reelle gennemsnitlige meromkostninger forbundet med brugen af Alectinib (Alecensa). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikke- småcellet lungekræft (NSCLC). :1–14.
2. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé Alecensa. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. 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;NEJMoa1704795. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
4. EUnetHTA. EUnetHTA Joint Action 3 WP4 Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model[®] for Rapid Relative Effectiveness Assessment ALECTINIB AS MONOTHERAPY FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ALK -POSITIVE ADVANCED NON-SMAL. 2018;(January):1–330.
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.



25. april 2018

Medicinrådet

Jane Skov

isk@medicinraadet.dk

Høringssvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Alecensa® (alectinib) til førstelinjebehandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Kære Jane Skov

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten af 24. april 2018 har Roche a/s følgende:

- Roche a/s tager beslutningen om klassificering på 1. linje til efterretning
- Roche a/s har ikke yderligere kommentarer til indholdet i vurderingsrapporten

Med venlig hilsen

Marianne Wigant Andersen
Strategic Access Manager
Mobil: +45 40905214
E-mail: marianne.wigant@roche.com

Roche a/s

Industriholmen 59 | 2650 Hvidovre | Danmark
Telefon: +45 3639 9999 | Fax: +45 3639 9800
www.roche.dk

Roche a/s

Industriholmen 59
2650 Hvidovre

Tel. :36399826
Fax.:36399800

www.roche.dk
CVR nr. 25230515

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 (ALK)</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 evidenskvalitet.

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 evidens kvalitet.

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

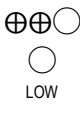
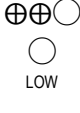
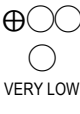

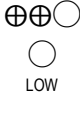
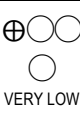
13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler


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> <p>(lav risiko på effektmålet OS)</p>	"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)		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		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)		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		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)		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)		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

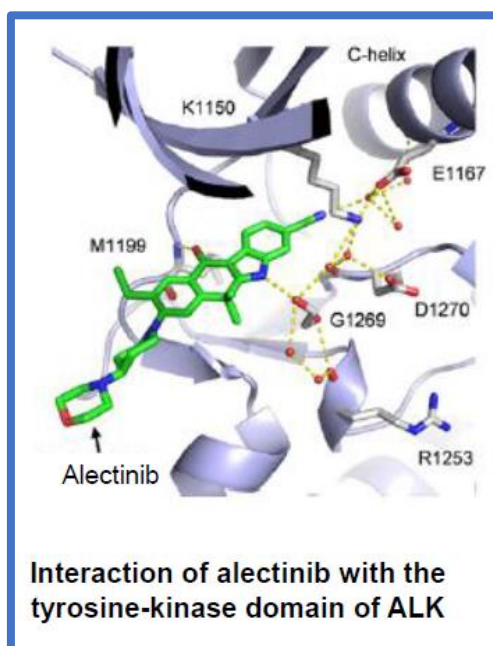
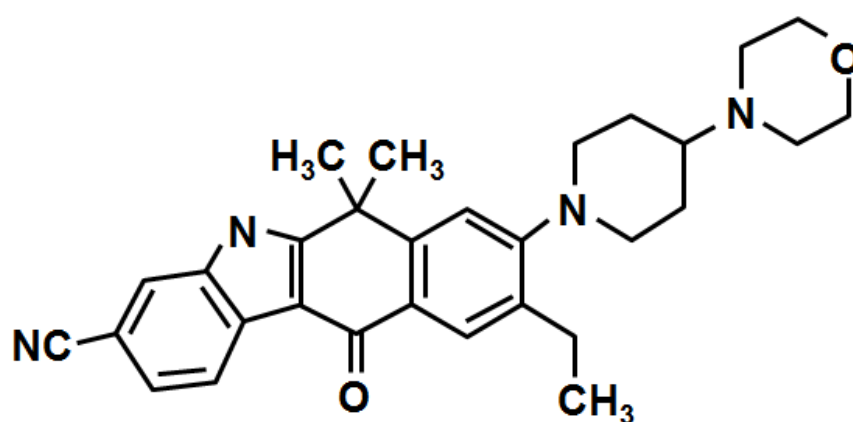
c. open label study

d. wide confidence interval

e. no absolute effect

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi af Alecensa® (alectinib) til 1. linje behandling af ALK-positiv NSCLC

Alectinib



Indhold

1	Basisinformation.....	4
2	Forkortelser	5
3	Resumé	7
4	Litteratursøgning	8
	Søgedetaljer.....	8
4.1	Relevante studier.....	10
4.2	Hovedkarakteristika for det udvalgte studie.....	10
5	Klinisk spørgsmål	12
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af alectinib til patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV sammenlignet med crizotinib?	12
5.1.1	Præsentation af det relevante studie.....	12
5.1.2	Resultater per studie	12
5.1.3	Databehandling/analyse.....	12
5.1.3.1	Kritiske effektmål.....	12
5.1.3.2	Vigtige effektmål	13
5.1.3.3	Konklusion på klinisk spørgsmål	17
6	Supplerende spørgsmål	17
7	Referencer	19
8	Appendix.....	20

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basisinformation

Tabel 1 Kontaktinformation

Name	Pia Møllgaard Mikkelsen
Title	Country Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 24886085
E-mail	piamollgaard@roche.com
Name	Marianne Wigant Andersen
Title	Strategic Access Manger
Area of responsibility	Market access, economic and negotiation
Phone	+45 40905214
E-mail	marianne.wigant@roche.com
Name	Mads Ekstrand-Olsen
Title	Country Medical Lead
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 24886084
E-mail	mads.ekstrand-olsen@roche.com

Tabel 2 Oversigt over lægemiddel [1]

Proprietary name	Alecensa
Generic name	Alectinib
Marketing authorization holder in Denmark	Roche a/s
ATC code	L01XE36
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere
Active substance(s)	alectinibhydrochlorid
Pharmaceutical form(s)	Hård kapsel
Mechanism of action	<p>Alectinib er en selektiv og potent hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje, inklusive STAT 3 og PI3K/AKT og induktion af tumorcelledød (apoptose).</p> <p>Alectinib har udvist in vitro og in vivo aktivitet mod muterede former af ALK-enzymet, inklusive de mutationer, der forårsager resistens over for crizotinib. Den primære metabolit af alectinib (M4) har udvist tilsvarende potens og aktivitet in vitro.</p> <p>Baseret på prækliniske data er alectinib ikke substrat for p-glykoprotein eller brystcancer-resistensprotein (BCRP), der begge er efflux-transportører i blod-hjerne-barrieren, og kan derfor passere til og tilbageholdes i centralnervesystemet (CNS).</p>

Dosage regimen	Dosering: Anbefalet alectinib-dosis er 600 mg (4 kapsler a 150 mg) 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid (daglig dosis i alt er 1200 mg). Behandling med Alecensa bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Alecensa er indiceret som monoterapi til første-linje-behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).
Other approved therapeutic indications	Desuden godkendt til: Alecensa er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft tidligere behandlet med crizotinib.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja - begrænset udlevering Behandling med Alecensa bør initieres og superviseres af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod kræft. En valideret ALK-test er nødvendig for at udvælge patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. ALK-positiv ikke-småcellet lungekræftstatus skal fastlægges inden påbegyndelse af Alecensa-behandling.
Combination therapy and/or co-medication	Ikke relevant
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Aluminium/aluminium-perforerede blistere med 8 hårde kapsler. Pakningsstørrelse: 224 (4 pakker a 56) hårde kapsler.
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

ARR: Absolut risikoreduktion

ALK: Anaplastisk lymfomkinase

BCRP: Brystcancer-resistensprotein

CNS: Centralnervesystemet

CSR: Klinisk studierapport

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

DLT: Dosis-limiterende toksicitet

DoR: Responsvarighed

DOLG: Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: De Europæiske Lægemiddelmyndigheder

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EORTC QLQ-C30: Spørgeskema udviklet til at vurdere livskvalitet hos kræftpatienter

ESMO: European society for Medical Oncology

HR: Hazard Ratio

IRC: Uafhængig komité

ITT: Intention to treat

CI: Konfidensinterval

Komplet respons: CR

KRIS: Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin

NSCLC: Ikke-småcellet lungekræft

ORR: Objektiv responsrate

Partielt respons: (PR)

PFS: Progressionsfri overlevelse

PRO: Patient-reported outcome/patientrapporterede oplysninger

RECIST criteria: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

TTD: Tid til forværring

3 Resumé

Denne ansøgning omhandler lægemidlet Alecensa (alectinib); en selektiv og potent hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase, til følgende indikation:

Alectinib er indiceret som monoterapi til første-linje-behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Denne indikation blev godkendt af De Europæiske Lægemiddelmyndigheder (EMA) i december 2017 [1].

Alectinib er desuden godkendt som monoterapi til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) tidligere behandlet med crizotinib.

Følgende kliniske relevante spørgsmål er defineret i protokollen: *Hvad er den kliniske merværdi af alectinib til patienter med ALK-positiv ikke-kurabel NSCLC stadie III – IV sammenlignet med crizotinib?* Til vurdering af dette er de "kritiske" effektmål (progressionsfri overlevelse (PFS) samt behandlingsophør grundet bivirkninger) samt de "vigtige" effektmål (overlevelse (OS), tid til CNS progression, bivirkninger grad 3-5, livskvalitet (HRQoL) og objektiv responsrate (ORR)) præsenteret med både de absolutte og relative værdier angivet så vidt muligt. "Mindre vigtige" effektmål (responsvarighed og objektiv responsrate CNS) er medtaget, men er ikke yderligere kommenteret.

Effektmålet "tid til CNS progression" er i overensstemmelse med protokollen taget med som vigtigt effektmål, idet ALK-positiv NSCLC ofte metastaserer til CNS. Der er derfor et stort behov for en effektiv behandling og forebyggelse af CNS metastaser, hvilket gør det relevant at kigge på netop dette effektmål.

De primære data i ansøgningen er genereret i ALEX-studiet (BO28984, clinicaltrials.gov: NCT02075840); et globalt, randomiseret, open-label, klinisk fase III studie, som undersøger behandling med alectinib vs. crizotinib (standardbehandling i 1. linje i Danmark [2]) i den i protokollen efterspurgte population (voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK-positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinde)).

Clinical cut-off date for den primære analyse var 9. februar 2017.

Ansøgningen indeholder ydermere en systematisk litteratursøgning med fokus på prospektive interventionsstudier i databaserne MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). EMAs European public assessment report (EPAR) er desuden konsulteret.

Det kan på baggrund af ansøgningen konkluderes, at behandling med alectinib er forbundet med en signifikant og klinisk relevant længere progressionsfri overlevelse end crizotinib. Samtidig ser man en signifikant risikoreduktion for progression i CNS for alectinib i sammenligning med crizotinib. Bivirkningsprofilen for alectinib er favorabel i forhold til crizotinib; dette på trods af længere behandlingsvarighed for alectinib.

4 Litteratursøgning

Databaser og søgestrategi

Der er gennemført systematisk litteratursøgning. Elektronisk søgning blev foretaget i MEDLINE/Pubmed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området (carcinoma, non-small cell lung cancer og nsclc). Der er søgt på lægemiddel/komparators generiske og handelsnavn. Der er tidsmæssigt gået tilbage til 2007, da ALK mutationen blev identificeret i NSCLC i netop år 2007.

Efter fjernelse af evt. dubletter screenede to medarbejdere uafhængigt af hinanden alle referencer på titel - niveau og abstractniveau efter fastlagte in - og eksklusionskriterier i referencehåndteringsværktøj, og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference på titel og abstractniveau lever op til in-og eksklusionskriterierne, blev disse referencer udvalgt til fuldtekstgennemgang. Ved eventuel uenighed var det aftalt, at en 3. part (medical peer) ville blive involveret. Herefter blev fuldtekstreferencer gennemlæst af Medical Manager. Ekskluderede fuldtekstreferencer med begrundelse fremgår af separat bilag (se 8 Appendix). De fulde søgninger og selektion fremgår af PRISMA flow diagrammer (se 8 Appendix).

