

Medicinrådets anbefaling vedr. alectinib til adjuverende behandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

Post-operative patienter med stadium IB-IIIAsygdom og høj risiko for tilbagefald

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 198991

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Alectinib (Alecensa)

Indikation Alecensa er indiceret som monoterapi til adjuverende behandling efter komplet tumorresektion hos voksne patienter med ALK-positiv NSCLC med høj risiko for tilbagefald.

Lægemiddelfirma Roche Pharmaceuticals A/S

ATC-kode L01ED03

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 9. april 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. december 2024

Rådets anbefaling 29. januar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 23. august til den 18. oktober 2024, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** alectinib som adjuverende behandling til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft i stadium IB-IIIa-sygdom (AJCC, version 7) efter operation. Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation og forlænge patienternes overlevelse.

Medicinerådet vurderer, at adjuverende alectinib kan udskyde tiden til tilbagefald, men at det er usikkert, om behandlingen forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med adjuverende kemoterapi, som er den nuværende standardbehandling til patientgruppen. Det skyldes, at patienterne i studiet er fulgt i for kort tid i forhold til deres prognose. Dette er særligt relevant, da en betydelig del af patienterne ved nuværende behandling aldrig forventes at få tilbagefald efter operation. For disse patienter vil alectinib kun øge risikoen for bivirkninger uden at give en klinisk gevinst.

På grund af usikkerheden om, hvorvidt alectinib som adjuverende behandling forlænger patienternes overlevelse, kan Medicinerådet på nuværende tidspunkt ikke anbefale behandlingen som standardbehandling.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet alectinib til adjuverende behandling af patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som tidligere er opereret med kurativt sigte og har stadie IB-IIIa-sygdom og høj risiko for tilbagefald.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S.

Lokal og lokalavanceret ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

NSCLC inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, hvor sygdom i stadie I-IIIa betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC. Lokal/lokalavanceret NSCLC er karakteriseret ved, at kræften ikke er spredt til andre organer, og at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk.

Omkring 30-40 % af nydiagnosticerede patienter i Danmark har lokal/lokalavanceret NSCLC [1], og omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [2]. Risikoen for tilbagefald er højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et plateau efter 5-6 år [3,4].

En af de bedst kendte biomarkører i NSCLC er translokationer i receptoren ALK. ALK-translokationer forekommer sjældent med en frekvens på 1-2 % ud af alle tilfælde af lungekræft [1]. ALK-positiv NSCLC karakteriseres ved at have non-planocellulær histologi (adenokarcinomer), og at patienterne oftere er yngre kvinder, der ikke tidligere har røget, sammenlignet med ALK-negativ NSCLC [5]. Et dansk registerstudie har vist, at hos ALK-positive patienter med lokal/lokalavanceret sygdom, diagnosticeret mellem 2010 og 2018, lå 5-års OS-raten på ca. 70 % [5].

Det antages, at omkring 8-10 patienter om året vil være kandidater til behandling med adjuverende alectinib.

Alectinib

Alectinib er en tyrosinkinasehæmmer (*Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI)) med specifik aktivitet mod ALK og RET proto-onkogenet. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og deres evne til at formere sig, og som er særligt aktive i ALK-positiv NSCLC [6]. På den måde mindsker alectinib tumors vækst og spredning.

Adjuverende alectinib administreres oralt af patienten selv som 600 mg (4 kapsler af 150 mg) 2 gange dagligt i maksimalt 2 år eller indtil sygdomsprogression, eller hvis patienten oplever uacceptable bivirkninger.



Alectinib er én af de mulige standardbehandlinger i Danmark til patienter med uhelbredelig (lokalt fremskreden (stadium IIIB) eller metastatisk (stadium IV) sygdom), ALK-positiv NSCLC.

Nuværende behandling i Danmark

Målet med behandling af lokal/lokalavanceret NSCLC er at mindske risikoen for tilbagefald.

Danske patienter med stadium I-IIIB-NSCLC tilbydes kurativt intenderet behandling i form af kirurgisk resektion eller kemoradioterapi. Patienter med stadie IIIA/B-NSCLC tilbydes oftest kurativt intenderet kemoradioterapi [7,8]. Ifølge danske kliniske retningslinjer bør post-operative patienter med stadium II-III-sygdom vurderes med henblik på adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi [9].

Det anbefales, at patienterne går til kontrol hver tredje måned i to år og herefter hvert halve år til et samlet 5-års kontrolforløb. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som minimal [7,9].

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af adjuverende alectinib er baseret på ALINA-studiet, som er et open-label, randomiseret klinisk studie, der undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende alectinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi hos post-operative patienter med NSCLC i stadium IB (tumor \geq 4 cm), II eller IIIA (jf. AJCC, vers. 7) og ALK-translokation [10]. I vurderingen indgår data efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. (interval 0,0-55,4 mdr.). På det tidspunkt modtog ca. 20 % af patienterne fortsat behandling med alectinib, ca. 66 % havde afsluttet behandling med alectinib, og ca. 14 % havde stoppet i behandling, enten pga. sygdomsprogression, uønskede hændelser eller af andre årsager.

ALINA-studiet viste, at færre patienter med stadium IB-IIIa oplevede tilbagefald i alectinibarmen sammenlignet med kemoterapiarmen. Der var ingen forskel i overlevelse mellem de to arme, og der blev registreret ganske få dødsfald i studiets opfølgningstid (2 dødsfald i alectinibarmen og 4 dødsfald i kemoterapiarmen).

Effektmål	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
DFS	n = 130 (ITT)	n = 127 (ITT)	
Median (95 % CI), mdr.	Ikke nået	41,3 (28,5; NE)	-
2 års DFS-rate (95 % CI)	93,6 % (89,4; 97,9)	63,7 % (54,6; 72,9)	29,9 %-point
3 års DFS-rate (95 % CI)	88,7 % (81,8; 95,6)	54,0 % (43,7; 64,2)	34,7 %-point
HR (95 % CI)			0,24 (0,13; 0,43)
OS	n = 130 (ITT)	n = 127 (ITT)	
Hændelser, n (%)	2 (1,5)	4 (3,1)	
HR (95 % CI)			0,46 (0,08; 2,52)

DFS = sygdomsfri overlevelse (*Disease-Free Survival*); OS = samlet overlevelse (*Overall Survival*).



Studiet indikerede, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ikke blev påvirket negativt af adjuverende behandling med alectinib. Behandling med alectinib er veltolereret af patienterne, men der er også risiko for alvorlige uønskede hændelser, fx interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis, omend sjældent.

Vurderingen er behæftet med usikkerhed grundet studiets korte opfølgningstid relativt til patienternes prognose. Med det tilgængelige datagrundlag er det ikke muligt at vurdere, om behandling med adjuverende alectinib alene udskyder tiden til tilbagefald frem for at forhindre dem. Ud over at mindske risikoen for tilbagefald er det også vigtigt, at den adjuverende behandling forlænger lungekræftpatienternes overlevelse. Effekten på overlevelse er ikke mulig at vurdere med det tilgængelige datagrundlag, hvilket især er væsentligt, set i lyset af at omkring 30-35 % af patienterne ved nuværende behandling aldrig forventes at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [2]. For disse patienter vil alectinib alene øge risikoen for uønskede hændelser uden at være forbundet med nogen klinisk gevinst.

Dertil er der usikkerhed vedrørende overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis pga. den høje andel patienter med N2- eller stadium IIIA-sygdom i studiet. Disse patienter vil ofte tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi fremfor kirurgisk resektion i Danmark. Samlet betyder dette, at patientpopulationen i ALINA-studiet havde mere avanceret sygdom end de danske lungekræftpatienter, der får foretaget kirurgisk resektion. Dette betyder forventeligt, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end observeret i ALINA-studiet.

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. QALY ved sammenligning af adjuverende alectinib med kemoterapi til behandling af ALK-positiv NSCLC.

Analysen er baseret på DFS-data fra ALINA-studiet [10], der anvendes til at estimere, hvor længe patienterne er sygdomsfri, mens bevægelser til helbredsstadier efter sygdomstilbagefald er baseret på eksterne kilder. Helbredsstadierne efter tilbagefald dækker over ikke-metastatisk tilbagefald og metastatisk tilbagefald i 1. og 2. linje.

OS-data fra ALINA-studiet anvendes ikke direkte i modellen, da ansøger vurderer, at OS-data er for umodne, og derfor modelleres OS på baggrund af de øvrige effektdata i modellen (DFS + eksterne kilder). Herved antages der i modellen en sammenhæng mellem DFS og OS, hvilket ikke er dokumenteret i ALINA-studiet. Det er stadigvæk usikkert, om DFS-effekten vil vise sig som OS-effekt ved længere opfølgning.

Nytteværdierne er baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte fra ALINA-studiet (sygdomsfri) samt EQ-5D-3L med UK-præferencevægte fra en ekstern kilde (ved tilbagefald).

Grundet de umodne data fra ALINA-studiet, hvor det ikke er muligt at vurdere, om adjuverende alectinib alene udskyder tiden til tilbagefald eller forhindrer dem samt usikkerhed forbundet med modelopbygningen, er det ikke muligt at vurdere, hvad vil afspejle det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Medicinrådet



vælger derfor at præsentere resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse som to scenarier. Forskellen mellem de to scenarier ligger i vurderingen af, om adjuverende alectinib alene forsinket eller også forhindrer tilbagefald, hvilket bliver justeret med antagelsen om aftagende effekt (waning). Alle øvrige antagelser er ens i de to scenarier, heriblandt at kureringstidspunktet i alectinibarmen justeres med 1,8 år fra år 5 (kureringstidspunktet i kemoterapiarmen) til år 6,8, svarende til, at man regnes som kureret, hvis man er sygdomsfri 5 år efter behandling med alectinib.

Resultaterne for scenarie 1 er præsenteret i Tabel A. I scenarie 1 antages det, at adjuverende alectinib forsinket tilbagefald. Her er de inkrementelle omkostninger mellem adjuverende alectinib og kemoterapi ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,80 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I scenarie 2 antages det, at adjuverende alectinib forhindrer tilbagefald. Her er de inkrementelle omkostninger mellem adjuverende alectinib og kemoterapi ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,79 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Til trods for, at de præsenterede scenarier udgør de mest klinisk plausible forløb, der har været mulige at opstille på baggrund af ansøgers indsendte model, er der fortsat stor usikkerhed forbundet med resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Særligt er der usikkerhed forbundet med størrelsen af leveårsgevinsten, idet OS-data i ALINA for nuværende ikke viser en overlevelsesgevinst, mens det i modellen antages, at DFS-effekter vil resultere i OS-effekter.

Medicinerådet har udført en række følsomhedsanalyser for at undersøge, hvilke antagelser resultaterne i de to scenarier er særligt følsomme over for. Følsomhedsanalyserne viser, at det især er antagelsen om kurering, der har betydning for analysens resultat. Ved udskydelse af kureringstidspunktet ift. de to scenarier med 2 år i begge arme, falder ICER'en. Det skyldes, at antagelsen om aftagende behandlingseffekt har reduceret effektforskellen mellem alectinib og kemoterapi, inden kureringsantagelsen indtræder. Resultatet i de to scenarier er mest følsomt for, at kureringstidspunktet indtræder samtidig (ved år 5) i alectinibarmen og kemoterapiarmen, hvor behandlingseffekten af alectinib endnu ikke er ophørt helt. Det resulterer i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK og en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY i scenarie 1 og inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] og en ICER på ca. [REDACTED] pr. QALY i scenarie 2. Den store usikkerhed forbundet med kureringstidspunktet skyldes primært de umodne data fra ALINA-studiet, hvor det ikke er muligt at vurdere, om adjuverende alectinib alene udskyder tiden til tilbagefald eller forhindrer dem. Det er derfor ikke til at sige, om kureringstidspunktet i alectinibarmen ligger ved 5 år, ligesom i kemoterapiarmen, eller senere.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 1, diskonterede tal

	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,94	10,08	0,87
Totale QALY	8,77	7,97	0,80
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 810.719 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 874.517 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, scenarie 2, diskonterede tal

	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	12,1	10,1	2,01
Totale QALY	9,8	8,0	1,79
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 284.953 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 319.921 DKK	
		Beregnet med SAIP: ■	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Lokal og lokalavanceret ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft	13
1.3	Alectinib	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning	16
2.1.1	ALINA (NCT03456076)	16
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.2.1	Population.....	18
2.2.2	Intervention	20
2.2.3	Komparator	21
2.2.4	Effektmål.....	21
2.3	Sammenligning af effekt	21
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.3.2	Oversigt over effektestimater	22
2.3.3	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-free survival</i> (DFS))	23
2.3.4	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS)).....	25
2.3.5	CNS-DFS	25
2.4	Sammenligning af sikkerhed	26
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	28
3.	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	29
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	29
3.1.1	Eksterne kilder	30
3.1.2	EQ-5D-5L fra ALINA	30
3.1.2.1	Instrument og studiedesign	30
3.1.2.2	Dataindsamling	30
3.1.2.3	Resultater	31
3.1.3	SF-36 fra ALINA	32
3.1.3.1	Instrument og studiedesign	32
3.1.3.2	Dataindsamling	32
3.1.3.3	Resultater	33
3.1.4	EQ-5D-3L fra Chouaid et al. [30]	34
3.1.5	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	35
3.2	Nytteværdier.....	35
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	35
3.2.2	Beregning af nytteværdier	36
3.2.3	Resultater for nytteværdier	36



4.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
4.1	Analyseperspektiv	38
4.2	Model	38
4.2.1	Estimering af bevægelser i modellen	42
4.2.1.1	Bevægelser fra DF-stadiet (DF → ikke-metastatisk tilbagefald, DF → metastatisk tilbagefald og DF → Død)	42
4.2.1.2	Bevægelser fra ikke-metastatisk tilbagefald-stadiet (ikke-metastatisk tilbagefald → metastatisk tilbagefald og ikke-metastatisk tilbagefald → Død)	45
4.2.1.3	Bevægelser fra metastatisk tilbagefald-stadiet 1L (metastatisk tilbagefald 1L → metastatisk tilbagefald 2L og metastatisk tilbagefald 1L → Død)	46
4.2.1.4	Bevægelser fra metastatisk tilbagefald-stadiet 2L → Død	47
4.2.2	Medicinrådets modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i helbredsstadierne samt modelleret samlet overlevelse	48
4.3	Omkostninger	50
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	51
4.3.2	Administrationsomkostninger	51
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	52
4.3.4	Testomkostninger	52
4.3.5	Bivirkningsomkostninger	53
4.3.6	Efterfølgende behandlinger	53
4.3.7	Patientomkostninger	55
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	55
4.5	Resultater	57
4.5.1	Resultat af Medicinrådets scenarie 1	57
4.5.2	Resultat af Medicinrådets scenarie 2	58
4.5.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	59
5.	Budgetkonsekvenser	62
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	62
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	62
6.	Referencer	64
7.	Sammensætning af fagudvalg	68
8.	Versionslog	69
9.	Bilag 1	70
9.1	Patient disposition i ALINA-studiet ved data-cut-off 26. juni 2023 [20]	70
10.	Bilag 2	71
10.1	DFS-subgruppeanalyser fra ALINA [20]	71
10.2	KM-plot for DFS hos patienter med stadium IB, II eller IIIA-sygdom	72



11. Bilag 3	74
11.1 Oversigt over efterfølgende behandling [10]	74
12. Bilag 4	75
12.1 Beskrivelse af SF-36 og EQ-5D-5L livskvalitetsværktøjerne	75
12.2 Overblik over EQ-5D og SF-36 besvarelser	76
13. Bilag 5	77
13.1 DFS-kurver for alectinib og kemoterapi	77
14. Bilag 6	79

Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 68.