Der er inkluderet håndsøgt litteratur herunder EUnetHTA assesmentrapporten fra 22 Jan 2018 samt 5 abstracts (hvoraf det ene er relateret til en publikation af Iwama et al, 2017[3]), idet der ønskes data (under andre overvejelser). Denne litteratur er fremskaffet via Roche Medical Information. Håndsøgt litteratur indgår i PRISMA flow diagram.

Dato for søgning: Søgning foretaget den 8. februar 2018 blev foretaget i PubMed/MEDLINE samt 8. februar 2018 i Cochrane Central.

Søgestrategi MEDLINE and Cochrane CENTRAL

I protokollen af 5. februar 2018 har Medicinrådet ikke angivet søgestreng, men søgningen er udformet efter anbefaling angivet i protokollen.

MEDLINE RCT-filter er anvendt: (("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))

Søgestrategi PubMed/MEDLINE og Cochrane CENTRAL

Pubmed/MEDLINE

Søgedetaljer

((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "non small cell lung cancer"[All Fields] OR "nsclc"[All Fields]) AND (((("alecensa"[All Fields] OR "alecensa r"[All Fields] OR "alecensar"[All Fields]) OR ("alectinib"[All Fields] OR "alectinib/alk"[All Fields])) AND (("alecensa"[All Fields] OR "alecensa r"[All Fields] OR "alecensar"[All Fields]) OR ("alectinib"[All Fields] OR "alectinib/alk"[All Fields]))) AND (("crizotinib"[Supplementary Concept] OR "crizotinib"[All Fields]) OR ("xalkori"[All Fields] OR "xalkori r"[All Fields] OR "xalkori r capsules"[All Fields])))

Result 160 references

AND

("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])

Result 17 RCT references

PubMed Advanced Search Builder

Search	Add to builder	Query	Items found
#9	Add	Search (((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) OR "non small cell lung cancer") OR "nslc")) AND ((((((("alecensa" OR "alecensa r" OR "alecensar")) OR ("alectinib" OR "alectinib/alk")))) AND (((("alecensa" OR "alecensa r" OR "alecensar")) OR ("alectinib" OR "alectinib/alk")))) AND (((("crizotinib"[Supplementary Concept]) OR "crizotinib") OR ("xalkori" OR "xalkori r" OR "xalkori r capsules"))))	160
#8	Add	Search ((((((("alecensa" OR "alecensa r" OR "alecensar")) OR ("alectinib" OR "alectinib/alk")))) AND (((("alecensa" OR "alecensa r" OR "alecensar")) OR ("alectinib" OR "alectinib/alk")))) AND (((("crizotinib"[Supplementary Concept]) OR "crizotinib") OR ("xalkori" OR "xalkori r" OR "xalkori r capsules"))))	177
#7	Add	Search (("crizotinib"[Supplementary Concept]) OR "crizotinib") OR (("xalkori" OR "xalkori r" OR "xalkori r capsules"))	1626
#6	Add	Search (((("alecensa" OR "alecensa r" OR "alecensar")) OR ("alectinib" OR "alectinib/alk"))	243
#5	Add	Search (("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) OR "non small cell lung cancer") OR "nslc"	58731
#4	Add	Search "nslc"	32463
#3	Add	Search "non small cell lung cancer"	43587
#2	Add	Search "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	43102

COCHRANE Central

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung]	3081
#2	"non small cell lung cancer":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6758
#3	"NSCLC":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4944
#4	#1 or #2 or #3	7717
#5	alectinib:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	52
#6	alecensa:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	#5 or #6	52
#8	"crizotinib":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	154
#9	xalkori:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#10	#8 or #9	154
#11	#7 and #10	43
#12	#4 and #11	

Result 39 references

I tillæg til disse referencer vil de respektive EMA's European public reports (EPARs) blive konsulteret.

4.1 Relevante studier

Tabel 3 Relevante studier udvalgt til vurdering

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1*
Alectinib versus crizotinib in untreated ALK+ non-small-cell lung cancer. Peters S, N Engl J Med, 2017. [4]	Alex (BO28984)	NCT02075840	Start: 30 august 2014 Slut: 31. December 2017	N/A, Only one clinical question defined

*when multiple clinical questions are defined in the protocol

4.2 Hovedkarakteristika for det udvalgte studie

De primære karakteristika for det relevante studie (ALEX)[4] er præsenteret i afsnit 8 appendix, tabel A2. Her er studietype, studiedesign, randomiseringsmetode, in- og eksklusionskriterier, analysemetoder, opfølgningstid samt baselinekarakteristika opsummeret.

303 patienter blev randomiseret og inkluderet i studiet; 152 til alectinib-armen og 151 til crizotinib-armen. I dette globale studie var over halvdelen af patienterne ikke-asiater (55% i alectinib-armen, 54% i crizotinib-armen). Gennemsnitsalderen var 58 år for alectinib og 54 år for crizotinib. 91% i alectinib-armen og 89% i

crizotinib-armen var behandlingsnaive med hensyn til tidligere kemoterapi for lokaliseret sygdom (se tabel 5 i tabel A2). Demografi og baselinekarakteristika var generelt velbalanceret (se tabel 5 i tabel A2). Andelen af patienter med hjernemetastaser var sammenlignelig i begge arme (42% i alectinib-armen og 38% i crizotinib-armen). Størstedelen af patienterne havde en ECOG performance status (PS) på 0 eller 1, størstedelen havde ikke-planocellulær stadium IV sygdom og var ikke tidligere rygere (se tabel 5 i tabel A2). Ved data cut-off var 99 ud af 152 (65%) patienter behandlet med alectinib og 82 ud af 151 (54%) patienter behandlet med crizotinib stadig aktive i studiet for sikkerhed og overlevelsesopfølgning. Behandling var ophørt hos 68 (45%) af patienterne i alectinib-armen og 105 (70%) i crizotinib-armen. Den primære årsag for ophør af behandling var progression af sygdom (41 (27%) af patienterne i alectinib-armen og 60 (40%) af patienterne i crizotinib-armen), efterfulgt af bivirkninger (AEs) (17 (11%) af patienterne i alectinib-armen og 19 (13%) af patienterne i crizotinib-armen).

5 Klinisk spørgsmål

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

5.1.1 Præsentation af det relevante studie

Det relevante studie til at besvare ovenstående kliniske spørgsmål er vurderet til at være ALEX-studiet; et globalt, randomiseret, åbent, klinisk fase III-studie som undersøger effekt og sikkerhed af alectinib i sammenligning med crizotinib hos patienter med fremskreden, ALK-positiv NSCLC som ikke tidligere har fået behandling for deres fremskredne sygdom.

5.1.2 Resultater per studie

Resultater for de i protokollen definerede outcomes er vist i tabel A3. Kaplan-Meier kurver inklusiv "number of patients at risk" kan findes umiddelbart efter tabel A3, figur 4-6.

5.1.3 Databehandling/analyse

5.1.3.1 Kritiske effektmål

ALEX-studiet er et direkte head-to-head, randomiseret, fase III studie, som undersøger effekt og sikkerhed ved alectinib-behandling over for den nuværende danske standardbehandling; crizotinib. Dermed er alle data til denne ansøgning genereret i netop ALEX-studiet, hvilket muliggør en direkte sammenligning på alle effektmål. Resultater kan findes i tabel A3.

Progressionsfri overlevelse (PFS):

ALEX-studiet mødte sit primære endepunkt og viste en risikoreduktion for sygdomsprogression eller død på 53% sammenlignet med crizotinib (HR=0.47, 95% CI:0.34, 0.65, $p < 0.0001$). Kaplan-Meier kurvene skiller tydeligt efter 6 måneder og forbliver tydeligt adskilt (se figur 4).

ALEX-studiet var event-drevet og fordelten ved forsinket sygdomsprogression i alectinib-armen gør, at median PFS ikke var nået ved data cut-off. Den estimerede mediane PFS for crizotinib var 11 måneder (hvilket er i overensstemmelse med hvad man tidligere har set for crizotinib [5]). Den mindste kliniske relevante forskel er i protokollen vurderet til at være en median på 3 måneder. Da der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat (disse data er under embargo frem til ASCO i juni), anser fagudvalget en ARR på 5% som klinisk relevant. ARR er udregnet til 35,8%.

Det sekundære endepunkt PFS vurderet af en uafhængig komité er i overensstemmelse med det primære endepunkt (HR 0,50 [95% CI: 0,36; 0,70; stratificeret log-rank $p < 0,0001$]), figur 5. Her var median PFS for crizotinib 10 måneder og 25,7 måneder for alectinib. Man så altså en forskel på 15,7 måneder.

Behandlingseffekten var konsistent i størstedelen af de præ-specificerede subgrupper (se figur 8). Alectinib demonstrerede en signifikant længere PFS sammenlignet med crizotinib, uanset om patienterne havde CNS metastaser ved baseline eller ej: HR = 0,40 (95% CI: 0,25; 0,64) for patienter med og HR = 0,51 (95% CI: 0,33; 0,80) for patienter uden CNS metastaser ved baseline.

Data for PFS var i fin overensstemmelse med de data man har set i det japanske J-ALEX-studie, et randomiseret, open-label, klinisk fase III studie hos ALK-hæmmer-naive patienter, som blev behandlet med alectinib vs. crizotinib [6].

Behandlingsophør grundet bivirkninger:

Da ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne er behandlingsophør grundet bivirkninger medtaget som kritisk effektmål. 17 patienter (11%) i alectinib-armen og 19 patienter (13%) i crizotinib-armen oplevede bivirkninger, som førte til behandlingsophør (RR=0,89, 95% CI 0,48; 1,64, P=0,7070). ARR er udregnet til 1,4%.

Behandlingsophør grundet bivirkninger var sammenlignelig i de to arme. Dog var andelen numerisk lavere i alectinib-armen på trods af det faktum, at median behandlingstid var væsentlig længere for alectinib end for crizotinib (10,7 måneder for crizotinib vs. 17,9 måneder for alectinib).

5.1.3.2 Vigtige effektmål

Overlevelse (OS):

Med hensyn til samlet overlevelse var 27% af patienterne i crizotinib-armen og 23% af patienterne i alectinib-armen døde ved tidspunktet for data cut-off. Median OS kunne ikke estimeres i nogen af armene. Da et af de sekundære hovedendepunkter (ORR) i det præ-specificerede hiraki ikke var signifikant, blev OS ikke formelt testet for statistisk signifikans (HR 0,76, 95% CI: 0,48, 1,20, P = 0,24).

Der ses en numerisk forskel til fordel for alectinib, men data er ikke modne til at kunne lave en konklusion med hensyn til overlevelse. En opfølgende analyse er planlagt, når ca. 50% af patienterne er døde.

Tid til CNS progression:

Som nævnt indledningsvis er ALK-positiv NSCLC kendetegnet ved høj frekvens af spredning til CNS. Blandt patienter med ALK-positiv NSCLC, der modtog crizotinib i et retrospektivt studie, fik 46% deres første progression i CNS [7].

Forsinkelse eller forebyggelse af udviklingen af CNS metastaser vil være klinisk betydningsfuldt for patienterne, da man hermed undgår invaliderende CNS symptomer samt forsinkelse/undgåelse af langtidsbivirkninger ved steroidbehandling og/eller hjernebestråling. I ALEX studiet kiggede man derfor på endepunktet "tid til CNS progression". Dette var i protokollen defineret som tid fra randomisering indtil dokumenteret radiografisk bevis på CNS progression. Formålet med den præ-specificerede analyse var at evaluere om "tid til CNS progression" vurderet af uafhængig komité viste en tydeligt bedre effekt af alectinib i forhold til crizotinib.

HR for "tid til CNS progression" var i ALEX-studiet 0,16 (95% CI:0,10; 0,28), $p < 0.0001$. Dette svarer til en risikoreduktion på 84% for progression i CNS for patienterne i alectinib-armen. ARR er her udregnet til 37,8%.

Som et udtryk for effekt på allerede eksisterende hjernemetastaser, så man i ALEX-studiet på objektiv responsrate i CNS. Data er præsenteret i tabel A3 under "mindre vigtige" effektmål. Også her så man en fordel for behandling med alectinib.

Bivirkninger grad 3-5:

Sikkerhedsdata er tilgængelig for 303 patienter fra ALEX-studiet (N=152 alectinib; N=151 crizotinib). Alle patienter i ITT populationen modtog mindst én dosis studiemedicin og blev derfor inkluderet i sikkerhedspopulationen. Andelen af patienter som gennemførte > 12 måneders behandling var 66 % og 45 % for henholdsvis alectinib og crizotinib. 49 % og 27 % gennemførte > 18 måneder for henholdsvis alectinib og crizotinib. Gennemsnitlig dosisintensitet var sammenlignelig mellem de to arme (92% for crizotinib og 96% for alectinib).

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet. Se bilag 1 for liste over relaterede grad 3-5 bivirkninger. 33 patienter (21,7%) i behandling med alectinib og 49 patienter (32,5%) i behandling med crizotinib oplevede grad 3-5, relaterede bivirkninger (RR=0,669, 95% CI 0,46; 0,98, P=0,038).

For alectinib vs. crizotinib er ARR udregnet til 10,7%. Det skal desuden i denne forbindelse nævnes, at median behandlingstid var væsentlig længere for alectinib end for crizotinib (som beskrevet tidligere).

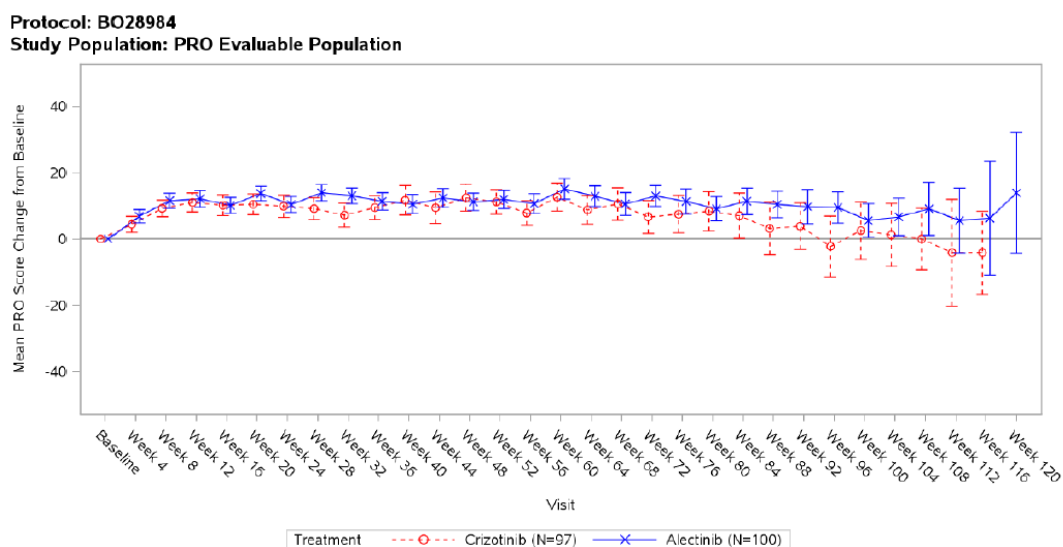
Livskvalitet [4, 8, 9]

En sammenlignelig del af patienterne i crizotinib-armen (64%) og i alectinib-armen (66%) gennemførte deres baseline "patientrapporterede oplysninger" (PRO) vurdering og blev inkluderet i den PRO-evaluérbare population.

Hos patienter med PRO baseline data så man en moderat-til-høj compliance-rate ($\geq 60\%$) gennem studiet med undtagelse af uge 112 og 116 i alectinib-armen. Compliance-rater i crizotinib-armen var lavere end for alectinib og faldt til $\leq 60\%$ fra uge 68 og fremad. Den sidste PRO vurdering, hvor der var $\geq 20\%$ af den PRO-evaluérbare population i hver arm, var ved uge 84 i crizotinib-armen, og uge 96 i alectinib-armen, formentlig et udtryk for den længere varighed af progressionsfri overlevelse i alectinib-armen. Årsager til ikke-compliance blev ikke registreret.

Helbredsrelateret livskvalitet: Analyserne for helbredsrelateret livskvalitet tyder på, at patienter i behandling med alectinib havde en klinisk betydningsfuld forbedring i livskvalitet i en længere periode end patienter i behandling med crizotinib. I snit rapporterede patienter i alectinib-armen en varig og klinisk betydningsfuld forbedring tidligere (uge 8 vs. uge 12) og i en længere periode (indtil uge 88 vs. 68), end patienter i crizotinib-armen (Se figur 1).

Figur 1: Plot af gennemsnitsændring fra baseline i European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-30 (Spørgeskema udviklet til at vurdere livskvalitet hos kræftpatienter) global helbredsscore (ALEX)[9]



Abbreviation: PRO=patient-reported outcome.

I tabel 4 er gennemsnitlig PRO score ændring fra baseline rapporteret for hver 16. uge og indtil antallet af patienter faldt til under 20% i begge arme. Her henvises til bilag 2 for yderligere data.

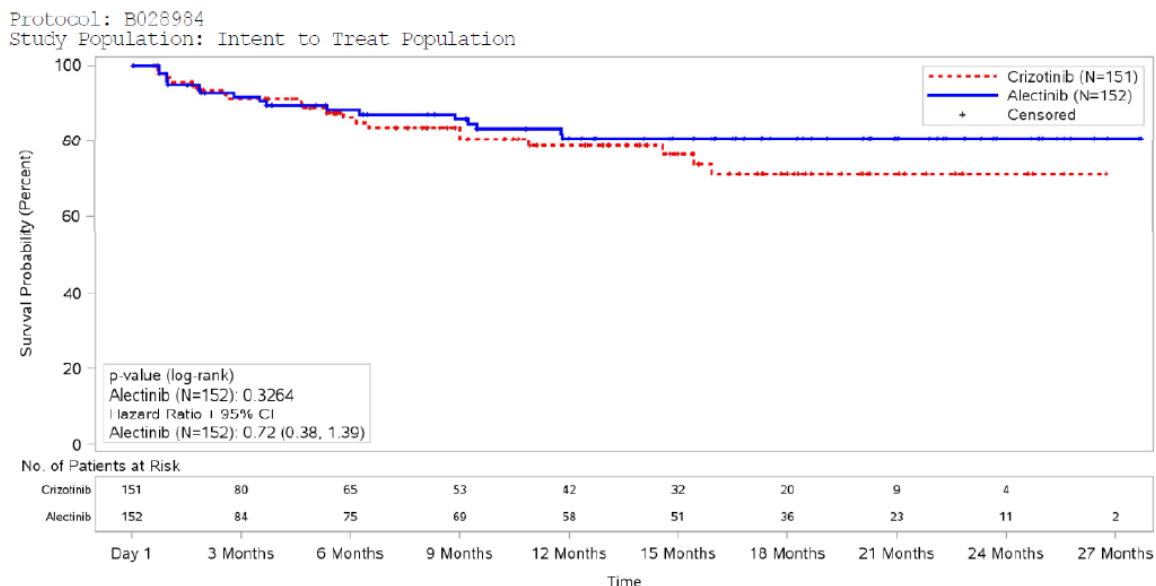
Tabel 4: Scorer og ændringer fra baseline i EORTC-QLQ-C30 i PRO-evaluérbar population hver 16. uge

	Crizotinib	Alectinib	Forskel
	Ændring fra baseline, gennemsnit (Standardafvigelse), n = antal patienter		
Baseline	N = 97 0	N = 100 0	0
Uge 16	N = 73 10,16 (26,51)	N = 79 10,13 (21,17)	0,03
Uge 32	N = 65 7,18 (29,20)	N = 73 13,01 (20,36)	5,83
Uge 48	N = 47 12,41(27,74)	N = 67 11,19 (21,40)	1,22
Uge 64	N = 39 8,76 (27,10)	N = 55 12,88 (23,01)	4,12
Uge 80	N = 23 8,33 (28,32)	N = 43 9,11 (24,11)	0,78
Uge 96	N = 11 -2,27 (30,53)	N = 22 9,47 (22,02)	11,74

En blå markering betyder fordel for crizotinib, hvor en grøn markering betyder fordel for alectinib. Der blev set en forskel på > 5 point til fordel for alectinib ved uge 32 og 96.

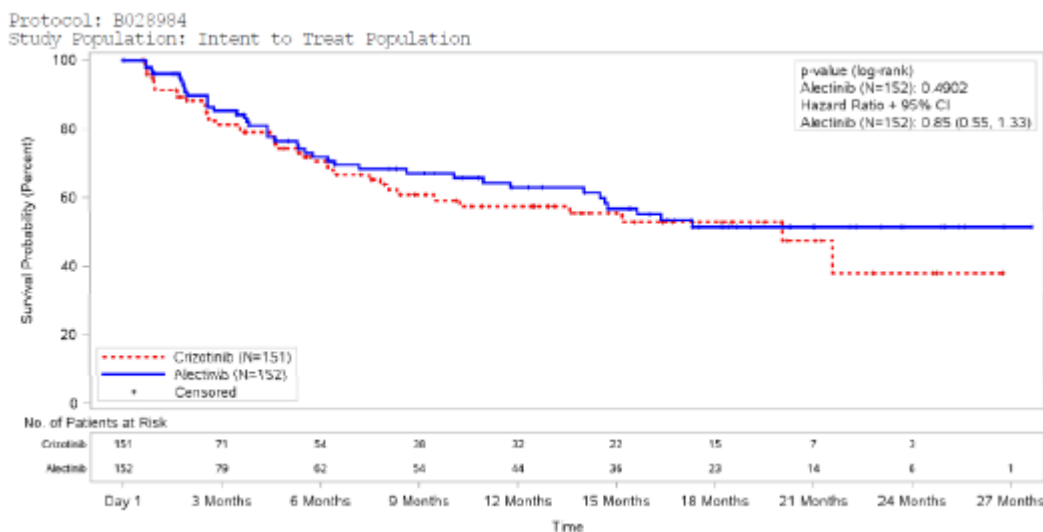
Man så ingen statistisk signifikant forskel i tiden til bekræftet forværring for patient-rapporteret global helbredsstatus mellem armene (HR=0,72, 95% CI:0,38; 1,39), figur 2.

Figur 2: Tid til forværring i EORTC QLQ-30 global sundhedsscore (ITT)



Man så desuden ingen statistisk signifikant forskel i tid til forværring i kognitiv funktion (HR=0,85, 95% CI: 0,55; 1,33). Se figur 3.

Figur 3 Tid til forværring, kognitiv funktion (EORTC QLQ-30 global sundhedsscore) (ITT)



For subgruppen af patienter med CNS metastaser ved baseline rapporterede en mindre andel ($\geq 10\%$ forskel) en klinisk betydningsfuld forværring af HRQoL sammenlignet med crizotinib, startende ved uge 12 (4% alectinib vs. 16% crizotinib). Dette var vedvarende ved de fleste vurderinger til uge 84 (0% for alectinib vs. 17% crizotinib). På trods af begrænset forskel mellem behandlingsarmene med hensyn til kognitiv funktion (figur 3), så man en fordel med alectinib i den præ-specificerede subgruppe af patienter med CNS metastaser ved baseline; færre alectinib-behandlede patienter rapporterede klinisk

betydningsfuld forværring i kognitiv funktion gennem mange vurderinger mellem uge 4 (8% vs. 27%) og uge 84 (10% vs. 33%)[8].

Sygdomsspecifik livskvalitet:

Analysen indikerer, at der ikke er en statistisk signifikant forskel mellem alectinib og crizotinib med hensyn til klinisk betydningsfuld reduktion af lungekræftsymptomer. Dog rapporterede patienter i behandling med alectinib i snit en klinisk betydningsfuld reduktion (fra baseline) af multiple lungekræftsymptomer i længere tid sammenlignet med crizotinib. Se bilag 3 for yderligere information [9].

Objektiv responsrate:

Andelen af respondenter (vurderet af investigator) var 82,9% i alectinib-armen og 75,5% i crizotinib-armen. Forskellen i ORR på 7,4% (95% CI: -1,71%, 16,50%) til fordel for alectinib var ikke statistisk signifikant ($p < 0,0936$). Responsvarighed er præsenteret under "mindre vigtige" effektmål i tabel A3 og viste en median på 11,1 måneder for crizotinib og ikke nået for alectinib. Dette tyder på, at kvaliteten af det opnåede respons er bedre for alectinib end for crizotinib. 6 patienter (3,9%) i alectinib-armen og 2 patienter (1,3%) i crizotinib-armen opnåede komplet respons.