Begreber og forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse Event</i>)
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK:	Anaplastisk lymfomkinase
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-Free Survival</i>)
DLCG:	Dansk Lunge Cancer Gruppe
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	Epidermal vækstfaktorreceptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICER:	Inkrementel omkostningseffektivitetsratio
ITT:	<i>Intention-To-Treat</i>
ILS:	Interstitiel lungesygdom
LY:	Leveår (<i>Life Year</i>)
MCS:	<i>Mental Component Summary</i>
NGS:	<i>Next Generation Sequencing</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PCS:	<i>Physical Component Summary</i>



PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PS:	Performance status
QALY:	Kvalitetsjusterede leveår (<i>Quality Adjusted Life Year</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SF-36:	<i>Short Form 36</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>)
TNM:	<i>Tumor, Node, Metastasis</i>
TTD:	Tid til død
TTOT:	<i>Time To Off Treatment</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet alectinib til adjuverende behandling af patienter med ALK-positiv NSCLC, som tidligere er opereret med kurativt sigte og har stadium IB-IIIa-sygdom og høj risiko for tilbagefald.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S.

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 6. juni 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Lokal og lokalavanceret ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.000 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,11]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [12]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenocarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) Tumor, Node, Metastasis (TNM)*-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8 (*American Joint Committee on Cancer (AJCC) version 8*), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7. Sygdom i stadium I-IIIa betegnes som lokal og lokalavanceret NSCLC, hvis kræften ikke er spredt til andre organer, og at det fortsat kan være muligt at fjerne kræften kirurgisk.

Omkring 30-40 % af nydiagnosticerede patienter i Danmark har lokal/lokalavanceret NSCLC [1]. Ifølge Dansk Lunge Cancer Gruppens (DLCG) årsrapport for 2022 blev 1.259 lungekræftpatienter opereret i 2022. Stadier IB, IIA, IIB og IIIA (jf. AJCC version 8) udgjorde hhv. ca. 19, 4, 12 og 10 % af det samlede antal kirurgisk behandlede patienter i 2022 i Danmark [1]. For patienter med stadium IB, IIA-, IIB- og IIIA-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 95, 93, 91 og 87 %, mens 5-



årsoverlevelsen var hhv. ca. 59, 59, 55 og 53 % [1]. Omtrent 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion [2]. Risiko for tilbagefald er lavest i de lavere stadier, og jf. danske tal fra Aarhus Universitetshospital er 5-års DFS-raten for patienter i stadie IB, II og III hhv. 49 %, 42 % og 22 % [2]. Risikoen for tilbagefald er højest de første 2-3 år efter operation, hvorefter den falder og når et plateau efter 5-6 år [3,4].

En af de bedst kendte biomarkører i NSCLC er translokationer i receptoren ALK. ALK-positiv NSCLC kendetegnes ved ALK-translokationer i tumurvævet, som aktiverer adskillige signaleringskaskader involveret i tumordannelse. ALK-translokationer forekommer sjældent med en frekvens på 1-2 % ud af alle nydiagnosticerede lungekræfttilfælde [1]. ALK-positiv NSCLC karakteriseres ved at have non-planocellulær histologi (adenokarcinomer) og patienterne er primært yngre kvinder, der ikke tidligere har røget [5]. Overlevelsen for patienter med ALK-positiv NSCLC er betydeligt bedre end for den samlede gruppe af patienter med lungekræft, når de behandles med en af de nye generationers ALK-TKler, hvilket bl.a. skyldes deres effekt på hjernemetastaser. Et dansk registerstudie har vist, at hos ALK-positive patienter med stadium I-III A-sygdom, diagnosticeret mellem 2010-2018, lå 5-års OS-raten på ca. 70 % [5].

Det antages at maksimum 8-10 patienter om året vil være kandidater til behandling med adjuverende alectinib.

1.3 Alectinib

Alectinib er en TKI med specifik aktivitet mod ALK og RET proto-onkogenerne. ALK er et af de molekyler, som spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og deres evne til at formere sig, og som er særligt aktive i ALK-positiv NSCLC [6]. På den måde mindsker alectinib tumors vækst og spredning.

Alectinib blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 6. juni 2024 med følgende indikationsudvidelse:

Alecensa er indiceret som monoterapi til adjuverende behandling efter komplet tumorresektion hos voksne patienter med ALK-positiv NSCLC med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 5.1 for udvælgelseskriterier).

Jf. alectinibs produktresumé [13], afsnit 5.1, defineres patienter med høj risiko for tilbagefald som:

Følgende udvælgelseskriterier afspejler de patienter med høj risiko for tilbagefald, der blev inkluderet i den terapeutiske indikation og afspejler patientpopulation med stadie IB (≥ 4 cm) - IIIA NSCLC i henhold til 7. udgave af UICC/AJCC-stadieinddelingsystemet:

Tumorstørrelse ≥ 4 cm; eller tumorer af en vilkårlig størrelse, der samtidig har enten N1- eller N2-status; eller tumorer der har invaderet torakale strukturer (direkte invasion af pleura parietale, brystvæggen, diafragma, diafragmanerven, den mediastinale pleura, det parietale pericardium, mediastinum, hjertet, store kar, trakea, nervus laryngeus



recurrens, øsofagus, hvirvellegemer, carina); eller tumorer, der involverer hovedbronkien < 2 cm distalt for carina men uden involvering af carina; eller tumorer, der er forbundet med atelektase eller obstruktiv pneumonitis af hele lungen; eller tumorer med separate(e) knude(r) i samme lap eller anden ipsilateral lap som den primære.

Studiet omfattede ikke patienter, som havde N2-status med tumorer, der også invaderede mediastinum, hjertet, store kar, trakea, nervus laryngeus recurrens, øsofagus, hvirvellegemer, carina eller med separate(e) tumor(er) i en anden ipsilateral lap.

Adjuverende alectinib administreres oralt af patienten selv som 600 mg (4 kapsler af 150 mg) 2 gange dagligt i maksimalt 2 år eller indtil sygdomsprogression, eller hvis patienten oplever uacceptable bivirkninger.

Udover adjuverende behandling er alectinib monoterapi også godkendt af EMA til voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC, enten som 1. linjebehandling (anbefalet i Medicinrådet i maj 2018 [14]) eller til behandling af patienter tidligere behandlet med crizotinib.

1.4 Nuværende behandling

Målet med behandling af lokal/lokalavanceret NSCLC er at nedsætte risikoen for tilbagefald med henblik på at øge patienternes overlevelse. Patienter, der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom.

Danske patienter med stadium I-IIIB NSCLC tilbydes kurativ intenderet behandling i form af kirurgisk resektion eller kemoradioterapi. Patienter med stadie IIIA/B NSCLC tilbydes ofte kurativt intenderet kemoradioterapi [7,8]. Ifølge danske kliniske retningslinjer bør post-operative patienter med stadium II-III sygdom vurderes med henblik på adjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi, 6-8 uger efter den kirurgiske resektion [9]. På baggrund af en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst ved adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [15], er der generel konsensus i dansk klinisk praksis om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos post-operative patienter med stadium II-III-sygdom [9]. For patienter med stadie IB med tumor diameter > 4 cm kan det overvejes, om de skal tilbydes adjuverende platinbaseret kemoterapi. Ved stillingtagen til indikation for adjuverende behandling bør patientens almentilstand samt komorbiditet indgå [9].

Adjuverende platinbaseret kemoterapi består af fire serier cisplatin eller carboplatin (hvis uegnet til behandling med cisplatin) kombineret med vinorelbin. Patienter med PD-L1 ekspression ≥ 50 %, som ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC, kan efter resektion og adjuverende kemoterapi tilbydes op til 1 års adjuverende atezolizumab [16]. Patienter med EGFR-muteret NSCLC og IIIA-sygdom (AJCC version 7) tilbydes op til 3 års behandling med adjuverende osimertinib [17]. Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver tredje måned de første to år og derefter hvert halve år til et samlet 5-års kontrolforløb. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som minimal [7,9].



Valg af kirurgi versus kemoradioterapi for patienter med IIIA-sygdom afhænger bl.a. af T- og N-stadie og almentilstand. Det er en kirurgisk vurdering om patienter med N2-sygdom (spredning til fire eller flere lymfeknuder) kan opereres og ofte tilbydes disse patienter ikke kirurgisk behandling i Danmark [7,8]. Et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion, hvilket ofte vil dreje sig om patienter med single-station N2-sygdom [7].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion eller stereotaktisk strålebehandling. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemostrålebehandling afhængigt af tumorstørrelse og lokalisation [7,9]. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling, hvilket i dansk klinisk praksis består af behandling med en ALK-hæmmer til patienter med ALK-positiv NSCLC. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC (1. linje) [18,19].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende ALINA-studie afspejler nuværende dansk klinisk praksis. Da ALINA-studiet er den eneste direkte sammenligning mellem adjuverende alectinib og den relevante komparator, har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder. Vurderingen baserer sig således på Wu et al. publikationen fra ALINA-studiet [10] samt EMA's EPAR [20].

2.1.1 ALINA (NCT03456076)

ALINA er et globalt open-label, randomiseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende alectinib versus platinbaseret kemoterapi hos post-operative patienter med NSCLC i stadium IB (tumor ≥ 4 cm), II eller IIIA (jf. AJCC vers. 7) og ALK-translokation.

Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performancestatus 0-1 og måtte ikke tidligere have modtaget systemisk behandling. 257 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage alectinib 600 mg to gange dagligt (n = 130) i maksimum 2 år eller 4 serier platinbaseret kemoterapi hver 3. uge (n = 127). Platinbaseret kemoterapi bestod af cisplatin (75 mg/m² på dag 1) i kombination med enten vinorelbin (25 mg/m² på dag 1 og 8), gemcitabin (1.250 mg/m² på dag 1 og 8) eller pemetrexed (500 mg/m² på dag 1). Patienter der ikke kunne tåle behandling med cisplatin kunne skifte til carboplatin (AUC 5 eller 6) i stedet for. Patienter stoppede i behandling ved tilbagefald eller uacceptabel toksicitet. Randomisering blev stratificeret efter sygdomsstadie (stadium IB, II eller IIIA) og etnicitet (asiatisk eller ikke-asiatisk).



Efter randomisering blev patienter vurderet for sygdomsprogression hver 12. uge de første 2 år, hver 24. uge op til år 5 og derefter hvert år. Alle vurderinger inkluderede MR-skanning af hjernen eller CT-skanning, hvis MR-skanning ikke var til rådighed. Ved tilbagefald modtog patienter behandling i henhold til lokal klinisk praksis.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet sygdomsfri overlevelse (*disease-free survival (DFS)*), vurderet hierarkisk hos patienter med stadium II-IIIa-sygdom og derefter i *intention-to-treat (ITT)*-populationen. Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse (*overall survival (OS)*), livskvalitet (målt med det generiske livskvalitetsværktøj *Short Form (SF)-36* og *European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L)*) og sikkerhed. Eksplorative analyser inkluderede tid til CNS (centralnervesystem)-tilbagefald.

Analysen vedr. effekt er baseret på ITT-populationen, som inkluderer alle randomiserede patienter samt i subgruppen af patienter med stadium II eller IIIa-sygdom. Sikkerhedsdata er baseret på alle deltagere, der modtog mindst én administration af intervention eller komparator, vurderet ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE)* version 4.03).

I vurderingen indgår data fra data-cut-off den 26. juni 2023 efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. (interval 0,0-55,4 mdr.). På det tidspunkt modtog ca. 20 % af patienterne stadigvæk behandling med alectinib, ca. 66 % havde afsluttet behandling med alectinib og ca. 14 % havde stoppet i behandling enten pga. sygdomsprogression, toksicitet eller af andre årsager, se patientdisposition i Bilag 1 [20].

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Post-operative NSCLC-patienter med stadie IB, II eller IIIa-sygdom og ALK-translokation	Studiepopulation afviger fra den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis hvor der er risiko for at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end observeret i ALINA-studiet. Se yderligere i afsnit 2.2.1.	ITT-populationen fra ALINA anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Intervention	Alectinib	Dosering i studiet svarer til den forventede dosering ved evt. ibrugtagning i dansk klinisk praksis	Samme dosering som i ALINA-studiet
Komparator	Platinbaseret kemoterapi bestående af cisplatin i kombination med enten vinorelbin, gemcitabin eller pemetrexed	Komparator svarer overordnet til dansk klinisk praksis, hvor der gives primært cis- eller carboplatin i kombination med vinorelbin.	Komparatorarmen justeres i den sundhedsøkonomiske analyse, så den afspejler dansk klinisk praksis, hvor der anvendes cis- eller carboplatin i kombination med vinorelbin.
Effekt mål	DFS, OS, livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	DFS EQ-5D-5L data benyttes til at estimere nytteværdier Udvalgte studiedata for uønskede hændelser \geq grad 3 anvendes.