5.1.3.3 Konklusion på klinisk spørgsmål

Alectinib er den første ALK-hæmmer, som har demonstreret en statistisk signifikant forbedret PFS i forhold til den danske standard første-linje behandling til patienter med ALK-positiv NSCLC; crizotinib. Alectinib viste desuden imponerende CNS aktivitet; både med hensyn til at beskytte mod udvikling af CNS metastaser samt forsinkelse af progression af CNS metastaser hos patienter med ALK-positiv NSCLC. Bivirkningsprofilen for alectinib er favorabel i forhold til crizotinib; dette på trods af længere behandlingsvarighed for alectinib.

Det kan på baggrund af ovenstående ansøgning konkluderes, at alectinib medfører stor merværdi i forhold til crizotinib i behandlingen af ALK-positiv NSCLC.

6 Supplerende spørgsmål

1. Liste med relevante/alle bivirkninger og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen er vedlagt som bilag 4. For oversigt over bivirkninger \geq grad 3 med en forskel i forekomst på mindst 2% henvises til EPAR side 51 [8].

2. Fagudvalget har desuden bemærket, at der i studiet som ligger til grund for den foreløbige ansøgning (ALEX-studiet) indgår patienter i performance status 0-2. Såfremt der findes observationelle data på patienter i performance status 3-4 er fagudvalget interesserede i en beskrivelse af disse.

Vi har foretaget en søgning i den publicerede medicinske litteratur (Embase og Medline). Søgningerne er foretaget i overensstemmelse med principperne for evidensbaseret medicin og gav 5 resultater (fælles for alle abstracts er at patienterne er blevet behandlet med en alectinib dosis på 300 mg BID, da alle data er genereret i Japan, hvor 300 mg BID er den godkendte dosis). Disse er vedlagt ansøgningen som bilag 5.

Abstractet af Kenmotsu H et al. Journal of Thoracic Oncology, suppl. Supplement 2 12.11: S1952. (Nov 2017) er efterfølgende publiceret (se nedenfor) og konkluderer, at alectinib er en behandlingsmulighed for patienter med ALK+ NSCLC og dårlig performance status.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question 1*
Alectinib for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401) Iwama E, et al. Journal of thoracic oncology 2017 [3]	<i>Lung Oncology Group in Kyushu 1401</i>	NA	<i>Start: September 2014 Slut: December 2015</i>	Anvendes kun i relation til besvarelse af "andre overvejelser"

Abstract fra ovennævnte artikel:

INTRODUCTION: Alectinib has shown marked efficacy and safety in patients with anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase gene (ALK) rearrangement-positive NSCLC and a good performance status (PS). It has remained unclear whether alectinib might also be beneficial for such patients with a poor PS.

METHODS: Eligible patients with advanced ALK rearrangement-positive NSCLC and a PS of 2 to 4 received alectinib orally at 300 mg twice daily. The primary end point of the study was objective response rate (ORR), and the most informative secondary end point was rate of PS improvement.

RESULTS: Between September 2014 and December 2015, 18 patients were enrolled in this phase II study. Of those patients, 12, five, and one had a PS of 2, 3, or 4, respectively, whereas four patients had received prior crizotinib treatment. The ORR was 72.2% (90% confidence interval: 52.9-85.8%). The ORR did not differ significantly between patients with a PS of 2 and those with a PS of 3 or higher (58.3% and 100%, respectively [$p = 0.114$]). The PS improvement rate was 83.3% (90% confidence interval: 64.8-93.1%, $p < 0.0001$), with the frequency of improvement to a PS of 0 or 1 being 72.2%. The median progression-free survival was 10.1 months. Toxicity was mild, with the frequency of adverse events of grade 3 or higher being low. Neither dose reduction nor withdrawal of alectinib because of toxicity was necessary.

CONCLUSIONS: Alectinib is a treatment option for patients with ALK rearrangement-positive NSCLC and a poor PS.

7 Referencer

1. Alecensa godkendt produktresumé: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf
2. Dansk Onkologisk Lunge cancergruppe Referenceprogram (besøgt januar 2018): <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
3. 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). *Journal of thoracic oncology* 2017
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn J, Kim D-W et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK+ non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 Aug 31 ;377(9):829-38 + supplements
5. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014 Dec 4; 371(23): 2167-77.
6. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* 2017 Jul 1; 390 (10089):29-39
7. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2015 Jun 10;33(17):1881–8.
8. Alecensa (Alectinib) Assessment Report (EPAR, 12. Oktober 2017) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004164/WC500241099.pdf
9. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ). Rapid assessment on pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. EUnetHTA Project ID: PTJA03. 2017 (besøgt januar 2018): <http://eunethta.eu/sites/default/files/PTJA03%20Alectinib%20Final%20Assessment%20Report.pdf>

Bilag:

1. Bilag 1: t_ae_REL_G345_SE Grade 3-5 Adverse Events Related to Study Treatment
2. Bilag 2: PRO data, Primary CSR, Study BO28984 (ALEX)
3. Bilag 3: Sygdomsspecifik livskvalitet
4. Bilag 4: t_ae_SE Adverse events (liste over alle bivirkninger)
5. Bilag 5: Alectinib in patients with poor performance status (3-4) - ProQuest_2018-02-08

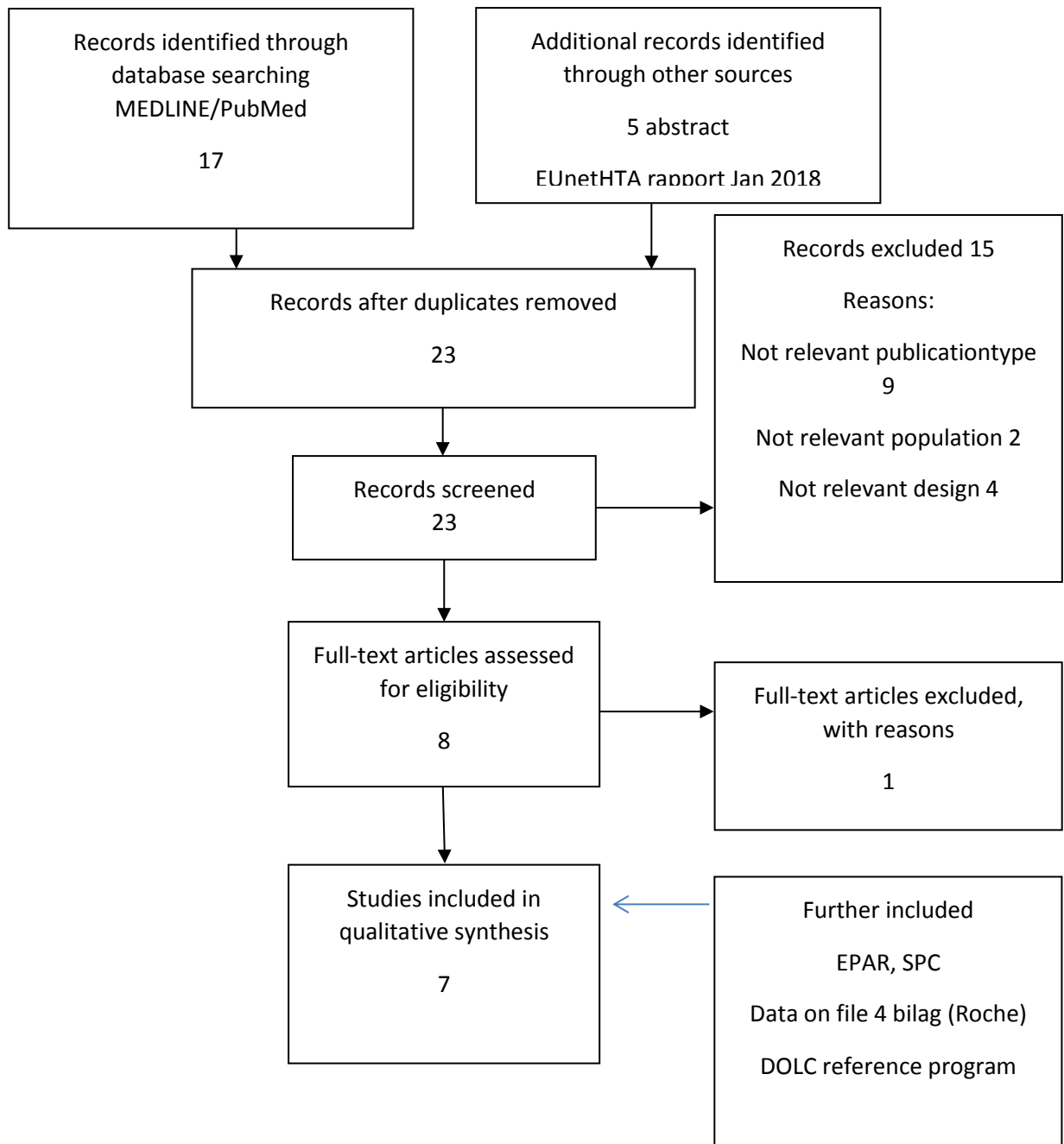
8 Appendix

Litteratursøgning

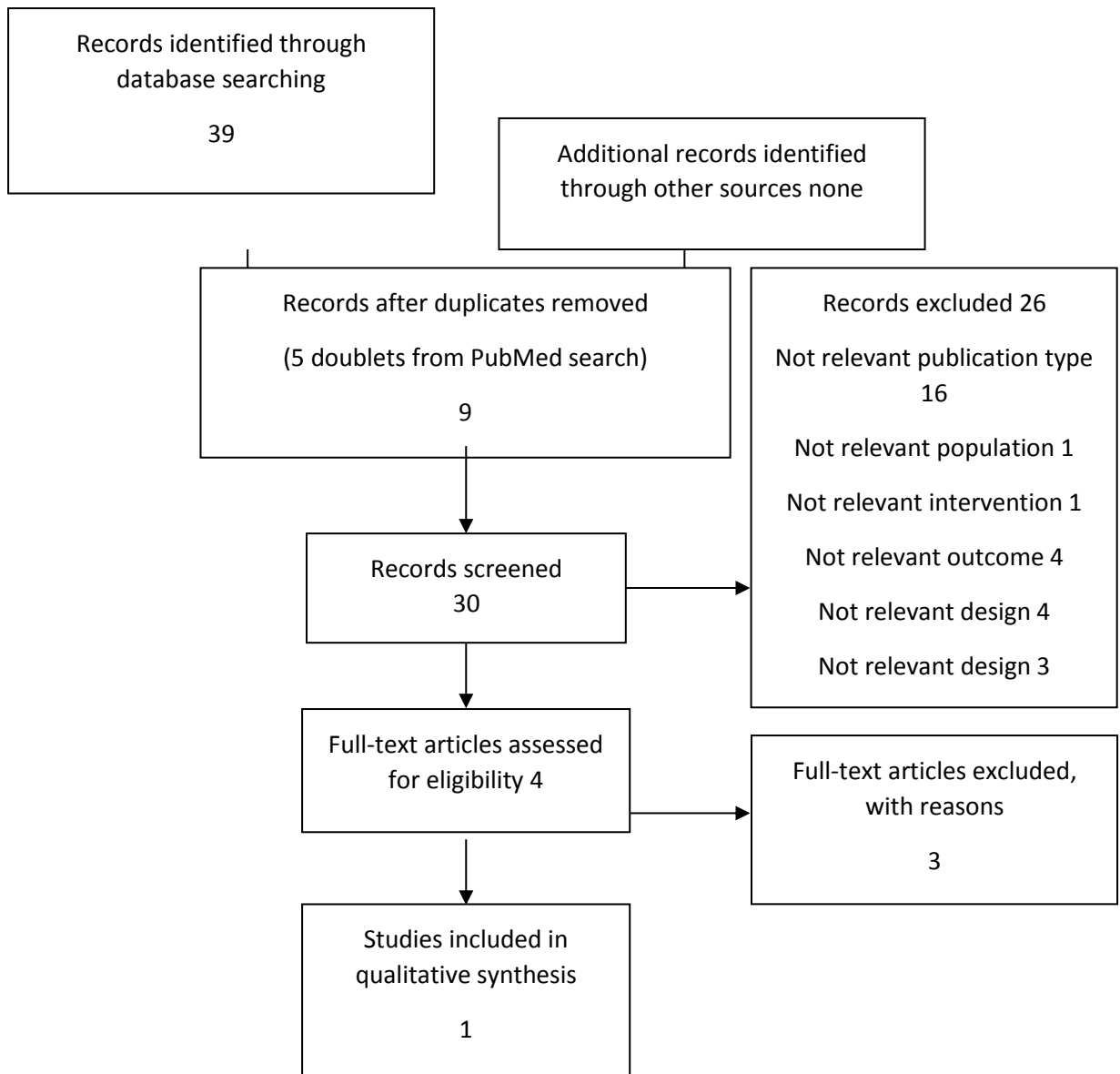
Tabel A1 Inklusion- og eksklusionskriterier for litteratursøgning