2.2.1 Population

Baselinekarakteristika for alectinib- og kemoterapiarmen i ALINA-studiet fremgår af Tabel 2-2.

Tabel 2-2. Baselinekarakteristika fra ALINA

	Alectinib (n = 130)	Kemoterapi (n = 127)
Alder, år		
Median (min-max)	54,0 (26-80)	57,0 (33-87)
< 65 år, n (%)	103 (79,2)	93 (73,2)
\geq 65 år, n (%)	27 (20,8)	34 (26,8)
Køn, n (%)		
Mænd	55 (42,3)	68 (53,5)
Kvinder	75 (57,7)	59 (46,5)
Etnicitet, n (%)		



	Alectinib (n = 130)	Kemoterapi (n = 127)
Asiatisk	72 (55,4)	59 (46,5)
Ikke-asiatisk	58 (44,6)	68 (53,5)
ECOG-performancestatus, n (%)		
0	72 (55,4)	65 (51,2)
1	58 (44,6)	62 (48,8)
Rygning, n (%)		
Aldrig	84 (64,6)	70 (55,1)
Tidligere	41 (31,5)	54 (42,5)
Nuværende	5 (3,8)	3 (2,4)
AJCC-stadie (version 7), n (%)		
IB	14 (10,8)	12 (9,4)
II	47 (36,2)	45 (35,4)
IIIA	69 (53,1)	70 (55,1)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom (ikke-planocellulær)	124 (95,4)	124 (97,6)
Planocellulær	6 (4,6)	3 (2,4)
Regionale lymfeknuder, n (%)		
N0	21 (16,2)	18 (14,2)
N1	45 (34,6)	43 (33,9)
N2	64 (49,2)	66 (52,0)
Type af kirurgi, n (%)		
Lobektomi	126 (96,9)	117 (92,1)
Pneumektomi	2 (1,5)	4 (3,1)
Andet	2 (1,5)	6 (4,7)
Kemoterapi, n (%)		
Cisplatin* + pemetrexed		120 (94,5)
Cisplatin* + vinorelbine	IR	96 (80,0)
Cisplatin* + gemcitabin	IR	23 (19,2)
Skift fra cisplatin til carboplatin	IR	1 (0,8)
		14 (11,7)

*Alle patienter startede på cisplatin fraset én patient, som startede på carboplatin. IR = ikke relevant; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; AJCC = American Joint Committee on Cancer.



Medicinerådets vurdering af population

I alectinibarmen i ALINA-studiet blev der randomiseret flere kvinder, flere asiatiske patienter og flere patienter, der aldrig har røget sammenlignet med kemoterapiarmen. Patienterne i alectinibarmen var også lidt yngre og i bedre performancestatus end patienterne i kemoterapiarmen. Samlet betyder disse forskelle, at der er en risiko for mindre overestimering af effekten i alectinibarmen i forhold til kemoterapiarmen.

Studiepopulationen adskiller sig fra den forventede danske patientpopulation, der vil kandidere til adjuverende alectinib på følgende parametre:

- Ca. 50 % af patienterne i ALINA havde N2-sygdom. I Danmark vil disse patienter ofte få tilbudt kemoradioterapi fremfor kirurgisk fjernelse af tumor, jf. afsnit 1.4. Dette afspejler, at man i visse lande opererer mere avanceret sygdom. Eftersom patienter med N2-sygdom har højere risiko for tilbagefald, kan denne forskel bidrage til, at ALINA overestimerer effekten af alectinib relativt til forventningen ved eventuel ibrugtagning i Danmark.
- Over 50 % af patienterne i ALINA havde stadium IIIA-sygdom. I Danmark udgjorde stadium IIIA-patienter kun 10 % af det samlede antal kirurgisk behandlet lungetilfælde opereret i 2022 [1]. I Danmark er det en kirurgisk vurdering om patienterne kan tilbydes operation og ofte tilbydes patienter med stadium IIIA kurativt intenderet kemoradioterapi fremfor kirurgisk resektion [7,8].
- I Danmark er FDG-PET/CT-skanning førstevalg ved udredning/TNM-klassifikation. FDG-PET-skanning er især vigtig for at kunne detektere små disseminerede sygdomme, som ikke ses på CT-skanning. Der er risiko for, at stadiet-klassificering i ALINA-studiet har været suboptimal, da PET-skanning inden operation ikke var et inklusionskrav, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. Samtidigt er det ukendt hvor stor andel af patienterne har fået vurderet cerebral-status ved MRI fremfor CT-skanning, som ikke er dansk standard og er suboptimal i forhold til MRI. Dette medfører, at der er en risiko for, at nogle patienter kan have haft mere avanceret sygdom, muligvis stadium IV/metastatisk sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Dette kan resultere i overestimering af effekten af alectinib i ALINA-studiet, da det er veldokumenteret i ALEX-studiet, at alectinib har en effekt på patienter med avanceret sygdom [21].

Samlet betyder dette, at patientpopulationen i ALINA-studiet havde mere avanceret sygdom end de danske lungekræftpatienter, der får foretaget kirurgisk resektion, hvilket påvirker overførbareheden af studiedata til dansk klinisk praksis. Der er risiko for, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end den som er observeret i ALINA-studiet.

2.2.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til interventionsarmen i ALINA-studiet.

Adjuverende alectinib administreres oralt af patienten selv som 600 mg (4 kapsler af 150 mg) 2 gange dagligt i maksimalt 2 år eller indtil sygdomsprogression, eller at patienten oplever uacceptable bivirkninger.



Medicinerådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af adjuverende alectinib vil dosering og administration af alectinib i dansk klinisk praksis svare til ALINA-studiet.

2.2.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er kemoterapiarmen i ALINA-studiet valgt som komparator:

- 4 serier cisplatin (75 mg/m² på dag 1) hver 3. uge i kombination med én af følgende kemoterapiregimer:
 - vinorelbin (25 mg/m² på dag 1 og 8)
 - gemcitabin (1.250 mg/m² på dag 1 og 8)
 - pemetrexed (500 mg/m² på dag 1).

Medicinerådets vurdering af komparator

Post-operative ALK-positive patienter modtager adjuverende kemoterapi i dansk klinisk praksis, bestående af 4 serier cisplatin/carboplatin i kombination med vinorelbin.

I ALINA-studiet modtog langt de fleste patienter i komparatorarmen behandling med cisplatin og pemetrexed (80 %). Da de forskellige kemoterapiregimer betragtes som værende klinisk ligeværdige [22,23], vurderes denne forskel mellem studiet og dansk klinisk praksis at være af minimal betydning.

2.2.4 Effektmål

Fra ALINA-studiet foreligger der data på DFS, OS, tid til CNS-tilbagefald eller død (CNS-DFS), helbredsrelateret livskvalitet (*Health-Related Quality of Life (HRQoL)*) samt sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til adjuverende behandling og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningen gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af alectinib og platinbaseret kemoterapi i ALINA-studiet. I vurderingen indgår data fra data-cut off 26. juni 2023 efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. (interval: 0,0-55,4 mdr.).



En stratificeret log-rank test blev anvendt til at sammenligne DFS mellem behandlingsarmene. Hazard ratioer (HR) og 95 % CI blev estimeret med en Cox-proportional hazards model, stratificeret på baggrund af etnicitet (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og sygdomsstadie (IB vs. II vs. IIIA). Kaplan-Meier (KM)-estimatoren blev anvendt til at estimere median DFS samt 2- og 3-års DFS-rater. DFS blev i det planlagte testhierarki først testet blandt patienter med stadium II-IIIa-sygdom og derefter i ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den direkte sammenligning i ALINA-studiet og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-3. Oversigt over effekt og sikkerhed fra ALINA-studiet

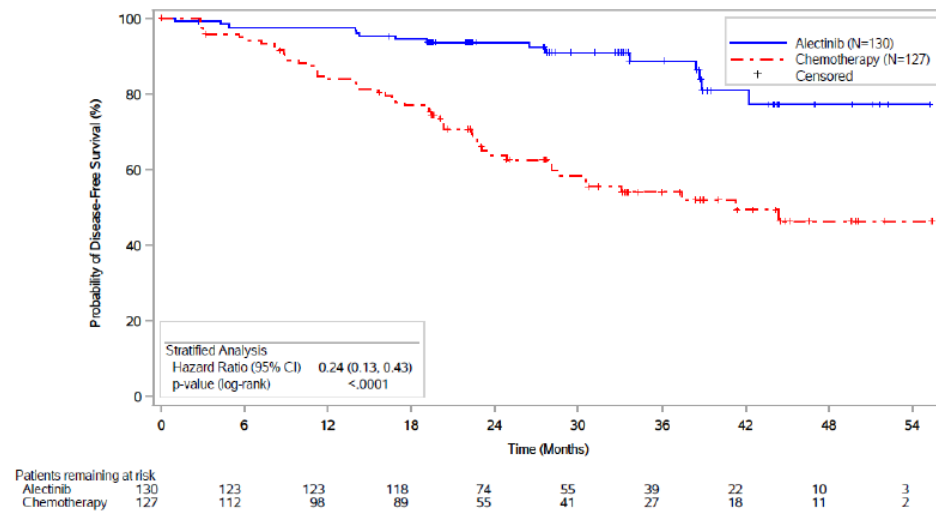
Effektmål	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
DFS	n = 130 (ITT)	n = 127 (ITT)	
Hændelser, n (%)	15 (11,5)	50 (39,4)	
Median (95 % CI), mdr.	Ikke nået	41,3 (28,5; NE)	-
2 års DFS-rate (95 % CI)	93,6 % (89,4; 97,9)	63,7 % (54,6; 72,9)	29,9 %-point
3 års DFS-rate (95 % CI)	88,7 % (81,8; 95,6)	54,0 % (43,7; 64,2)	34,7 %-point
HR (95 % CI)			0,24 (0,13; 0,43)
OS	n = 130 (ITT)	n = 127 (ITT)	
Hændelser, n (%)	2 (1,5)	4 (3,1)	
Median (95 % CI), mdr.	Ikke nået	Ikke nået	-
HR (95 % CI)			0,46 (0,08; 2,52)
Sikkerhed	n = 128	n = 120	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	38 (29,7)	37 (30,8)	
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	17 (13,3)	10 (8,3)	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	7 (5,5)	15 (12,5)	



2.3.3 Sygdomsfri overlevelse (*Disease-free survival (DFS)*)

Sygdomsfri overlevelse blev i ALINA-studiet defineret som tiden fra randomisering til første dokumenterede sygdomstilbagefald, ny primær NSCLC eller død. Effektmålet bliver hyppigt anvendt i kliniske studier, der undersøger adjuverende behandlinger efter operation eller kurativt intenderet strålebehandling.

Tabel 2-3 viser DFS-data for patienter med IB-IIIa-sygdom fra ALINA-studiet, og Figur 2-1 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for DFS [10].



Figur 2-1. KM-plot for DFS hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom [10]

11,5 % af patienterne i alectinibarmen oplevede en DFS-hændelse sammenlignet med 39,4 % af patienterne i kemoterapiarmen. Median DFS var ikke nået i alectinibarmen og var 41,3 mdr. (28,5; NE) i kemoterapiarmen. Hazardratioen var 0,24 (95 % CI 0,13; 0,43). Forskellen i 2- og 3-års DFS-rate lå på hhv. 29,9 %-point og 34,7 %-point.

I Bilag 2 fremgår en række subgruppeanalyser fra ALINA-studiet, heriblandt KM-plot for patienter i stadie IB, II og IIIa, se afsnit 10.2.

Tabel 2-4 viser en oversigt over type af tilbagefald og lokation af fjernrecidiv.

Tabel 2-4. Oversigt over type af tilbagefald og lokation af fjernrecidiv hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom i ALINA-studiet [20]

Intervention	Alectinib	Kemoterapi
N	130	127
Tilbagefald, n (%)	15 (11,5)	49 (38,6)
Lokalt	8 (6,2)	20 (15,7)
Regionalt	5 (3,8)	12 (9,4)
Fjernrecidiv	5 (3,8)	27 (21,3)



Intervention	Alectinib	Kemoterapi
Ny primær lungekræft	1 (0,8)	0
Lokation af fjernrecidiv, n (%)		
Binyre	0	3 (2,4)
Knogle	1 (0,8)	8 (6,3)
Hjerne	4 (3,1)	14 (11,0)
Nyre	0	1 (0,8)
Lymfeknuder	0	2 (1,6)
Andet	1 (0,8)	0
Peritoneum	0	1 (0,8)

13/15 (86,7 %) patienter i alectinibarmen, der oplevede en DFS-hændelse, modtog efterfølgende behandling sammenlignet med 43/49 (87,8 %) i kemoterapiarmen. Den hyppigste efterfølgende behandling var behandling med en ALK-hæmmer (7 patienter (46,7 %) i alectinibarmen og 37 patienter (75,5 %) i kemoterapiarmen), se 11.1.

Medicinerådets vurdering af DFS

Efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. reducerer adjuverende alectinib risikoen for tilbagefald eller død sammenlignet med kemoterapi med en HR på 0,24 (95 % CI 0,13; 0,43). Flere patienter i kemoterapiarmen udviklede fjernrecidiv sammenlignet med alectinibarmen (21,3 % vs. 3,8 %), men resultaterne baserer sig på få hændelser (27 hændelser i kemoterapiarmen og 5 i alectinibarmen) og er derfor forbundet med usikkerhed.

Studiets opfølgningstid er kort relativt til patienternes prognose og der er sket få hændelser især i alectinibarmen. En mulig forklaring på de få hændelser i alectinibarmen er at alectinib forhindrer tilbagefald, men kan også skyldes, at alectinib blot udskyder tiden til tilbagefald. De tilgængelige data tillader ikke en vurdering af, hvilket scenarie er mest sandsynligt.

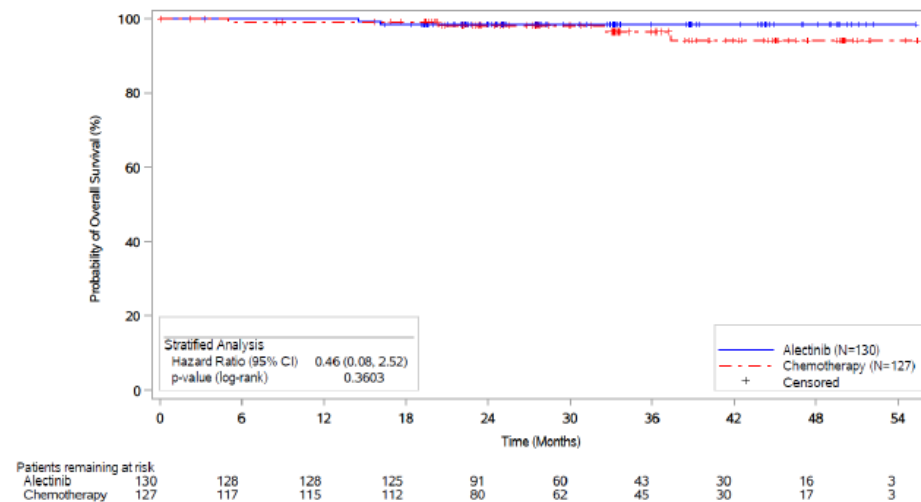
I ALINA-studiet var median DFS i kemoterapiarmen 41,3 mdr. og 3-års DFS-raten lå på 54,0 % hos patienter med stadium IB-IIIa sygdom [10]. Til sammenligning viser danske tal fra Aarhus Hospital, at median DFS hos post-operative patienter med stadium IB-III-sygdom ligger på 37,8 mdr., og 3-års DFS-raten ligger over 50 % [24]. De danske tal er ikke direkte sammenlignelige med ALINA-studiet, da patienternes mutationsstatus er ukendt og fordi patienterne i ALINA havde mere avanceret sygdom end post-operative lungekræftpatienter i Danmark, som indgik i det danske registerstudie.



Derudover er der væsentlig usikkerhed ifh. overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis jf. afsnit 2.2.1, hvor der er risiko for, at effekten vil være mindre end observeret i ALINA-studiet. Det gælder især den høje andel af patienter med N2-sygdom eller stadium IIIA i ALINA-studiet (ca. halvdelen af studiepopulationen), som i dansk klinisk praksis vil ofte blive behandlet med kemostrålebehandling fremfor kirurgi.

2.3.4 Samlet overlevelse (*Overall Survival (OS)*)

OS-data for patienter med IB-III A-sygdom fra ALINA-studiet fremgår af Tabel 2-3, og Figur 2-2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS [10].



Figur 2-2. KM-plot for OS hos patienter med stadium IB-III A-sygdom [10].

1,5 % af patienterne i alectinibarmen er døde sammenlignet med 3,1 % af patienterne i kemoterapiarmen og hazardratioen er 0,46 (95 % CI 0,08; 2,52).

Medicinerådets vurdering af OS

OS-data er umodne pga. få hændelser (2 dødsfald i alectinibarmen og 4 dødsfald i kemoterapiarmen). Derfor er det ikke muligt med det tilgængelige datagrundlag at vurdere, om adjuverende alectinib forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med kemoterapi.

Udover ALINA-studiet foreligger der ikke evidens fra andre kliniske studier vedr. effekten af adjuverende behandling med ALK-hæmmere og det er derfor ikke dokumenteret at forbedret DFS ved behandling med en ALK-hæmmer også giver længere overlevelse. En positiv korrelation mellem DFS og OS er demonstreret ved adjuverende behandling af NSCLC med kemoterapi [25], men samtidigt viste en metaanalyse over studier, der undersøgte adjuverende behandling med EGFR-hæmmere hos post-operative patienter med EGFR-muteret NSCLC, ingen overlevelsesgevinst på trods af en effekt på DFS [26].

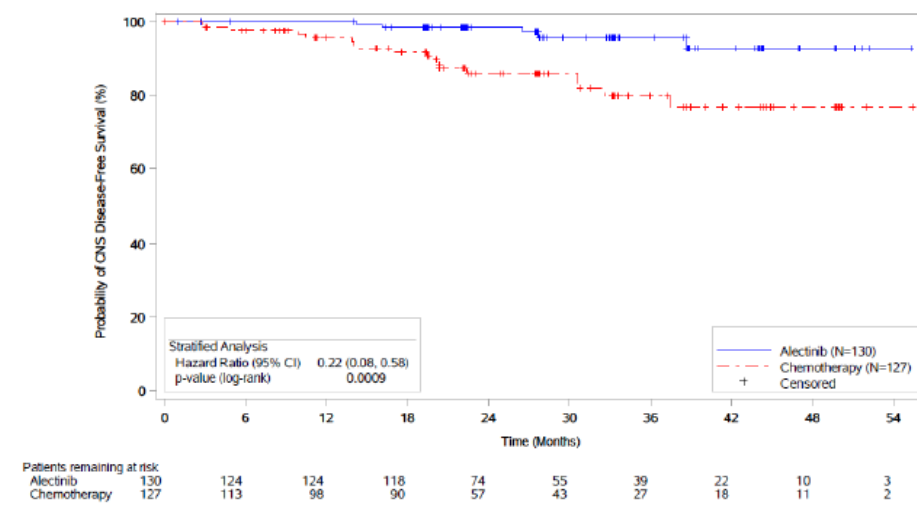
2.3.5 CNS-DFS

Tilbagefald i centralnervesystemet (CNS) eller død var et eksplorativt endepunkt i ALINA-studiet, da op mod 60 % af patienter med ALK-positiv NSCLC får CNS-tilbagefald [27].



5/130 (3,8 %) af patienterne i alectinibarmen oplevede en CNS-DFS-hændelse sammenlignet med 18/127 (14,2 %) i kemoterapiarmen. Median DFS var ikke nået i de to arme og hazardratioen var 0,22 (95 % CI 0,08; 0,58). Forskellen i 2- og 3-års DFS-rate lå på hhv. 12,6 %-point (98,4 % i alectinibarmen vs. 85,8 % i kemoterapiarmen) og 15,8 %-point (95,5 % i alectinibarmen vs. 79,7 % i kemoterapiarmen).

Figur 2-3 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for CNS-DFS [10].



Figur 2-3. KM-plot for CNS-DFS hos patienter med stadium IB-IIIa-sygdom [10].

Medicinerådets vurdering af CNS-DFS

Behandling med adjuverende alectinib reducerer risikoen for tilbagefald i CNS eller død sammenlignet med kemoterapi med en HR på 0,22 (95 % CI 0,08; 0,58). Relativt få patienter i alectinibarmen har fået tilbagefald i hjernen sammenlignet med kemoterapiarmen (4 vs. 14 patienter, se Tabel 2-4), hvilket er forventeligt i betragtning af at alectinib har tidligere vist effekt hos patienter med CNS-metastaser [28,29].

Der gælder de samme usikkerheder for effektmålet CNS-DFS som for DFS, se afsnit 2.3.3.

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra ALINA-studiet er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin (sikkerhedspopulation) og stammer efter median sikkerhedsopfølgningstid på 24,8 mdr. (interval [redacted] mdr.) i alectinibarmen og 3,7 mdr. (interval [redacted] mdr.). 7 patienter i kemoterapiarmen modtog ikke behandling sammenlignet med 2 patienter i alectinibarmen.

Den gennemsnitlige eksponeringstid i alectinib- og kemoterapiarmen var hhv. 23,9 mdr. (interval [redacted] mdr.) og 2,1 mdr. (interval [redacted] mdr.). Uønskede hændelser blev indsamlet under behandling og indtil 28 dage efter sidste behandling med alectinib eller kemoterapi. Tabel 2-5 giver oversigt over sikkerhedsdata fra ALINA-studiet.



Tabel 2-5. Oversigt over sikkerhedsdata fra ALINA [20]

	Alectinib (n = 128), n (%)	Kemoterapi (n = 120), n (%)	Absolut forskel
AE, alle grader	126 (98,4)	112 (93,3)	5,1 %-point
AE \geq grad 3	38 (29,7)	37 (30,8)	-1,1 %-point
Alvorlige AE (SAE)	17 (13,3)	10 (8,3)	5,0 %-point
Dosisreduktioner grundet AE	47 (36,7)	24 (20,0)	16,7 %-point
Behandlingsophør grundet AE	7 (5,5)	15 (12,5)	-7,0 %-point

AE = *adverse event*; SAE = *serious adverse event*.

Tabel 2-6 og Tabel 2-7 giver oversigt over hhv. grad \geq 3 uønskede hændelser, hvor forskellen mellem armene var \geq 2 %, og alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos \geq 1 % af patienterne.

Tabel 2-6. Oversigt over uønskede hændelser \geq grad 3, hvor forskellen mellem armene var \geq 2 % [20]

	Alectinib (n = 128), n (%)	Kemoterapi (n = 120), n (%)
Fald i neutrofiltal	0	12 (10,0)
Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	8 (6,3)	1 (0,8)
Fald i hvide blodlegemer	0	4 (3,3)
Kvalme	0	5 (4,2)
Appendicitis	4 (3,1)	0
Neutropeni	0	10 (8,3)
Asteni	0	3 (2,5)



Tabel 2-7. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 1 % af patienterne [10]

	Alectinib (n = 128), n (%)	Kemoterapi (n = 120), n (%)
Pneumoni	3 (2,3)	1 (0,8)
Appendicitis	4 (3,1)	0
Kvalme	0	2 (1,7)
Fald i neutrofiltal	0	2 (1,7)
Akut myokardieinfarkt	2 (1,6)	0

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser i ALINA-studiet ved behandling med alectinib var forhøjet kreatinkinase (43,0 %) og forstoppelse (42,2 %) mens det i kemoterapiarmen var kvalme (72,5 %) og nedsat appetit (29,2 %). Der blev ikke rapporteret nye sikkerhedssignaler for alectinib i studiet.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med alectinib giver især bivirkninger fra mave-tarm-kanalen samt levertoksicitet og overordnet er behandlingen veltolereret af patienterne. I ALINA-studiet var behandling med alectinib forbundet med flere alvorlige uønskede hændelser end kemoterapi alene men der var ikke forskel mellem behandlingerne hvad angår uønskede hændelser af grad ≥ 3 . Særligt fremhæves risikoen for pneumoni eller appendicitis ved behandling med alectinib. Alectinibs sikkerhedsprofil i ALINA-studiet er konsistent med de tidligere rapporterede bivirkninger ved alectinib ved uhelbredelig sygdom [20].

Behandlingsvarigheden af alectinib er op til 2 år mens kemoterapi gives i 4 serier med 3 ugers mellemrum. Det er derfor sandsynligt, at patienter vil opleve uønskede hændelser over længere tid med alectinib sammenlignet med kemoterapi. Dette er især væsentligt set i lyset af at omkring 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion med gældende standardbehandling [2]. Behandling med alectinib vil dermed øge risikoen for uønskede hændelser hos en andel af patienterne uden at give nogen klinisk gevinst.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den største usikkerhed i vurderingen er manglende modenhed af studiedata, hvor studiets opfølgningstid på lidt over to år er kort relativt til patienternes prognose. Derudover er der afvigelser mellem studiet og nuværende standardbehandling af danske lungekræftpatienter med stadium IB-IIIa-sygdom, hvilket påvirker overførbareheden af studiedata til dansk klinisk praksis.



Målet med adjuverende behandling er at nedsætte risikoen for tilbagefald med henblik på at øge patienternes overlevelse. DFS-data er stadigvæk umodne og kun 11,5 % af patienterne i alectinibarmen har fået et tilbagefald sammenlignet med 38,6 % af patienterne i kemoterapiarmen. En mulig forklaring på de få hændelser i alectinibarmen er at alectinib forhindrer tilbagefald men kan også skyldes, at alectinib blot udskyder tiden til tilbagefald. Den korte opfølgingsperiode tillader ikke en vurdering af, hvilket scenarie er mest sandsynligt.

Udover at mindske risikoen for tilbagefald er det også væsentligt, at den adjuverende behandling forlænger lungekræftpatienternes overlevelse. Dette er ikke muligt at vurdere med det tilgængelige datagrundlag, hvor kun 2 og 4 patienter er døde i hhv. alectinib- og kemoterapiarmen. Dette er især væsentligt set i lyset af at omkring 30-35 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion. Her vil behandling med alectinib øge risikoen for uønskede hændelser uden at være forbundet med nogen klinisk gevinst.

Desuden er der usikkerhed vedrørende overførbareheden af resultaterne til dansk klinisk praksis pga. den høje andel patienter med N2- eller stadium IIIA-sygdom, der indgik i studiet. Disse patienter vil ofte tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi fremfor kirurgisk resektion i Danmark. Samlet indikerer dette, at patientpopulationen i ALINA-studiet havde mere avanceret sygdom end de danske lungekræftpatienter, der får foretaget kirurgisk resektion. Dette betyder forventeligt, at effekten ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis vil være mindre end observeret i ALINA-studiet.

Sluttelig var FDG-PET-skanning inden operation ikke et inklusionskrav i studiet, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. FDG-PET-skanning er især vigtig for at kunne detektere små disseminerede sygdomme, som ikke ses på CT-skanning. Dette medfører, at der er en risiko for, at nogle patienter kan have haft mere avanceret sygdom, muligvis stadium IV/metastatisk sygdom, end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Dette kan resultere i overestimering af effekten af alectinib i ALINA-studiet pga. suboptimal behandling i kemoterapiarmen.

3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for SF-36, version 2 og EQ-5D-5L fra ALINA-studiet. Derudover er der afrapporteret HRQoL (EQ-5D-3L) fra et real-world studie på patienter med ikke-småcellet lungekræft [30], se Tabel 3-1.

Instrumenterne EQ-5D-5L fra ALINA og EQ-5D-3L fra real-world studiet anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 3.2.



Tabel 3-1. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Beskrivelse
EQ-5D-5L	ALINA [10]	Klinisk effekt og nytteværdier	Afsnit 3.1.2
SF-36	ALINA [10]	Klinisk effekt	Afsnit 3.1.3
EQ-5D-3L	Chouaid et al. [30]	Nytteværdier	Afsnit 3.1.4

3.1.1 Eksterne kilder

I ALINA-studiet blev der ikke indsamlet HRQoL hos patienter, der fik tilbagefald, hvorfor ansøger har baseret nytteværdierne i det ikke-metastatiske og metastatiske helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model på en ekstern kilde (se afsnit). Den eksterne kilde er et real-world-studie, der undersøger den helbredsrelaterede livskvalitet (EQ-5D-3L) hos patienter med fremskreden NSCLC i Europa, Canada, Australien og Tyrkiet [30]. Kilden er fundet ved en målrettet litteratursøgning, se ansøgningen i [bilagspakken](#).