Inklusion criteria	<p>Population: ALK+ NSCLC behandlingsnaive eller ALK inhibitor naive, NSCLC stadium IIIB-IV, voksne patienter \geq 18 år</p> <p>Intervention(s): Alectinib</p> <p>Comparator(s): Crizotinib</p> <p>Outcomes: Mindst 1 outcome rapporteret: Overlevelse (OS) progressions fri overlevelse (PFS), Objektiv response rate (ORR), Respons varighed (DOR), Tid til CNS progression, CNS ORR, duration of CNS Response, livskvalitet(HQoL) EORTC QLQ-C30, bivirkninger (adverse event, serious adverse event, adverse event leading to treatment discontinuation)</p> <p>Settings (if applicable):NA</p> <p>Study design: Prospektive RCT fase 2-4 med aktiv eller placebokontrol, systematiske reviews, metaanalyser</p> <p>Language restrictions: Engelsksproget abstract som tillader tilstrækkelig information</p> <p>Publikationstype: Original artikler, systematiske review, Cochrane review</p> <p>Date limits: RCT: 2007-2017 Systemiske reviews: 2012</p>
Exklusion criteria	<p>Population: Ikke ALK+ NSCLC, uselekeret NSCLC population hvor ingen AKL+ subgruppe data er rapporteret, Primær EGFR mutation, Wildtype ALK eller EGFR wildtype, andre mutationer, ROS-1, KRAS, pædiatrisk eller mixet pædiatrisk/voksen samt studier med rene asiatiske patienter</p> <p>Intervention(s): Ingen komparatorer af interesse, WBRT eller kranial radioterapi eller i komb. Med ALK inhibitor</p> <p>Comparator(s): Øvrige interventioner ikke indenfor PICO, ikke markedsførte eller i klinisk afprøvning, stråling/ radioterapi</p> <p>Outcomes: Outcome uden for PICO, hvis studiet ikke rapporterer mindst ét af de outcome som er af interesse,</p> <p>Settings (if applicable):NA</p> <p>Study design: Ikke RCT (fase 2,3,4) fase 1 ONLY trials, observationelle studier, RWE, retrospektive, case report, PK/PD studier, database studier, ikke systematiske reviews, post-hoc pooled analyser, pilot studier, sundhedsøkonomiske eller budget impact analyser, in vitro eller dyrestudier</p> <p>Language restrictions: Fuld tekst for ikke engelsksproget</p> <p>Publikationstype: Editorial, commentaries, letters, conference abstracts, posters</p> <p>Date limits: Uden for data limit</p>

Flow Diagram MEDLINE



PRISMA Flow Diagram CENTRAL



Oversigt over ekskluderede fuldtekstartikler					
	Forfatter	Tidskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Gadgeel S, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski M, Camidge R et al.	Journal of clinical oncology 2016	Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer	Ikke relevant population ("pre-treated patients, inclusion criteria: PD on prior crizotinib treatment) samt ikke relevant design (fase II, kohorte studie, ingen sammenligning med crizotinib)	COCHRANE
2	Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YK, Q, Azuma K, Seto k et. al.	Lancet 2017	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK- positive non-small- cell lung cancer (J- ALEX): an open- label, randomised phase 3 trial	Studiet indeholder KUN asiatiske patienter og der er ikke anvendt EMA registreret dosis	MEDLINE
3	Ou SI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B et al.	Journal of clinical oncology 2016	Alectinib in crizotinib-refractory alk-rearranged non- small-cell lung cancer: a phase II global study	Ikke relevant population: "pre-treated patients, inclusion criteria: disease progression while receiving crizotinib as per RECIST 1.1,) samt ikke relevant design (fase II, kohorte studie, ingen sammenligning med crizotinib)	COCHRANE
4	Yang J, Ou HI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW et al.	Journal of thoracic oncology 2017	Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK- positive Non-Small Cell Lung Cancer	Opdateret analyse af fase II studierne, - derfor ikke relevant population og ikke relevant design	COCHRANE

Hovedkarakteristika af det udvalgte studie

Studiekarakteristika

Tabel A2 Hovedkarakteristika [4,8]

Studienavn	ALEX (BO28984)
NCT nummer	NCT02075840
Formål	Formålet med dette studie er at evaluere effekt og sikkerhed af behandling med alectinib sammenlignet med crizotinib i patienter med behandlingsnaiv, fremskreden ALK-positiv NSCLC.
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år	Alectinib versus crizotinib in untreated ALK+ non-small-cell lung cancer. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn J, Kim D-W, Ou S-H, Perol M et al, N Engl J Med, 2017 [4].
Studietype og studiedesign	<p>Sikkerhed og effekt af alectinib er undersøgt i et globalt, randomiseret, åbent, klinisk fase III studie (BO28984, ALEX) med tidligere ubehandlede, ALK-positive patienter med NSCLC. Patienterne skulle have positiv central vævsprøvetest for ALK-proteinekspression ved Ventana anti-ALK (D5F3) immunhistokemi (IHC), inden de kunne randomiseres i studiet.</p> <p>Ialt blev 303 patienter inkluderet i fase III-studiet; 151 patienter blev randomiseret (1:1 ratio ved en blok-stratificeret procedure (interaktiv eller web-baseret svarsystem) til crizotinib-armen og 152 patienter til alectinib-armen, hvor de fik alectinib oralt, i den anbefalede dosis på 600 mg, 2 gange dagligt.</p> <p>Stratifikationsfaktorer for randomisering var ECOG PS (0/1 vs. 2), etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og CNS-metastaser ved baseline (ja vs. nej). Det primære endepunkt i studiet var at påvise bedre effekt af alectinib versus crizotinib på baggrund af PFS efter investigators vurdering baseret på RECIST 1.1.</p> <p>Yderligere information: Cross-over var ikke tilladt. Studiet er ongoing, men rekrutterer ikke længere patienter.</p>
Opfølgningstid	Median opfølgningstid var 17,6 måneder (range: 0,3 til 27,0 måneder) i crizotinib-armen og 18,6 måneder (range: 0,5 til 29,0) i alectinib-armen.
Population (in- og eksklusionskriterier)	<p>Indsat fra clinicaltrial.gov som forespurgt:</p> <p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none">• Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) NSCLC that is ALK-positive as assessed by the Ventana immunohistochemistry (IHC) test• Life expectancy of at least 12 weeks

	<ul style="list-style-type: none"> • Eastern cooperative oncology group performance status (ECOG PS) of 0-2 • Participants with no prior systemic treatment for advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) NSCLC • Adequate renal, and hematologic function • Participants must have recovered from effects of any major surgery or significant traumatic injury at least 28 days before the first dose of study treatment • Measurable disease by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) version 1.1 (v1.1) prior to the administration of study treatment • Prior brain or leptomeningeal metastases allowed if asymptomatic (e.g., diagnosed incidentally at study baseline) • Negative pregnancy test for all females of child bearing potential • Use of highly effective contraception as defined by the study protocol <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants with a previous malignancy within the past 3 years • Any gastrointestinal (GI) disorder or liver disease • National cancer institute common terminology criteria for adverse events (NCI CTCAE) (version 4.0) Grade 3 or higher toxicities due to any prior therapy (e.g., radiotherapy) (excluding alopecia) • History of organ transplant • Co-administration of anti-cancer therapies other than those administered in this study • Participants with baseline QTc greater than (>) 470 milliseconds or symptomatic bradycardia • Recipient of strong/potent cytochrome P4503A inhibitors or inducers within 14 days prior to the first dose until the end of study treatment • Recipient of any drug with potential QT interval prolonging effects within 14 days prior to the first dose for all participants and while on treatment through the end of the study for crizotinib-treated participants only • History of hypersensitivity to any of the additives in the alectinib and crizotinib drug formulation • Pregnancy or lactation • Any clinically significant disease or condition (or history of) that could interfere with, or for which the treatment might interfere with, the conduct of the study or the absorption of oral medications or that would, in the opinion of the principal investigator, pose an unacceptable risk to the participant in this study • Any psychological, familial, sociological, or geographical condition potentially hampering compliance with the study protocol requirements and/or follow-up procedures; those conditions should
--	---

	be discussed with the participant before trial entry	
Intervention	152 patienter blev randomiseret til alectinib-armen, hvor de blev behandlet med alectinib oralt, i den anbefalede dosis på 600 mg, 2 gange dagligt. 151 patienter blev randomiseret til crizotinib-armen, hvor de fik crizotinib oralt, i den anbefalede dosis på 250 mg, 2 gange dagligt.	
Baselinekarakteristika	Tabel 5: Baselinekarakteristika [udarbejdet af Roche fra [4, 8]]	
	Crizotinib N = 151	Alectinib N = 152
Median alder, år (min – max)	54,0 (18 – 91)	58,0 (25 – 88)
Køn, n (%)		
Mænd	64 (42,4%)	68 (44,7%)
Kvinder	87 (57,6%)	84 (55,3%)
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	69 (45,7%)	69 (45,4%)
Ikke-asiatisk	82 (54,3%)	83 (54,6%)
ECOG performance status ved baseline, n (%)		
0 eller 1	141 (93,4)	142 (93,4%)
2	10 (6,6%)	10 (6,6%)
Ryger-status ved screening, n (%)		
Aktiv ryger	5 (3,3%)	12 (7,9%)
Ikke-ryger	98 (64,9%)	92 (60,5%)
Tidligere ryger	48 (31,8%)	48 (31,6%)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom	142 (94,0%)	136 (89,5%)
Bronkioalveolært karcinom	0	1 (0,7%)
Storcellet Karcinom	3 (2%)	0
Blandingstumor med fortrinsvis adenokarcinom komponent	1 (0,7%)	0
Planocellulært karcinom	2 (1,3%)	5 (3,3%)
Udifferentieret	0	4 (2,6%)
Andet	3 (2,0%)	6 (3,9%)
Målbare/ ikke målbare CNS metastaser (IRC) , n (%)		
Ja	58 (38,4%)	64 (42,1%)
Nej	93 (61,6%)	88 (57,9%)
Behandling for CNS metastaser, n (%)		
N	22	27
	1 (4,5%)	1 (3,7%)