3.1.2 EQ-5D-5L fra ALINA

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

Se afsnit 12.1 for beskrivelse af EQ-5D-5L instrumentet.

Spørgeskemaerne blev administreret ved kontrolbesøg før øvrige aktiviteter, der kunne introducere bias i patienternes besvarelser, heriblandt administration af studiemedicin samt konsultation vedr. laboratoriesvar, almen tilstand mm. Dette for at sikre instrumentets validitet og at datakvaliteten lever op til lovkrav.

3.1.2.2 Dataindsamling

Spørgeskemaerne blev administreret i alectinibarmen ved baseline, hver 3. uge op til uge 12, derefter hver 12. uge indtil tilbagefald, død, studiestop (tilbagetrækning af samtykke) eller uge 96. Patienter i kemoterapiarmen besvarede spørgeskemaerne til og med uge 12 samt ved sikkerhedsopfølgning. Der foreligger derfor kun sammenligning mellem de to arme frem til uge 12.

Fra ALINA-studiet foreligger der data på EQ-5D-5L og EQ-VAS efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. Ansøger har ikke indsendt data over det samlede antal besvarelser før og efter tilbagefald.

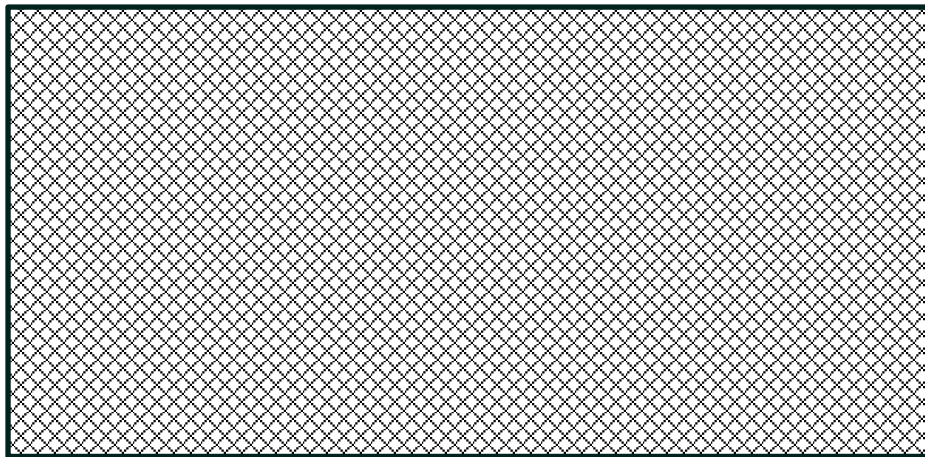
Det ses, at besvarelsesandele siden randomisering og besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat var en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed (patienter, der forventes at svare), er sammenlignelige i de to arme og lå over ■ % ved baseline og til uge 96 samt ved sikkerhedsopfølgningstidspunktet i alectinibarmen, se



afsnit 12.2. Der mangler besvarelser fra flere patienter i kemoterapiarmen ved uge 3, 6, 9 og 12 sammenlignet med alectinibarmen men samtidigt forventes der, at færre patienter i kemoterapiarmen svarer spørgeskemaerne sammenlignet med alectinibarmen.

3.1.2.3 Resultater

Figur 3-1 viser ændringer i EQ-VAS frem til uge 12. Baselineværdier var sammenlignelige i de to behandlingsarme og viste, at studiepopulationen var i god almen tilstand. Forskellen mellem armene var lille og der ses hverken en forbedring eller forværring i livskvalitet.



Figur 3-1. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-VAS til uge 12

Tabel 3-2 opsummerer den gennemsnitlige score i EQ-5D-5L ved baseline og ved alle målinger.

Tabel 3-2. Deskriptiv statistisk for EQ VAS og EQ-5D-5L score (med danske præferencevægte)

	Alectinib		Kemoterapi		Alectinib vs. kemoterapi		
	N	Gennemsnit (SE)		N	Gennemsnit (SE)		Forskel (95% CI)
		VAS	5L		VAS	5L	
Baseline	■	■	■	■	■	■	■
Uge 3	■	■	■	■	■	■	■
Uge 6	■	■	■	■	■	■	■
Uge 9	■	■	■	■	■	■	■
Uge 12	■	■	■	■	■	■	■
Uge 24	■	■					N/A
Uge 36	■	■					N/A
Uge 48	■	■					N/A
Uge 60	■	■					N/A
Uge 72	■	■					N/A
Uge 84	■	■					N/A



	Alectinib	Kemoterapi	Alectinib vs. kemoterapi
Uge 96	■ ■ ■		N/A

3.1.3 SF-36 fra ALINA

3.1.3.1 Instrument og studiedesign

Se afsnit 12.1 for beskrivelse af SF-36 instrumentet.

Spørgeskemaerne blev administreret på samme tidspunkt som EQ-5D-5L, se afsnit 3.1.2.1.

3.1.3.2 Dataindsamling

Spørgeskemaerne blev administreret på samme måde som for EQ-5D-5L, se afsnit 3.1.2.2.

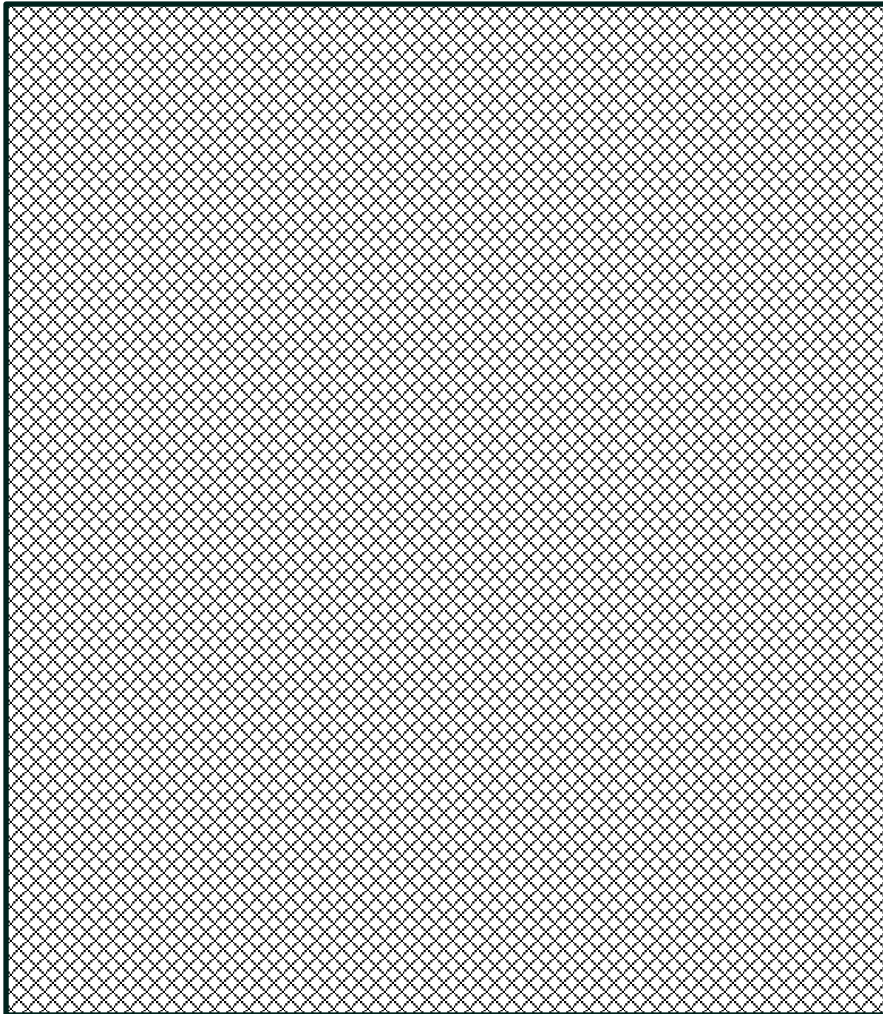
Fra ALINA-studiet foreligger der data på SF-36 efter median opfølgningstid på 27,8 mdr. Ansøger har ikke indsendt data over samlet antal besvarelser før og efter tilbagefald.

Det ses, at besvarelsesandele siden randomisering og besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat var en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed (patienter, der forventes at svare), er sammenlignelige i de to arme og lå over ■ % ved baseline og til uge 96 samt ved sikkerhedsopfølgningstidspunktet i alectinibarmen, se afsnit 12.2. Der mangler besvarelser fra flere patienter i kemoterapiarmen ved uge 3, 6, 9 og 12 sammenlignet med alectinibarmen men samtidigt forventes der, at færre patienter i kemoterapiarmen svarer spørgeskemaerne sammenlignet med alectinibarmen.



3.1.3.3 Resultater

Figur 3-2 viser ændring over tid i MCS og PCS-score frem til uge 12. Baselineværdier var sammenlignelige i de to behandlingsarme og viste, at studiepopulationen var i god almen tilstand. Resultaterne viser en forbedring i MCS-score i alectinibarmen og forværring i kemoterapiarmen mens der hverken ses forbedring eller forværring i de to arme i PCS-score.



Figur 3-2. Gennemsnitlig ændring fra baseline i SF-36 A) MCS og B) PCS til uge 12

Tabel 3-3 opsummerer den gennemsnitlige score i SF-36 (MCS og PCS) ved baseline og ved alle målinger.



Tabel 3-3. Deskriptiv statistisk for SF-36 (MCS og PCS) score

	Alectinib		Kemoterapi		Alectinib vs. kemoterapi
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI)
Mental Component Summary (MCS)					
Baseline	■	■	■	■	■
Uge 3	■	■	■	■	■
Uge 6	■	■	■	■	■
Uge 9	■	■	■	■	■
Uge 12	■	■	■	■	■
Uge 24	■	■			N/A
Uge 36	■	■			N/A
Uge 48	■	■			N/A
Uge 60	■	■			N/A
Uge 72	■	■			N/A
Uge 84	■	■			N/A
Uge 96	■	■			N/A
Physical Component Summary (PCS)					
Baseline	■	■	■	■	■
Uge 3	■	■	■	■	■
Uge 6	■	■	■	■	■
Uge 9	■	■	■	■	■
Uge 12	■	■	■	■	■
Uge 24	■	■			N/A
Uge 36	■	■			N/A
Uge 48	■	■			N/A
Uge 60	■	■			N/A
Uge 72	■	■			N/A
Uge 84	■	■			N/A
Uge 96	■	■			N/A

3.1.4 EQ-5D-3L fra Chouaid et al. [30]

Udover nytteværdierne, der benyttes i helbredsstadierne ikke-metastatisk og metastatisk tilbagefald, har ansøger ikke indsendt yderligere resultater eller beskrivelser fra real-world-studiet af Chouaid et al. [30].



3.1.5 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste data fra både EQ-5D og SF-36 PCS, at der ikke var forskel på påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med alectinib sammenlignet med kemoterapi. Til gengæld sås der en forbedring i SF-36 MCS-score i alectinibarmen og forværring i kemoterapiarmen, hvilket muligvis skyldes studiets ublindede design.

Pga. ALINA-studiets ublindede design er der risiko for bias i resultaterne til fordel for alectinib. Derudover er det ikke muligt at sammenligne data mellem armene efter uge 12, da der ikke blev indsamlet data i kemoterapiarmen herefter. Data i alectinibarmen viser dog, at den helbredsrelaterede livskvalitet forblev stabil over tid. Det er dog uklart om det samme vil gøre sig gældende i kemoterapiarmen eller om den helbredsrelaterede livskvalitet vil forbedres pga. ophør af bivirkninger forbundet med den kemoterapeutiske behandling.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Den sundhedsøkonomiske model anvender nytteværdier fra to forskellige kilder til de forskellige helbredsstadier.

Til beregning af nytteværdier i det sygdomsfrie stadie (DF) anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i ALINA-studiet, se 3.1.2. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Til at bestemme nytteværdierne i de øvrige sygdomsstadier anvender ansøger en ekstern kilde, se Tabel 3-1. Nyttværdierne er her baseret på EQ-5D-3L besvarelser, som er konverteret til nytteværdier med engelske præferencevægte.

Tabel 3-4. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Helbredsstadie	Præferencevægte	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	Sygdomsfri (DF)	DK	Fra ALINA-studiet, dvs. samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed
EQ-5D-3L	Ikke-metastatisk tilbagefald (med/uden behandling) Metastatisk tilbagefald 1. Linje (med/uden behandling)	UK	Chouaid et al. Et real-world studie, der undersøger HRQoL hos patienter med avanceret NSCLC



Instrument	Helbredsstadie	Præferencevægte	Kort beskrivelse
	Metastatisk tilbagefald 2. Linje (med/uden behandling)		

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Sygdomsfri

Ansøger antager, at manglende data er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements (MMRM)*, hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange.

Ansøger har for DF-stadiet anvendt en regressionsmodel, hvorfra der estimeres behandlingsspecifikke nytteværdier (alectinib/kemoterapi) opdelt på, om patienterne er i behandling (*on/off treatment*). Således antager ansøger, at nytteværdierne både afhænger af, om patienterne er i behandling og hvilken behandling patienterne er på. Ansøger vurderer, at behandlingsspecifikke nytteværdier reflekterer, at patienter i behandling med kemoterapi oplever flere uønskede hændelser og et hurtigere fald i helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med patienter i behandling med alectinib. Ansøger finder ligeledes, at der er en statistisk signifikant forskel i nytteværdierne mellem alectinib og kemoterapi i DF-stadiet.

Ved sygdomstilbagefald

Ved sygdomstilbagefald anvendes nytteværdier fra Chouaid et al. [30], hvor nytteværdierne er baseret på en regressionsmodel, hvorfra det estimeres, hvor meget hhv. stadie IV og sygdomsprogression betyder for nytteværdierne blandt patienter med fremskreden NSCLC. Det eksterne studie finder, at sygdomsprogression ikke i sig selv har betydning for nytteværdierne, men det at have stadie IV kræft har en negativ betydning (-0,07) sammenlignet med ikke at have stadie IV. De 0,07 vurderer ansøger kan udgøre forskellen mellem ikke-metastatisk tilbagefald og metastatisk tilbagefald.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 3-5. Resultater for nytteværdier fra ALINA og Chouaid et al.