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Operation i hjernen</td> <td>4 (18,2%)</td> <td>5 (18,5%)</td> </tr> <tr> <td>Stereotaktisk radiokirurgi</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Helhjerne bestråling</td> <td>16 (72,7%)</td> <td>17 (63,0%)</td> </tr> <tr> <td>Andet*</td> <td>1 (4,5%)</td> <td>4 (14,8%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">*En patient i crizotinib-gruppen og tre patienter i alectinib-gruppen undergik operation i hjernen kombineret med stråleterapi. En patient i alectinib-gruppen undergik stereotaktisk radiokirurgi og helhjernebestråling</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tidligere strålebehandling i hjernen, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>21 (13,9%)</td> <td>26 (17,1%)</td> </tr> <tr> <td>Nej</td> <td>130 (86,1)</td> <td>126 (82,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sygdomsstadie, n (%)</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>6 (4,0%)</td> <td>4 (2,6%)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>145 (96,0%)</td> <td>146 (97,4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Tidligere behandling af lokaliseret sygdom (kemoterapi), n (%)</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>17 (11,3%)</td> <td>13 (8,6%)</td> </tr> <tr> <td>Nej</td> <td>134 (88,7%)</td> <td>139 (91,4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Operation i hjernen	4 (18,2%)	5 (18,5%)	Stereotaktisk radiokirurgi			Helhjerne bestråling	16 (72,7%)	17 (63,0%)	Andet*	1 (4,5%)	4 (14,8%)	*En patient i crizotinib-gruppen og tre patienter i alectinib-gruppen undergik operation i hjernen kombineret med stråleterapi. En patient i alectinib-gruppen undergik stereotaktisk radiokirurgi og helhjernebestråling			Tidligere strålebehandling i hjernen, n (%)			Ja	21 (13,9%)	26 (17,1%)	Nej	130 (86,1)	126 (82,9)	Sygdomsstadie, n (%)			IIIB	6 (4,0%)	4 (2,6%)	IV	145 (96,0%)	146 (97,4%)	Tidligere behandling af lokaliseret sygdom (kemoterapi), n (%)			Ja	17 (11,3%)	13 (8,6%)	Nej	134 (88,7%)	139 (91,4%)
Operation i hjernen	4 (18,2%)	5 (18,5%)																																									
Stereotaktisk radiokirurgi																																											
Helhjerne bestråling	16 (72,7%)	17 (63,0%)																																									
Andet*	1 (4,5%)	4 (14,8%)																																									
*En patient i crizotinib-gruppen og tre patienter i alectinib-gruppen undergik operation i hjernen kombineret med stråleterapi. En patient i alectinib-gruppen undergik stereotaktisk radiokirurgi og helhjernebestråling																																											
Tidligere strålebehandling i hjernen, n (%)																																											
Ja	21 (13,9%)	26 (17,1%)																																									
Nej	130 (86,1)	126 (82,9)																																									
Sygdomsstadie, n (%)																																											
IIIB	6 (4,0%)	4 (2,6%)																																									
IV	145 (96,0%)	146 (97,4%)																																									
Tidligere behandling af lokaliseret sygdom (kemoterapi), n (%)																																											
Ja	17 (11,3%)	13 (8,6%)																																									
Nej	134 (88,7%)	139 (91,4%)																																									
Primære og sekundære endepunkter	<p>Det primære endepunkt var investigator-vurderet PFS (tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død, RECIST version 1.1). Sekundære endepunkter:</p> <p>PFS (vurderet af en uafhængig komité)</p> <p>Tid til CNS progression: Tid fra randomisering til radiografisk bevis på CNS progression, vurderet af uafhængig komité</p> <p>Objektiv responsrate (ORR): Procentvis andel af patienter som opnåede komplet (CR) eller partielt respons (PR), vurderet af investigator</p> <p>Responsvarighed (DoR): Varighed fra første tumorvurdering som supporterer patientens objektive respons (CR eller PR) under studiet til første dokumenterede progression eller død</p> <p>Overlevelse (OS): Tid fra randomisering til død</p> <p>CNS ORR: Procentvis andel af patienter som opnåede CNS CR eller CNS PR hos patienter med målbare og ikke-målbare CNS metastaser ved baseline, vurderet af uafhængig komité</p> <p>CNS DOR: Varighed fra første CNS tumorvurdering som supporterer patients objektive respons (CR eller PR) under studiet til første dokumenterede sygdomsprogression eller død hos patienter med målbare og ikke-målbare CNS metastaser ved baseline</p> <p>Livskvalitet (HRQoL):</p>																																										

	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluere og sammenligne tid til forværring (TTD) i patientrapporterede oplysninger (PRO), målt ved EORTC-QLQ-C30 og lungecancer modulet QLQ-LC13 - Evaluere og sammenligne PROs for HRQoL, målt ved EORTC-QLQ-C30 og lungecancer modulet QLQ-LC13 <p>Sikkerhed: Evaluere sikkerhed og tolerabilitet af alectinib i sammenligning med crizotinib</p>
Analysemetode	<p>Sammenligningen mellem behandlingsgrupperne med hensyn til progressionsfri overlevelse er baseret på en stratificeret log-rank test med et 5% signifikansniveau (to-sidet). Kaplan-Meier metoden blev brugt til at estimere median progressionsfri overlevelse for hver behandlingsgruppe med 95% konfidensinterval. En stratificeret "Cox proportional-hazards regressionsmodel" blev brugt til at estimere behandlingseffekt udtrykt som en hazard ratio med 95% konfidensinterval.</p> <p>Sekundære endepunkter blev analyseret ved brug af hierarkisk testningsstrategi for at tage højde for multiplicitet. Hvis forskellen mellem behandlingsgrupperne var signifikant med hensyn til det primære endepunkt (investigator-vurderet PFS), blev hvert af de sekundære endepunkter testet (med et to-sidet 5% signifikansniveau) i følgende rækkefølge: PFS vurderet af uafhængig komité, tid til CNS-progression (vurderet af uafhængig komité) ifølge RECIST kriterier, investigator-vurderet responsrate samt samlet overlevelse.</p> <p>Effektendepunkter blev evalueret i "intention-to-treat" populationen, som bestod af alle randomiserede patienter. Sikkerhedspopulationen inkluderede alle patienter som blev behandlet med mindst én dosis af studiemedicinen. Alle patienter i "intention-to-treat" populationen blev inkluderet i analysen af tid til CNS progression, uanset om de havde CNS metastaser ved baseline eller ej. For at tage højde for konkurrerende risici (competing risks) i forbindelse med sammenligningen af CNS progression mellem alectinib og crizotinib grupperne, blev en stratificeret to-sidet logrank test udregnet på basis af årsagsspecifik hazard funktion. Sandsynligheden for CNS progression, non-CNS progression, samt død blev estimeret ved hjælp af kumulative incidens funktioner.</p> <p>Livskvalitet (HRQoL) [4,8,9]:</p> <p>Indvirkningen af sygdomssymptomer og behandling på patientens funktion og helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) blev vurderet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og QLQ-LC13. Alle skalaer og single-item målinger blev lineært transformeret, så hver score rangerede fra 0 til 100. En høj score for den globale helbredsstatus/HRQoL repræsenterer en høj livskvalitet, mens en høj score på symptomskalaer repræsenterer en høj forekomst af symptomer.</p> <p>Data blev indsamlet via et "at home" elektronisk device, som muliggjorde indsamling af data hver 4. uge. Data blev indsamlet indtil sygdomsprogression</p>

	<p>og under post-progression behandling i tilfælde af isoleret, asymptomatisk CNS progression. Data blev også indsamlet ved post-behandlingsbesøg (4 uger efter permanent behandlingsstop) og ved efterfølgende overlevelsesfollow-up hver 8. uge i 6 måneder.</p> <p>Opsummerende statistik (gennemsnit, standardafvigelse, median og rækkevidde) af lineære transformerede scorer blev rapporteret for alle skalaer af EORTC QLQ-C30 spørgeskemaet, og QLQ-LC13 blev rapporteret i overensstemmelse med EORTC scorer manual guidelines. Udfyldelse og compliance-rater blev opsummeret for hvert tidspunkt for hver behandlingsarm. Compliance-rater dækker over det antal af patienter som udfyldte spørgeskemaerne over for antallet af patienter som var kendt til at være i live uden progressiv sygdom og stadig i studiet ved et givent tidspunkt.</p> <p>Kun patienter med en baseline vurdering og mindst én vurdering post-behandling inkluderes i analysen (PRO-evaluérbare population).</p> <p>TTD: TTD analyser var præ-specificeret og blev udført på bl.a. global helbredsscore status. Analyserne inkluderer alt data som blev indsamlet ved sygdomsprogression og overlevelsesopfølgning. Bekræftet klinisk betydningsfuld forværring i global helbedsstatus blev defineret som et ≥ 10-point fald fra baseline i en symptom score som skulle holdes ved mindst to på hinanden følgende målinger eller et initial ≥ 10-point fald fra baseline.</p> <p>TTD af præ-specificerede scorer blev opsummeret ved Kaplan-Meier metode og en stratificeret log-rank test var den primære metode til at sammenligne tiden til første forværring mellem grupperne.</p>
Subgruppeanalyser	<p>Præ-specificerede subgruppe-analyser af følgende populationer blev udført: Alder (< 65 vs. ≥ 65), køn (mand vs. kvinde), etnicitet (asiat vs. ikke-asiat), ryger-status (aktiv ryger vs. ikke-ryger vs. tidligere ryger)samt baseline prognostiske karakteristika herunder, ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2), CNS metastaser ved baseline vurdereret af uafhængig komité (ja vs. nej) samt tidligere strålebehandling i hjernen (ja vs. nej). Hazard ratio inklusiv 95% konfidensinterval præsenteres.</p>

Resulter per studie

Tabel A3a Resultater af studie BO28984, ALEX

Trial name:		ALEX (BO28984)								
NCT number:		NCT02075840								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Kritiske effektmål										
<i>Median progressionsfri overlevelse (INV)^a, primær analyse</i>	Alectinib	152	NE (17,7; NE) n = 62 (40,8%)							Effekt endepunkter blev evalueret i ITT. Clinical cut-off date 9. februar 2017. Median varighed af opfølgning var 17,6 måneder for crizotinib og 18,6 måneder for alectinib. Kaplan-Meier metoden blev brugt til at estimere median progressionsfri overlevelse med 95% CI. En stratificeret Cox proportional-hazards regressionsmodel blev brugt til at estimere behandlingseffekt udtrykt som en hazard ratio med 95% CI [4,8]
	Crizotinib	151	11,1 måneder (9,1; 13,1) n = 102 (67,5%)	ARR = 35,8 [#]	23,6; 44,6	NE	HR: 0,47	0,34; 0,65	<0,0001	
<i>Median progressionsfri</i>	Alectinib	152	25,7 måneder (19,9; NE)	15,3	NE	NE	HR: 0,50	0,36; 0,70	<0,0001	Kaplan-Meier metoden blev brugt til at estimere

<i>overlevelse (IRC)^a</i>									median progressionsfri overlevelse med 95% CI. En stratificeret Cox proportional-hazards regressionsmodel blev brugt til at estimere behandlingseffekt udtrykt som en hazard ratio med 95% CI [4,8]	
	Crizotinib	151	10,4 måneder (7,7; 14,6)							
<i>Behandlingsophør grundet bivirkninger</i>	Alectinib	152	17 pts (11,1%)	ARR=1,4%#	-8,1; 6,5	RR = 0,89*	0,48; 1,64	P=0,7070	Median behandlingstid: 10,7 måneder for crizotinib og 17,9 for alectinib [4,8]	
	Crizotinib	151	19 pts (12,6%)							
Vigtige effektmål										
<i>Median samlet overlevelse^b</i>	Alectinib	152	NE [NE; NE]	NE	NE	NE	HR=0,76	0,48;1,20	0,24	OBS: Ved data cutoff, var 40 patienter (26,6%) af patienterne i crizotinib-armen og 35 (23%) af patienterne i alectinib-armen døde. 1 års overlevelsesraten var 84,3 for alectinib og 82,5 for crizotinib. Det var ikke muligt at estimere median OS. Fordi det foregående sekundære endepunkt ORR (INV) i det pre-specificerede test hiraki, ikke var statistisk signifikant blev samlet overlevelse ikke formelt testet for statistisk signifikans. En opfølgende analyse er planlagt når ca. halvdelen af patienterne
	Crizotinib	151	NE [NE; NE]							

							er døde. Der er på nuværende tidspunkt en numerisk tendens til fordel for alectinib.[4,8]
<i>Tid til CNS progression^c</i>	Alectinib	152	Hændelser = 18 (12%) (7,6; 18,0)	ARR=37,8%# 32,4; 40,5	HR: 0,16	0,10; 0,28	< 0,0001
	Crizotinib	151	Hændelser = 68 (45%) (37,3; 53,0)				
<i>Bivirkninger (relaterede, Grad 3-5), n (%)</i>	Alectinib	152	33 pts (21,7%)	ARR=10,7%# 0,72; 17,6	RR=0,669*	0,46; 0,98	P=0,038
	Crizotinib	151	49 pts (32,5%)				
							Median behandlingstid: 10,7 måneder for crizotinib og 17,9 for alectinib [8]. [data on file – bilag 1]. Investigatortekst for bivirkninger er kodet ved hjælp af MedDRA version 19.1. Procenter er baseret på n i overskrifterne på kolonnerne. Frekvens baseret på "preferred term" (foretrukket term),

							multiple hændelser af samme bivirkninger i et individ er kun talt med en gang. For frekvens af "Total number of events" rækker er multiple forekomster af samme bivirkning talt med separat.
<p><i>Livskvalitet (HRQoL)-Tid til bekræftet forværring i global helbredsstatus/HRQoL^d</i></p>	<p>Alectinib 152</p> <p>Crizotinib 151</p>					0,72 0,38; 1,39 P= 0,3264	<p>Se desuden narrativ beskrivelse side 14 for gennemsnitlig ændring over tid [8, 9].</p> <p>TTD af præ-specificerede scorer blev opsummeret ved Kaplan-Meier metode og en stratificeret log-rank test var den primære metode til at sammenligne tiden til første forværring mellem grupperne.</p> <p>Antal patienter = 197 (100 for alectinib og 97 for crizotinib)</p>
<p><i>Objektiv responsrate (ORR) i "intention to treat" (INV)</i></p>	<p>Alectinib 152 82,9% (76,0; 88,5) (n = 126)</p> <p>Crizotinib 151 75,5% (67,8; 82,1) (n = 114)</p>			ARR = -7,4%#	-16,5; 1,71 P < 0,0936 ^[8]	RR=1,098* 0,98; 1,23 P =0,114*	<p>95% CI for rater er udregnet ved clopper-pearson metoden. 95% CI for forskel i rater er konstrueret ved brug af Wald metoden. P-værdi udregnet ved Mantel-Haenszel metoden. [4,8]</p>
Mindre vigtige effektmål							