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte	Kilde
DF-alectinib – med behandling	■	EQ-5D-5L	Danske	
DF-alectinib – uden behandling	■	EQ-5D-5L	Danske	
DF-kemoterapi – med behandling	■	EQ-5D-5L	Danske	ALINA [10]
DF-kemoterapi – uden behandling	■	EQ-5D-5L	Danske	



Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte	Kilde
Ikke metastatisk tilbagefald	0,77 (0,75; 0,79)	EQ-5D	Engelske	Chouaid et al. [30]
Metastatisk tilbagefald	0,70 (0,68; 0,72)	EQ-5D	Engelske	

Medicinerådets vurdering af nytteværdierne

Medicinerådet anvender de indsendte nytteværdier men udfører en række følsomhedsanalyser pga. flere usikkerheder ved værdierne.

Medicinerådet vurderer, at grundlaget for at estimere behandlingsspecifikke nytteværdier (alectinib/kemoterapi) opdelt på om patienterne er i behandling eller ej (*on/off treatment*) er spinkelt grundet ALINA-studiets ublindede design, at der ikke foreligger besvarelser på patienter, der er stoppet i behandling, samt at det ikke er muligt at sammenligne data mellem armene efter uge 12, se afsnit 3.1. Medicinerådet vurderer desuden, at de estimerede nytteværdier i DF-stadiet er betydeligt høje idet de overstiger populationsnormen i Danmark på 0,88 for de 50-59 årige [31]. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor alle nytteværdierne i DF-stadiet sættes lig med populationsnormen for at undersøge betydning af ikke at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier samt et mere klinisk plausibelt niveau for nytteværdierne i DF-stadiet.

Faldet i nytteværdierne fra DF-stadiet til de senere helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model vurderes at være stort sammenlignet med tidligere vurderinger bl. a. på adjuverende osimertinib til patienter med EGFR-muteret NSCLC [17]. Dette kan tilskrives, at nytteværdierne i de senere helbredsstadier er baseret på EQ-5D-3L fremfor EQ-5D-5L ligesom i ALINA-studiet, som generelt ligger lavere sammenlignet med nytteværdier estimeret på baggrund af EQ-5D-5L. Medicinerådet udfører derfor følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne i de senere helbredsstadier justeres med +/- 10 %.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. QALY ved sammenligning af adjuverende alectinib med kemoterapitil behandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.

Analysen er baseret på data fra ITT-populationen (stadie IB (tumorstørrelse ≥ 4 cm) – IIIA ALK positiv NSCLC) i ALINA-studiet. Fra ALINA-studiet anvendes DFS-data til at estimere, hvor længe patienterne er sygdomsfri, mens bevægelser til helbredsstadier efter sygdomstilbagefald er baseret på eksterne kilder [10].



4.1 Analyseperspektiv

I ansøgers analyser anvendes et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 40 år, da patienterne i ALINA-studiet har en gennemsnitsalder på 55 år.

Omkostninger og effekter er diskonteret med 3,5 % pr. år efter det første år.

Modellen har en cykluslængde på én måned, og ansøger benytter ikke half-cycle correction.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

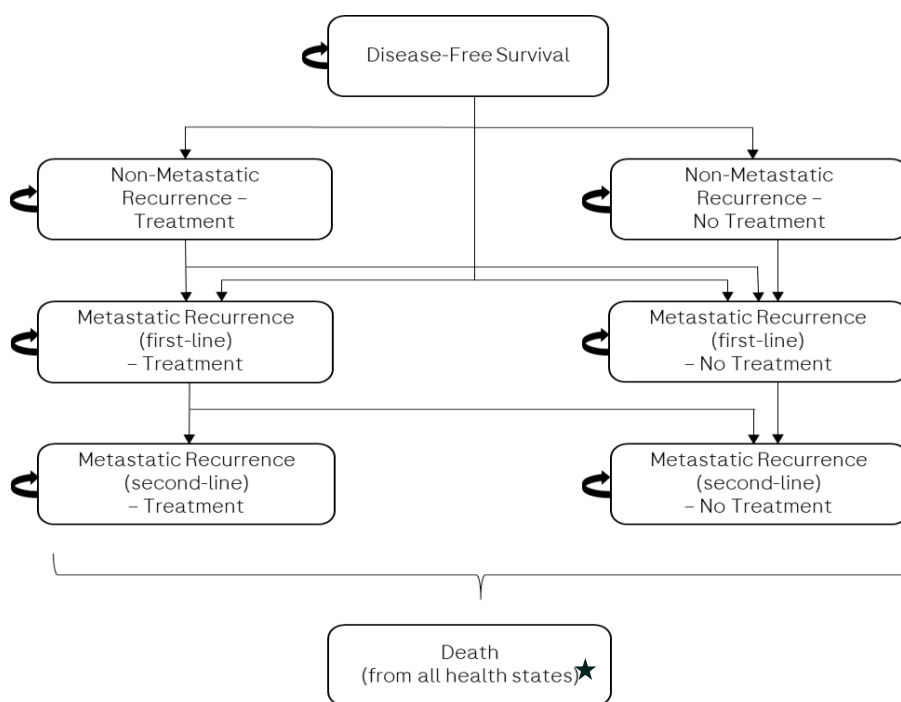
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analyseperspektiv.

4.2 Model

Ansøger har anvendt en semi-Markov model med otte helbredsstadier som afhænger af sygdomsstadie samt typen af sygdomstilbagefald og om patienterne modtager en behandling eller ej:

1. Sygdomsfri (*disease-free* (DF))
2. Ikke-metastatisk tilbagefald – behandling
3. Ikke-metastatisk tilbagefald – ingen behandling
4. Metastatisk tilbagefald (1. linje) – behandling
5. Metastatisk tilbagefald (1. linje) – ingen behandling
6. Metastatisk tilbagefald (2. linje) – behandling
7. Metastatisk tilbagefald (2. linje) – ingen behandling
8. Død

Alle patienter starter i DF-stadiet og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i en eller flere af de øvrige helbredsstadier 2-7 undervejs, se Figur 4-1. Patienterne antages kureret, hvis de fortsat er sygdomsfri 5 år efter endt behandling, se afsnit 4.2.1.1.



Figur 4-1. Oversigt over modelstruktur

*Undtaget fra Non-metastatic recurrence

Ansøger anvender ekstrapoleret forløbsdata fra ALINA-studiet til at modellere bevægelser fra DF-stadiet, mens der anvendes eksterne data til at estimere faste transitionssandsynlighederne for de resterende bevægelser i modellen. En oversigt over bevægelserne samt transitionssandsynlighederne er præsenteret i Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Datakilde
Sygdomsfri	Tilbagefald (alectinib)	Samlet ekstrapolering af DFS-data fra ALINA med log-logistisk fordeling.
	Tilbagefald (kemoterapi)	
	Ikke-metastatisk tilbagefald (behandling)	Konstant andel af DFS-events baseret på ALINA - 64,3% for alectinib - 44,0 % for kemoterapi
	Ikke-metastatisk tilbagefald (ingen behandling)	Konstant andel af DFS-events baseret på ALINA - 35,7 % for alectinib - 54,0 % for kemoterapi
	Død	Konstant andel af DFS-events baseret på ALINA - 0,0 % for alectinib - 2,0 % for kemoterapi
Ikke-metastatisk tilbagefald	Metastatisk tilbagefald (behandling)	Transitionssandsynlighed beregnet pba. PFS-data fra Nakamichi et al. [32] ved brug af en eksponentiel fordeling.



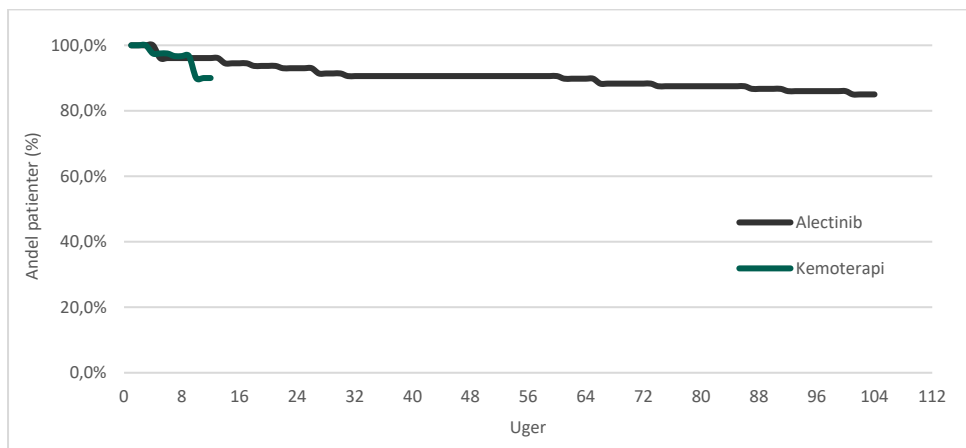
Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Datakilde
		Transitionssandsynlighed: 0,333 per cyklus
	Metastatisk tilbagefald (ingen behandling)	Transitionssandsynlighed beregnet pba. OS-data fra Wong et al. [33] ved brug af en eksponentiel fordeling. Transitionssandsynlighed: 0,076 per cyklus
	Død	Ansøger antager at patienter ikke dør i dette stadie, men at de progredierer før de dør
Metastatisk tilbagefald 1L (behandling)	Metastatisk tilbagefald 2L (behandling)	Transitionssandsynligheden afhænger af hvilken behandling patienterne får: Alectinib: Transitionssandsynlighed beregnet pba. PFS-data fra Camidge et al. [34] ved brug af en eksponentiel fordeling. - Transitionssandsynlighed: 0,022 per cyklus Lorlatinib: Transitionssandsynlighed beregnet pba. PFS-data fra Solomon et al. [35] ved brug af en eksponentiel fordeling. - Transitionssandsynlighed: 0,053 per cyklus Brigatinib: Transitionssandsynlighed beregnet pba. PFS-data fra Camidge et al. [36] ved brug af en eksponentiel fordeling. - Transitionssandsynlighed: 0,023 per cyklus Crizotinib: Transitionssandsynlighed beregnet pba. PFS-data fra Solomon et al. [37] ved brug af en eksponentiel fordeling. - Transitionssandsynlighed: 0,012 per cyklus
Metastatisk tilbagefald 1L (ingen behandling)	Metastatisk tilbagefald 2L (ingen behandling)	Transitionssandsynlighed beregnet pba. OS-data fra Wong et al. [33] ved brug af en eksponentiel fordeling. Transitionssandsynlighed: 0,108 per cyklus
Metastatisk tilbagefald 1L (Behandling/ingen behandling)	Død	Konstant andel patienter (88,9 %) med progression som hændelse versus død pba. data fra Camidge et al. [34]
Metastatisk tilbagefald (2L - alectinibarm)	Død	Transitionssandsynlighed beregnet pba. Novello et al. [38] ved brug af en eksponentiel fordeling. Transitionssandsynlighed: 0,027 per cyklus
Metastatisk tilbagefald (2L - kemoterapiarm)	Død	Transitionssandsynlighed beregnet pba. Novello et al. [38] ved brug af en eksponentiel fordeling.



Helbredsstadie (fra)	Helbredsstadie (til)	Datakilde
		Transitionssandsynlighed: 0,042 per cyklus
Metastatisk tilbagefald (2L – ingen behandling)	Død	Transitionssandsynlighed beregnet pba. OS-data fra Wong et al. [33] ved brug af en eksponentiel fordeling.
		Transitionssandsynlighed: 0,108 per cyklus

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Behandlingsvarigheden for alectinib og kemoterapi modellerer ansøger på baggrund af *time to off treatment (TTOT)* data fra ALINA-studiet, se Figur 4-2. Da behandling med adjuverende alectinib er gennemsnitlig 21,72 måneder (maksimalt 24 mdr.) og behandling med adjuverende kemoterapi er gennemsnitlig 11,29 mdr. (maksimal 12 uger svarende til 4 serier), har det ikke været nødvendigt at ekstrapolere data.



Figur 4-2. Behandlingsvarighed for adjuverende alectinib og kemoterapi baseret på *TTOT*-data fra ALINA-studiet

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender, i mangel på andre alternativer, ansøgers valg af model, modelstruktur og antagelser vedr. behandlingsvarighed for adjuverende alectinib og kemoterapi.

Der er dog stor usikkerhed forbundet med ansøgers model.

Modellen mangler fleksibilitet, idet der er begrænset mulighed for at lave forskellige antagelser for de to behandlingsarme samt begrænset mulighed for at modellere bevægelser fra de ikke-metastatiske og metastatiske stadier med transitionssandsynligheder, der ikke er baseret på eksponentiefordelingen. Sammenholdt med det meget umodne data fra ALINA-studiet sætter det begrænsninger i forhold til at undersøge usikkerhederne i den sundhedsøkonomiske model. Medicinerådet har efterspurgt mere fleksibilitet i modellen, men ansøger har ikke imødekommet dette.



Brugen af eksterne kilder er forbundet med stor usikkerhed og det har på baggrund af ansøgers ansøgning ikke været muligt at vurdere sammenligneligheden mellem ALINA-populationen og studiepopulationerne i hver af de eksterne kilder.

Vurderingen af de enkelte bevægelser bliver gennemgået i de følgende afsnit.

4.2.1 Estimering af bevægelser i modellen

I den sundhedsøkonomiske model anvendes ekstrapolering, da opfølgningen i ALINA-studiet og de eksterne studier er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger har udført en række systematiske søgninger for at identificere de studier, der anvendes til at estimere bevægelserne i modellen, se appendix J i ansøgningen. Ansøger justerer dødeligheden i de enkelte helbredsstadier, så den ikke er lavere end dødeligheden i den danske baggrundsbefolkning jf. Medicinrådets metodevejledning.

4.2.1.1 Bevægelser fra DF-stadiet (DF → ikke-metastatisk tilbagefald, DF → metastatisk tilbagefald og DF → Død)

På baggrund af DFS-data fra ALINA-studiet estimerer ansøger sandsynligheden for et tilbagefald ved at ekstrapolere det observerede data.