<i>Responsvarighed (INV)</i>	Alectinib	126	NE [NE; NE]	NE	NE	NE	HR=0,36	0,24;0,53	P<0,0001	Opsummering af tid-til-event (median) er Kaplan-Meier estimeret. 95% CI for median blev udregnet ved Brookmeyer og Cowley metoden. HR blev estimeret ved cox regression. [4,8]
	Crizotinib	114	11,1 mdr [7,9; 13,0]							
<i>Objektiv responsrate hos patienter med målbare CNS metastaser ved baseline</i>	Alectinib	21	81,0% (58,1; 94,6) (n = 17)	ARR = -30,95%#	-57,76; -4,15	P= 0,0306 ^[8]	RR=1,619*	1,02; 2,58	P = 0,0429	95% CI for rater er udregnet ved clopper-pearson metoden. 95% CI for forskel i rater samt odds ratio er konstrueret ved brug af Wald metoden. P-værdi udregnet ved Mantel-Haenszel metoden. [4,8]
	Crizotinib	22	50,0% (28,2; 71,8) (n = 11)							
<i>Objektiv responsrate hos patienter med målbare og ikke-målbare CNS metastaser ved baseline</i>	Alectinib	64	59,4% (46,4; 71,5) (n = 38)	ARR = -33,51%#	-50,00; -17,03	P= 0,0002 ^[8]	RR=2,296*	1,42; 3,71	P = 0,0007	95% CI for rater er udregnet ved clopper-Pearson metoden. 95% CI for forskel i rater samt odds ratio er konstrueret ved brug af Wald metoden. P-værdi udregnet ved Mantel-Haenszel metoden. [4,8]
	Crizotinib	58	25,9% (15,3; 39,0) (N = 15)							

a: Kaplan-Meier plot ses i figur 4 og 5 [8], b: Kaplan-Meier plot ses i figur 6 [4], c: Kumulativ incidens af CNS Progression ved IRC RECIST ses i figur 7 [8], d: Tid til forværring i EORTC QLQ-30 global sundhedsscore (ITT) er vist i figur 2.

* https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php #Protokol viser eksempel på udregning: Hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = 30 – 30*0,5 = 15%- point). Samme metode er brugt her. Ved de positive effektmål (fx objektiv responsrate) er ARR negativ ved fordel for alectinib.

NE = Ikke-estimerbar

Primært endepunkt

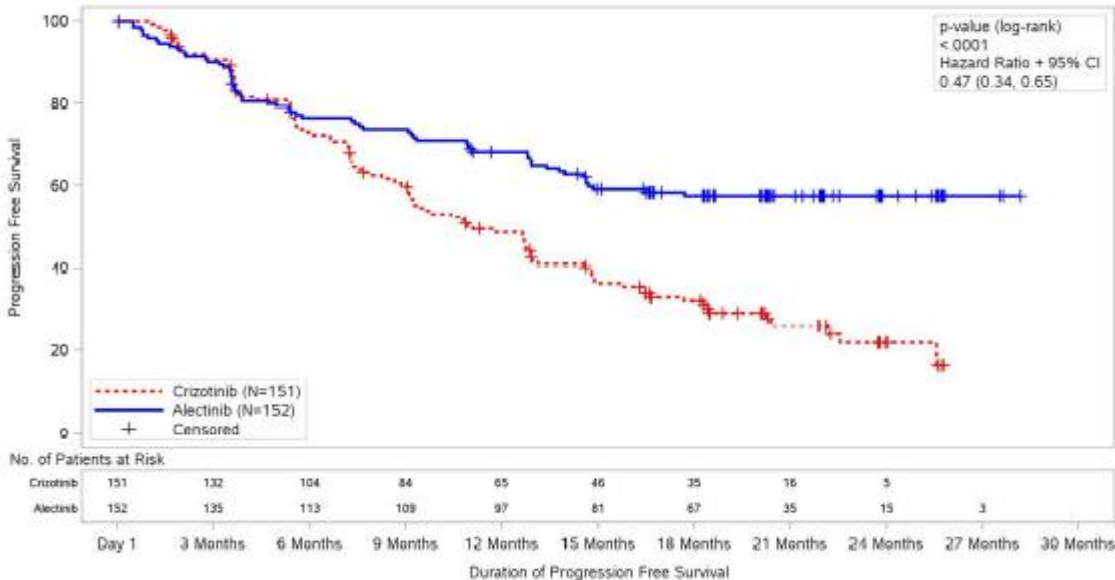
Figur 4: Progressionsfri overlevelse [8]

Kaplan-Meier Plot af Investigator-vurderet PFS (ITT Population)

g_ef_km_PFS_INV_IT Kaplan Meier Plot of Progression Free Survival (Investigator)

Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population



Hazard ratio was estimated by Cox regression. Stratified hazard ratio and p value are stratified for covariates Race (Asian vs Non-Asian) and CNS metastases at baseline by IRC.
 Data cutoff: 09 February 2017.
 Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853/bo28984/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853/bo28984/reports/g_ef_km_PFS_INV_IT.pdf 10APR2017 14:34

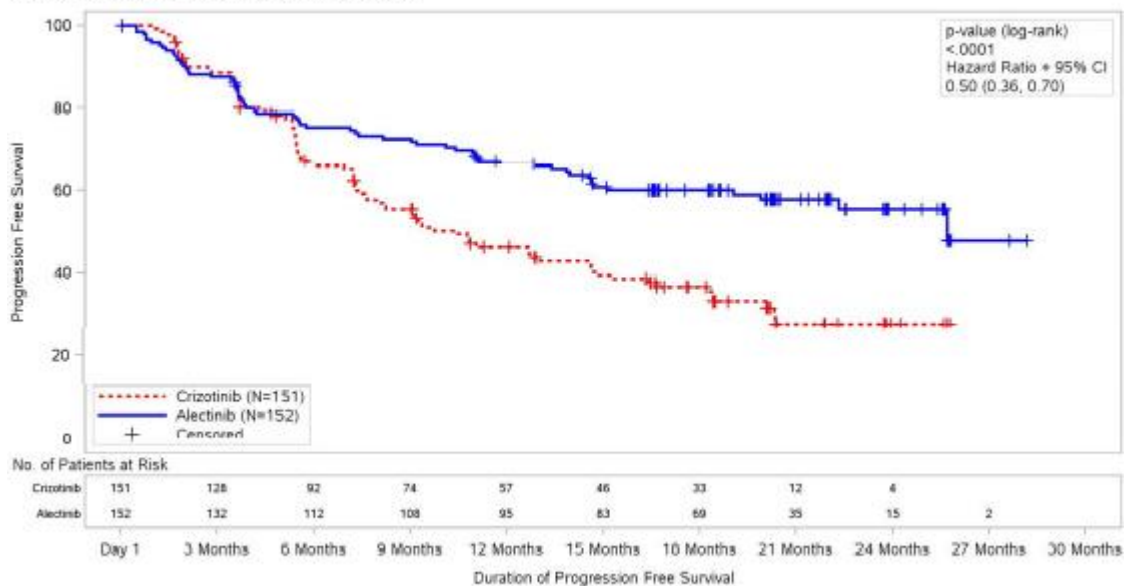
Sekundære endepunkter

Figur 5: Kaplan-Meier Plot af IRC-vurderet PFS (ITT Population) [8]

g_ef_km_PFS_IRC_REC_IT Kaplan Meier Plot of Progression Free Survival (IRC, RECIST)

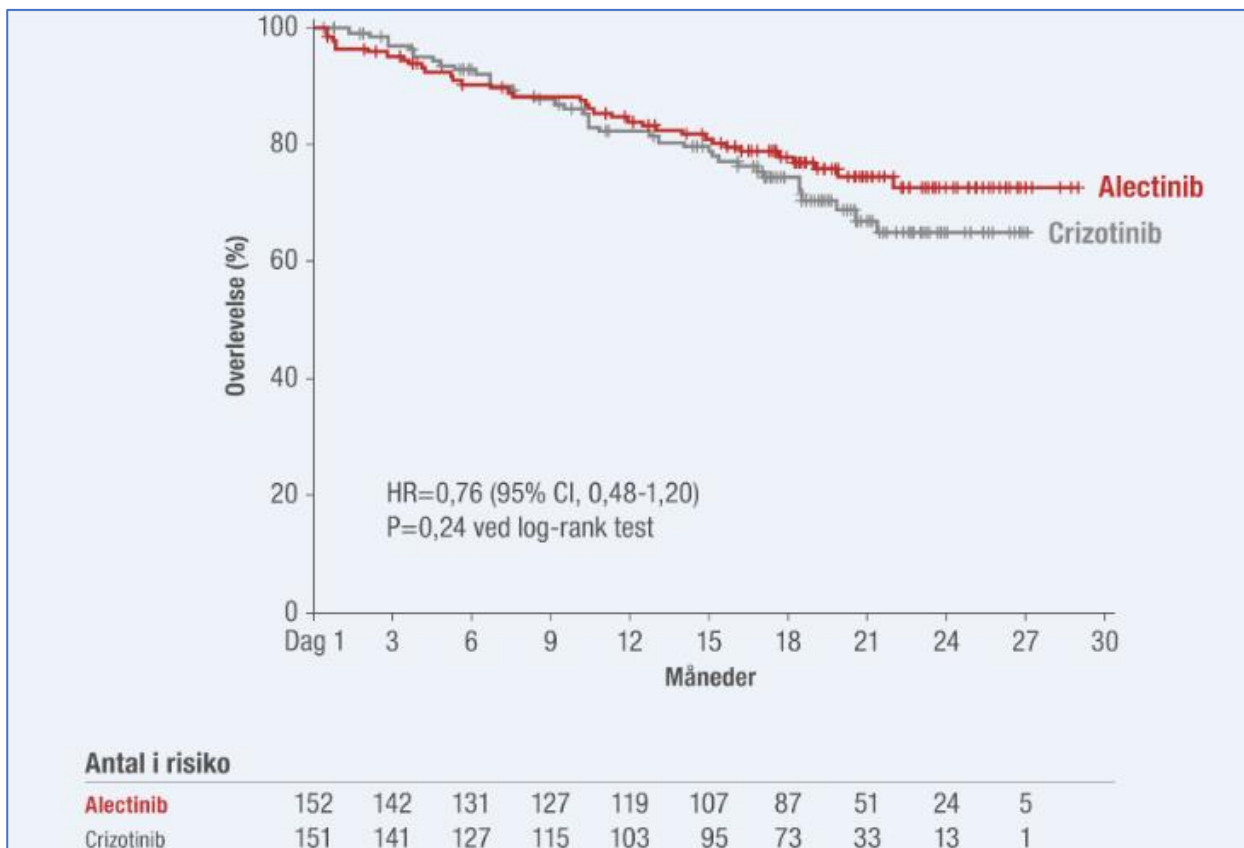
Protocol: BO28984

Study Population: Intent to Treat Population

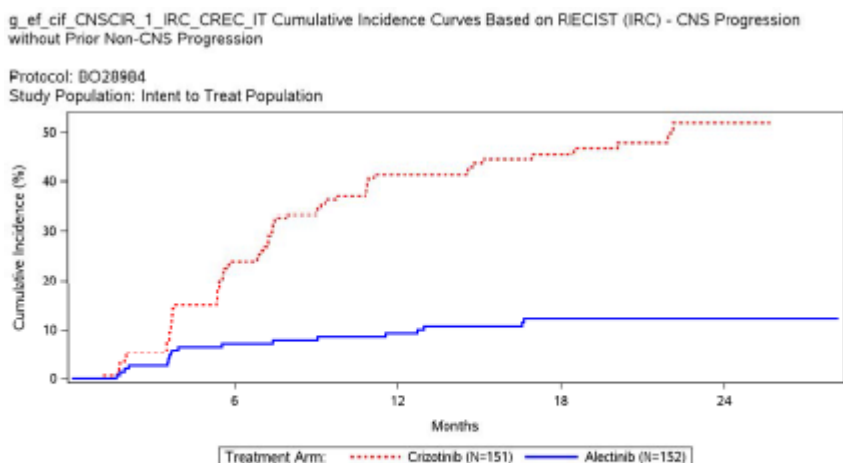


Hazard ratio was estimated by Cox regression. Stratified hazard ratio and p value are stratified for covariates Race (Asian vs Non-Asian) and CNS metastases at baseline by IRC.
 Data cutoff: 09 February 2017.
 Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853/bo28984/g_ef_km.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7853/bo28984/reports/g_ef_km_PFS_IRC_REC_IT.pdf 10APR2017 14:35

Figur 6: Samlet overlevelse [Figuren er rentegnet af Roche a/s ud fra reference 4]



Figur 7: Kumulativ incidens af CNS Progression ved IRC RECIST (ITT Population) [8]

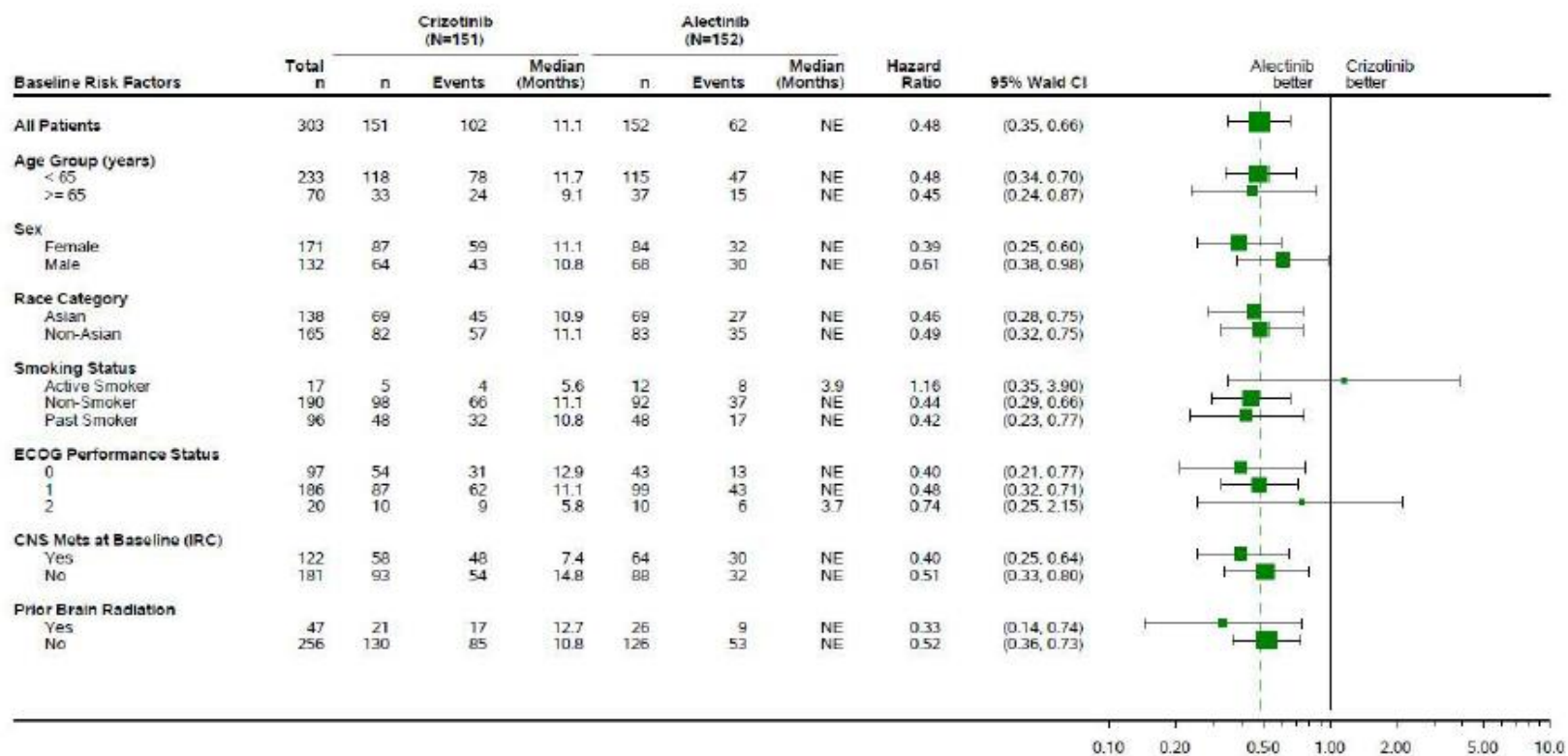


Competing risk analysis of CNS progression, non-CNS progression, and death as competing events.
Data cutoff: 09 February 2017.
Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt7853/bo28984/g_ef_cif.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd7853/bo28984a/reports/g_ef_cif_CN5CIR_1_IRC_CREC_IT.pdf
12APR2017 16:39

CNS – central nervous system; ITT – Intent-to-Treat.

Figur 8: Subgruppeanalyse [8]

Forest Plot af Hazard Ratios af Investigator-vurderet PFS pr. Subgruppe (ITT Population)



Medians of PFS are Kaplan-Meier estimates. Hazard ratios were estimated by Cox regression.
Data cutoff: 09 February 2017.

Der er grundet copyright forbehold indsat figurer fra EPAR[8]. Figurerne er samstemmende med de figurer, man finder i publikationerne. Figur 6 er rentegnetud fra reference #4. Roche a/s er indforstået med, at Medicinrådet offentliggør data on file [bilag 1-4].

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikke-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
Forventet EMA Indikation	Alecensa er indiceret som monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
Godkendelsesdato	05.02.2018
Offentliggørelsesdato	05.02.2018
Dokumentnummer	12201
Versionsnummer	1.0
Fagudvalg Sekretariatets arbejdsgruppe	Sammensætningen af disse kan ses i bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Alectinib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Tabel 1	7
	Tidshorisont.....	7
3.2.1	Kritiske effektmål.....	8
	<i>Progressionsfri overlevelse (PFS)</i>	8
	Behandlingsophør grundet bivirkninger.....	8
3.2.2	Vigtige effektmål	8
	Overlevelse (OS)	8
	Tid til CNS progression.....	8
	Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5).....	8
	Livskvalitet	9
	<i>Objektiv responsrate (ORR)</i>	9
3.2.3	Mindre vigtige effektmål	9
	Responsvarighed (duration of response, DOR)	9
	Objektiv responsrate CNS.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	12
8	Bilag	14
8.1	Fagudvalg.....	14
	Fagudvalgets sammensætning.....	14
	Medicinrådets sekretariat.....	14

Forkortelser

ALK:	Anaplastisk Lymfom Kinase
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	<i>Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4 (EML4) anaplastic lymphoma kinase (ALK)</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>
NSCLC:	Ikke små-cellet lungekræft (<i>Non small-cell lung cancer</i>)
OR:	Odds Ratio
ORR:	Objektiv Responstrate
OS	<i>Overall Survival</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SDM:	<i>Standardized Mean Difference</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af alectinib som mulig standardbehandling til første linje til voksne patienter med lokal fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med ALK tumormutation.

I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende indikationsudvidelse af alectinib til førstelinjebehandling modtaget 17. november 2017.

2 Baggrund

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 findes hos ca. 10 % af alle adenokarcinomer, mens ALK-translokation 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 meget kemoterapi substrat for lægemiddel-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 foreløbige ansøgning fra Roche og herværende protokol 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 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinde).

Intervention

Alectinib, jf. afsnit 2.2

Komparator

Crizotinib administreres oralt af patienten selv i hjemmet som fast dosis 250 mg 2 gange daglig.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median på 3 måneder
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR
Overlevelse (OS)	Vigtig	Overlevelse	Median på 3 måneder
Tid til CNS progression	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median på 3 måneder
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 \geq 5 point
Objektiv responsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR
Responsvarighed	Mindre vigtig		
Objektiv responsrate CNS	Mindre vigtig		

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Tidshorisont

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi ønskes baseret på en tidshorisont på 18 måneder, baseret på den angivne mediane observationsvarighed. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

3.2.1 Kritiske effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, og i vurdering af førstelinjebehandling finder fagudvalget, at PFS er mere kritisk end overall survival (OS), da det bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling. Det vurderes at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Behandlingsophør grundet bivirkninger

Fagudvalget finder, at ophør med en effektiv behandling er kritisk for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Der ønskes desuden en liste med relevante/alle bivirkninger og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen. Der skal specielt fokuseres på de bivirkninger, som adskiller sig mellem de to grupper.

3.2.2 Vigtige effektmål

Overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1 og 5 års overlevelse, men i denne sammenhæng er median Overall Survival (OS) vurderet som det mest relevante effektmål. Det vurderes at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i førstelinjebehandling. Der refereres til European Society for Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale ESMO-MCBS v 1.0 form 2a til evaluering af non-kurativ intervention for studier med OS som primær effektmål [9]. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at OS en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål.

Tid til CNS progression

Da ALK-positiv NSCLC ofte metastaserer til CNS, anser fagudvalget "tid til CNS progression" som et vigtigt effektmål. Det vurderes at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [10]. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) eller EORTC-QLQ-LC13 [11–13]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ-C30).

EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [11]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14].

Livskvalitet vurderes på EORTC-QLQ-C30, men såfremt der findes data på EORTC-QLQ-LC13, der er et specifikt instrument for lungekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette [12]. Disse data vil indgå i den samlede vurdering, og der er ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel.

Objektiv responsrate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer. Responsraten vurderes derfor at være et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Responsvarighed (duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [15]. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål PFS.

Objektiv responsrate CNS

Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det vigtige effektmål "tid til CNS progression".

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes. Litteratursøgning skal indeholde de nedenstående termer, men er ikke afgrænset til disse.

<p>[alectinib, Alecensa]</p> <p>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>	<p>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</p>	<p>[non-small cell lung cancer]</p> <p>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</p>
<p>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</p>		
<p>[crizotinib, Xalkori]</p> <p>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier, der opfylder de kliniske spørgsmål som er specificeret i protokollen, inkluderes. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data, og data fra fx abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle

i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at der i studiet som ligger til grund for den foreløbige ansøgning indgår patienter i performance status 0-2. Såfremt der findes observationelle data på patienter i performance status 3-4 er fagudvalget interesserede i en beskrivelse af disse.

7 Referencer

1. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal 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. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
10. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
12. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual [internet]. [citeret 10. november 2017]. s. 4–5. Tilgængelig fra: http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/LC13_summary.pdf

13. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023–8.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.

8 Bilag

8.1 Fagudvalg

Fagudvalgets sammensætning

<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
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Hanne Linnet Ledende overlæge	Region Midt
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