Ansøger har på baggrund af log-kumulative hazard plots vurderet, at antagelsen om proportional hazards ikke kan afvises og ekstrapolerer derfor DFS for alectinib og kemoterapi i en samlet model. Der er testet syv standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af DFS-data, se Bilag 5. På baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet har ansøger anvendt en log-logistisk fordeling.

Kurering og aftagende effekt

Ansøger har i DF-stadiet inkluderet en antagelse om kurering for patienter, der har været i det sygdomsfrie stadie i 5 år. Ansøger antager, at kureringsandelen er 95 % i begge arme fra år 5 og frem til år 9 herefter er kureringsandelen 100 % i resten af modellens tidshorisont. Ansøger antager desuden, at de patienter, der er kureret, har samme risiko for død som baggrundsbefolkningen. Denne antagelse baseres på, at ALK-positive patienter ofte er ikke-rygere og dermed har færre komorbiditeter.

Udover antagelsen om kurering er der også indbygget en antagelse om aftagende effekt af alectinib (waning) i modellen. Ansøger inkluderer ikke aftagende effekt i sin hovedanalyse, hvilket betyder, at forskellen i de to armes ekstrapolerede kurver er vedvarende over tid.

Fra DF-stadiet kan patienterne få ikke-metastatisk tilbagefald, metastatisk tilbagefald eller død. Fordelingen mellem de tre typer af DFS-hændelser baseres på ALINA-studiet og er forskellige mellem de to arme og antages fast over tid, se Tabel 4-2.



Tabel 4-2. Type af DFS-hændelse i ALINA (data-cut juni 2023)

DFS-hændelse	Alectinib N (%)	Kemoterapi N (%)	Samlet population N (%)
Totale antal hændelser	14	50	64
Død	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Ikke-metastatisk tilbagefald	9 (64)	22 (44)	31 (48)
Metastatisk tilbagefald	5 (36)	27 (54)	32 (50)

Note: Sygdomsfri overlevelse (DFS).

Medicinrådets vurdering af bevægelser fra DF-stadiet (DF → ikke-metastatisk tilbagefald, DF → metastatisk tilbagefald og DF → Død)

Valg af ekstrapolering og opstilling af scenarier

Medicinrådet vurderer, at valg af ekstrapolering af DFS har mindre betydning for analysens resultat grundet de umodne data fra ALINA-studiet, hvor der i alectinibarmen kun er sket 14 hændelser, se Bilag 5. Medicinrådet anvender derfor ansøgers valg af ekstrapolering i sin analyse.

Som beskrevet i afsnit 2, tillader det tilgængelige data fra ALINA-studiet ikke en vurdering om adjuverende alectinib nedsætter risikoen for tilbagefald eller om behandlingen blot udskyder tiden til tilbagefald. På baggrund af denne usikkerhed opstilles der to lige klinisk plausible scenarier for DFS-forløbet, hvor det i det ene scenarie antages, at alectinib alene forsinker tilbagefald, mens det i det andet scenarie antages, at alectinib både forsinker og forhindrer tilbagefald:

- **Scenarie 1: Tilbagefald forsinkes**

I dette scenarie vurderer Medicinrådet, at der ikke er forskel i andelen af patienter der kureres i de to arme, men at tilbagefaldene indtræffer senere i alectinibarmen end i kemoterapiarmen pga. af den adjuverende behandling med alectinib. For at modellere dette justerer Medicinrådet i antagelsen om aftagende effekt, som kun påvirker kurvens forløb i alectinibarmen. Det antages, at behandlingseffekten af alectinib ophører, når behandlingen stopper ved 24 mdr. Dette vurderes klinisk plausibelt da der, baseret på klinisk erfaring med ALK-hæmmere, ikke opnås yderligere effekt af behandlingen, når den ophører. Kurven for alectinibarmen er betinget af, at den ikke kan ligge under kemoterapiarmen, da dette ikke vurderes klinisk plausibelt. Den justerede kurve i scenarie 1 afviger fra det observerede data, se Figur 4-3. Da det observerede data er baseret på relativt få hændelser, tillægges det visuelle og statistiske fit mindre betydning end klinisk plausibilitet.

- **Scenarie 2: Tilbagefald forsinkes og forhindres.**

I dette scenarie vurderer Medicinrådet, at flere patienter bliver kureret ved behandling med alectinib end med kemoterapi. Ligeledes her anvendes antagelsen om aftagende effekt for at modellere scenariet. Det antages, at behandlingseffekten



aftager et halvt år efter endt behandling med alectinib (ved 30 mdr.) samt at behandlingseffekten ophører helt ved år 5. Dette scenarie resulterer i en kurve, der visuelt har et bedre fit til det observerede data end scenarie 1, se Figur 4-4.

Scenarierne er konstrueret ved at inddrage en antagelse om ophørende behandlingseffekt fra 24 mdr. i scenarie 1 og aftagende behandlingseffekt fra 30 mdr. til år 5 i scenarie 2. I scenarie 1 er kurven for alectinibarmen betinget af, at den ikke kan ligge under kemoterapiarmen, da dette ikke vurderes klinisk plausibelt. Treatment waning betyder i praksis, at mellem md. 30 og md. 60 stiger sandsynligheden for et DFS-event i alectinib-armen gradvist for ved md. 60 at ramme samme sandsynlighed som sandsynligheden for et DFS-event i kemoterapi-armen. Fra md. 60 er der samme sandsynlighed for et DFS-event i begge arme.

Fordeling af DFS-hændelser

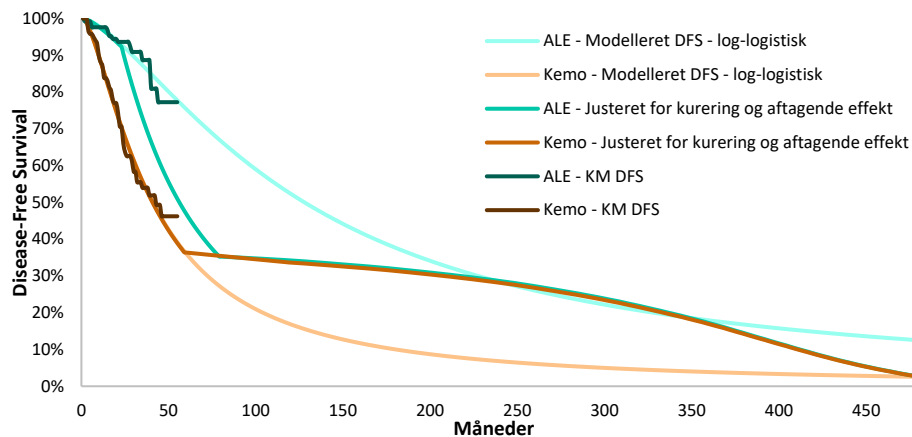
Medicinerådet forventer, at fordelingen mellem typen af DFS-hændelser vil være ens mellem de to arme, og derfor anvendes fordelingen af hændelser for den samlede population. Dette er ikke afspejlet i data fra ALINA på nuværende tidspunkt, hvilket muligvis skyldes, at data er umodent. Dette forventes dog at være en rimelig antagelse på baggrund af Medicinerådets tidligere vurdering af adjuverende osimertinib og ADAURA-studiet [17].

Kureringsantagelse

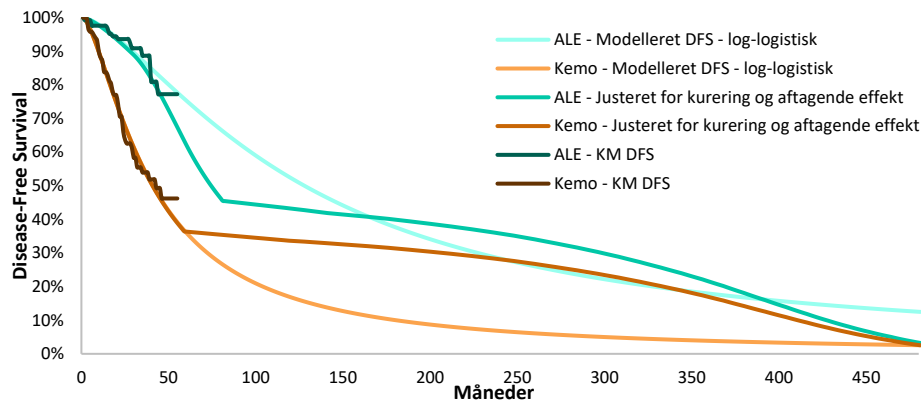
For kemoterapiarmen anvendes ansøgers antagelse vedr. kurering (95 % fra år 5 og frem, 100 % fra år 10 og frem). Dette stemmer overens med klinisk erfaring, hvor risikoen for tilbagefald hos post-operative lungekræftpatienter aftager markant efter 5-6 år [3,4].

For alectinibarmen justerer Medicinerådet kureringstidspunktet med 1,8 år fra år 5 til år 6,8 svarende til, at man regnes som kureret, hvis man er sygdomsfri 5 år efter behandling med alectinib.

På baggrund af klinisk erfaring vurderer Medicinerådet, at antagelsen om kurering 5 år efter behandlingsophør er mest plausibel. Der er dog alligevel usikkerhed forbundet med de antagne kureringstidspunkter, idet det observerede DFS-data endnu ikke tydelig viser plateaudannelse, der kunne indikere kurering, og antagelserne om kurering medfører knæk i de ekstrapolerede DFS-kurver. Dertil er det også usikkert, om kureringstidspunktet i alectinibarmen skal udskydes svarende til behandlingsvarigheden af den adjuverende behandling. Derfor undersøger Medicinerådet hvor meget valg af kureringstidspunktet betyder for analysens resultat. Dette gøres ved at lade kureringstidspunktet indtræde 2 år senere end antaget i Medicinerådets to scenarier, svarende til år 8,8 i alectinibarmen og år 7 i kemoterapiarmen samt at antage kurering på samme tidspunkt i begge arme ved år 5.



Figur 4-3. Medicinrådets estimerede DFS-kurver, justeret for antagelse om kurering og aftagende effekt, scenarie 1



Figur 4-4. Medicinrådets estimerede DFS-kurver, justeret for antagelse om kurering og aftagende effekt, scenarie 2

4.2.1.2 Bevægelser fra ikke-metastatisk tilbagefald-stadiet (ikke-metastatisk tilbagefald → metastatisk tilbagefald og ikke-metastatisk tilbagefald → Død)

For bevægelserne fra ikke-metastatisk tilbagefald-stadiet differentierer ansøger mellem patienter, der modtager behandling og dem der ikke modtager behandling.

Transitionssandsynligheden fra ikke-metastatisk tilbagefald til metastatisk tilbagefald (med behandling) baseres på PFS-data fra Nakamichi et al. [32], som er en sammenligning af radioterapi og kemoradioterapi til behandling af lokoregionalt tilbagefald hos post-operative patienter med NSCLC. En begrænsning ved dette studie er, at det ikke fokuseres på ALK-positive patienter, der får adjuverende behandling. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af PFS-data fra Nakamichi et al. [32]. Ansøger anvender en eksponentiel fordeling på trods af at log-normal-fordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske model.



Transitionssandsynligheden fra ikke-metastatisk tilbagefald til metastatisk tilbagefald (uden behandling) baseres på OS-data fra Wong et al. [33]. Wong et al. [33] undersøger alder og komorbiditeters indflydelse på behandlingen af tilbagefald i NSCLC efter komplet resektion. Da studiet ikke rapporterer PFS anvender ansøger OS-data fra patienter med ikke-metastatisk tilbagefald, der ikke modtager behandling, hvilket forhindrer dem i at bevæge sig til senere helbredsstadier. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af OS-data fra Wong et al. [33], se afsnit 8.2 i ansøgningen. Ansøger anvender en eksponentiel fordeling på trods af at log-normal-fordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse.

4.2.1.3 Bevægelser fra metastatisk tilbagefald-stadiet 1L (metastatisk tilbagefald 1L → metastatisk tilbagefald 2L og metastatisk tilbagefald 1L → Død)

For bevægelserne fra metastatisk tilbagefald 1L-stadiet differentierer ansøger mellem hvilken type af behandling patienterne modtager. Ansøger har inkluderet alectinib, crizotinib, brigatinib og lorlatinib som mulige behandlinger samt ingen behandling.

For patienter, der behandles med adjuverende alectinib estimerer ansøger bevægelsen til metastatisk tilbagefald 2L på en opdatering af ALEX-studiet, Camidge et al. [34]. ALEX-studiet er et randomiseret, ublindt fase 3 studie, der undersøger effekten af alectinib sammenlignet med crizotinib som 1. linjebehandling hos patienter med uhelbredelig NSCLC. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af PFS-data fra Camidge et al. [34], se afsnit 8.2 i ansøgningen. Ansøger anvender en eksponentiel fordeling på trods af at log-normal og generaliseret gamma-fordelingerne har de bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse.

For patienter, der behandles med lorlatinib eller crizotinib estimerer ansøger bevægelsen til metastatisk tilbagefald 2L på en opdatering af CROWN-studiet, Solomon et al. [35]. CROWN er et randomiseret, ublindt fase 3 studie, der undersøger effekt og sikkerhed ved førstelinjebehandling med lorlatinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af PFS-data fra Solomon et al. [35], se afsnit 8.2 i ansøgningen. Ansøger anvender en eksponentiel fordeling på trods af at Gompertz fordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit for lorlatinib og log-logistisk har den bedste fordeling for crizotinib. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse.

For patienter, der behandles med brigatinib estimerer ansøger bevægelsen til metastatisk tilbagefald 2L på ALTA-1L-studiet, Camidge et al. [36]. ALTA-1L er et randomiseret, ublindt fase 3 studie, der undersøger effekt og sikkerhed af brigatinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af PFS-data fra



Camidge et al. [36]. Ansøger anvender en eksponentiel fordeling på trods af at log-normal-fordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse.

For patienter, der ikke modtager behandling, estimerer ansøger bevægelsen til metastatisk tilbagefald 2L (ingen behandling) på Wong et al. [33]. Ansøger har anvendt samme tilgang her som for patienter med ikke-metastatisk tilbagefald, der ikke modtager behandling, se afsnit 4.2.1.2.

For bevægelsen fra metastatisk tilbagefald 1L-stadiet til stadiet død anvender ansøger en konstant andel patienter (88,9 %) med progression som hændelse versus død på baggrund af data fra ALEX-studiet [34].

4.2.1.4 Bevægelser fra metastatisk tilbagefald-stadiet 2L → Død

For bevægelsen fra metastatisk tilbagefald 2L-stadiet til stadiet død differentierer ansøger mellem hvilken type af behandling patienterne modtager. Ansøger har inkluderet alectinib og kemoterapi som mulige behandlinger samt ingen behandling.

For patienter, der ikke modtager behandling i 2L antager ansøger, at sandsynligheden for død er den samme som for patienter i metastatisk tilbagefald 1L stadier, der ikke modtog behandling, se afsnit 4.2.1.3 for beskrivelse af studie og ekstrapolering.

For patienter, der behandles med alectinib eller kemoterapi estimerer ansøger bevægelsen til død på baggrund af ALUR-studiet, Novello et al. (2018) [38]. ALUR-studiet er et randomiseret, ublindt, fase 3 studie, der sammenligner effekt og sikkerhed af alectinib versus standard kemoterapi hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som har progredieret på eller var intolerante over for crizotinib. Ansøger har testet seks standard parametriske fordelinger til ekstrapolering af OS-data fra Novello et al. [38]. På alectinibarmen anvender ansøger en eksponentiel fordeling på trods af at log-logistisk og log-normal-fordelingerne har de bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse. På kemoterapiarmen anvender ansøger en eksponentiel fordeling på trods af at Gompertz fordelingen har det bedste visuelle og statistiske fit. Ansøger argumenterer ikke yderligere for dette valg og har ikke tilføjet de resterende parametriske fordelinger som mulige valg i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af bevægelserne fra ikke-metastatisk tilbagefald-stadiet, metastatisk tilbagefald-stadiet 1L og metastatisk tilbagefald-stadiet 2L

For at simplificere den sundhedsøkonomiske model har ansøger kun inkluderet den eksponentielle fordeling til modellering af data, der anvendes til at estimere bevægelserne fra de senere stadier. Medicinrådet har efterspurgt muligheden for at kunne anvende de øvrige ekstrapoleringer i den sundhedsøkonomiske model, men ansøger har ikke ønsket at imødekomme dette.



Medicinrådet anvender ansøgers antagelser men fremhæver, at der er stor usikkerhed forbundet med disse bevægelser da modelstrukturen ikke giver mulighed for at undersøge betydningen af valg af ekstrapolering i de senere helbredsstadier for analysens resultat.

4.2.2 Medicinrådets modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i helbredsstadierne samt modelleret samlet overlevelse

En oversigt over modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og tid i helbredsstadier for Medicinrådets scenarie 1 og 2 er præsenteret i hhv. Tabel 4-3 og Tabel 4-4. Figur 4-5 og Figur 4-6 illustrer fordelingen af patienterne i helbredsstadierne over modellens tidshorisont baseret på scenarie 1, mens Figur 4-7 og Figur 4-8 afspejler scenarie 2.

Disse to scenarier, er dem der vurderes mest klinisk plausible, men der er fortsat nogle fordelinger mellem de forskellige stadier, der ikke kan forklares klinisk. Det er fx forventningen, at den gennemsnitlige tid i metastatisk tilbagefald 1L vil være længere i kemoterapiarmen sammenlignet med alectinibarmen, hvilket ikke er tilfældet i scenarie 1.

Tabel 4-3. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne og behandling, Scenarie 1, ikke-diskonteret

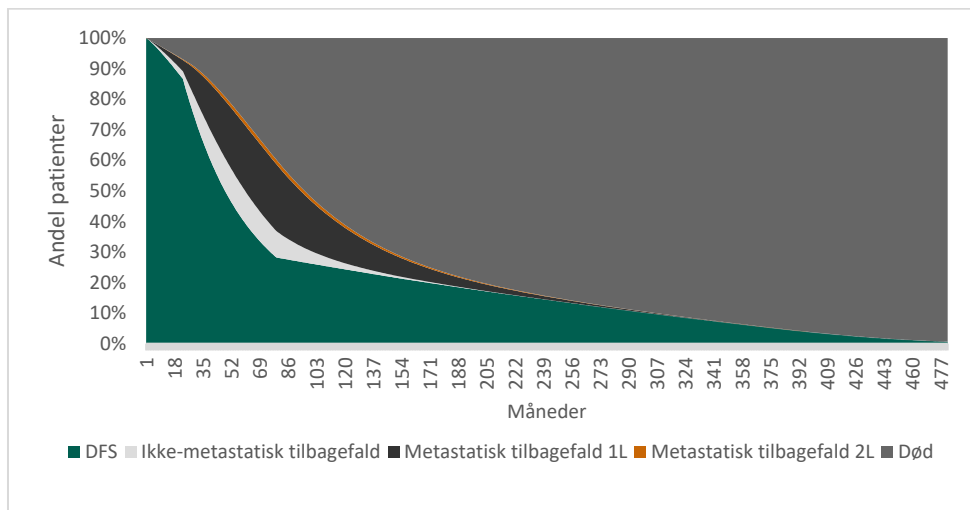
Behandling	Adjuverende behandlingsvarighed [måneders]	DF [måneders]	Ikke-metastatisk [måneders]	Metastatisk 1. linje [måneders]	Metastatisk 2. linje [måneders]
Alectinib	21,7	146	10	30	2
Kemoterapi	3,8	135	10	28	1

Note: Sygdomsfri (DF).

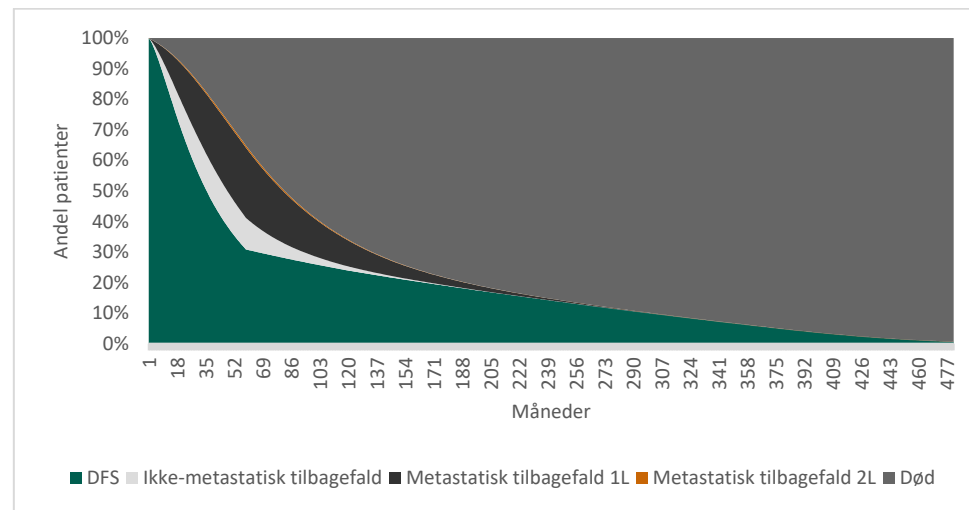
Tabel 4-4. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne og behandling, Scenarie 2, ikke-diskonteret

Behandling	Adjuverende behandlingsvarighed [måneders]	DF [måneders]	Ikke-metastatisk [måneders]	Metastatisk 1. linje [måneders]	Metastatisk 2. linje [måneders]
Alectinib	21,7	177	8	26	2
Kemoterapi	3,8	135	10	28	1

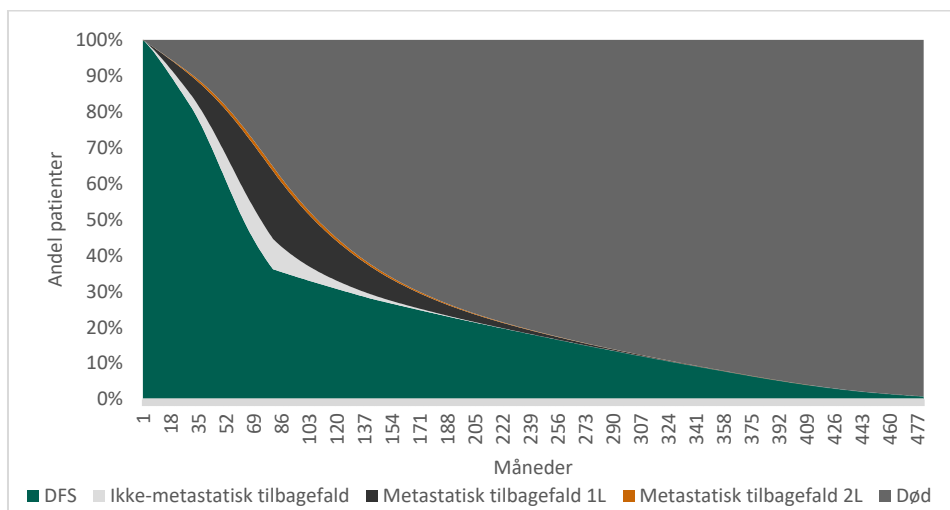
Note: Sygdomsfri (DF).



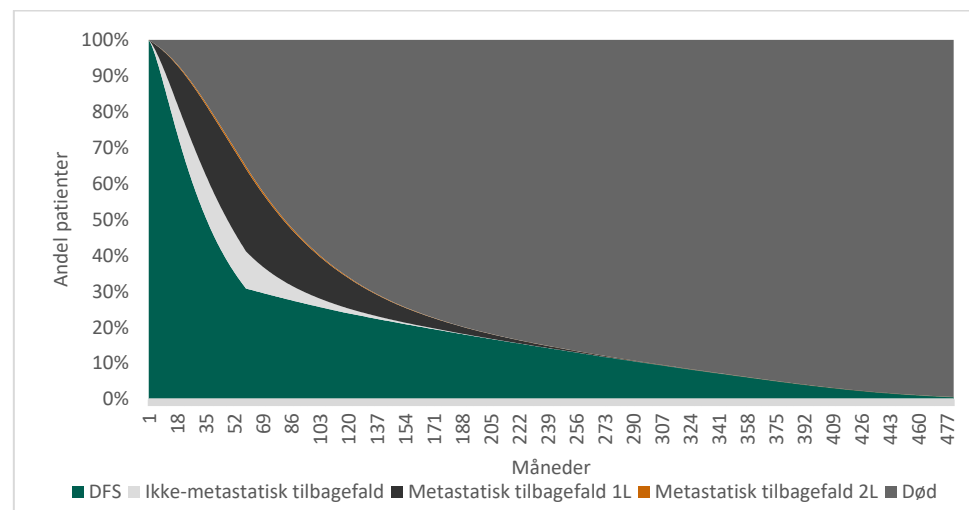
Figur 4-5. Markov Trace for alectinib i scenarie 1



Figur 4-6. Markov Trace for kemoterapi i scenarie 1



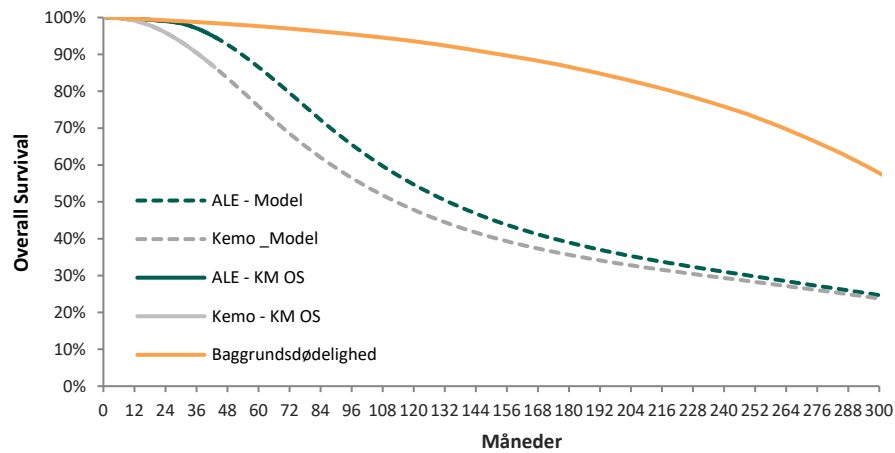
Figur 4-7. Markov Trace for alectinib i scenarie 2



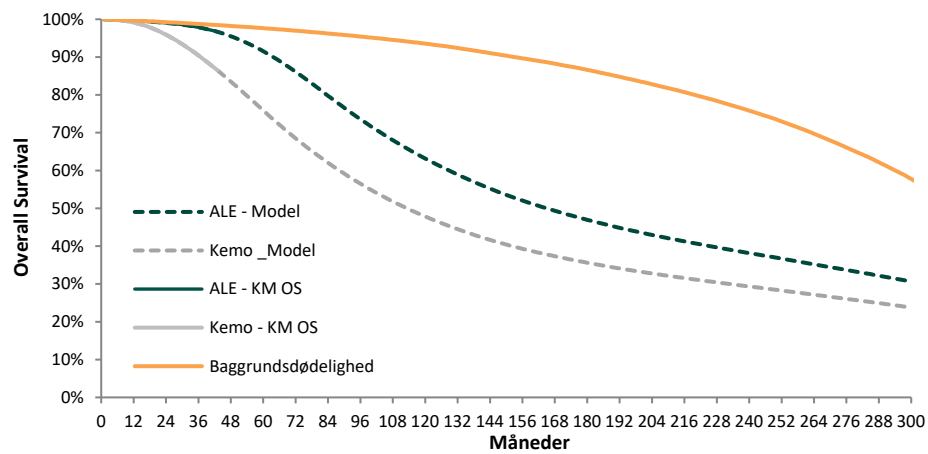
Figur 4-8. Markov Trace for kemoterapi i scenarie 2



Af Figur 4-9 og Figur 4-10 fremgår den samlede overlevelse modelleret på tværs af helbredsstadier i hhv. scenarie 1 og 2.



Figur 4-9. Samlet overlevelse modelleret på tværs af helbredsstadier, scenarie 1, korrigeret for kurering



Figur 4-10. Samlet overlevelse modelleret på tværs af helbredsstadier, scenarie 2, korrigeret for kurering

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.



4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af alectinib og kemoterapi i ALINA-studiet, se afsnit 2.2.2 og 2.2.3. Alectinib er en tabletbehandling og kemoterapi gives som intravenøs behandling.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelpild forbundet med administration af alectinib og kemoterapi, hvormed der antages perfekt deling af hætteglas (kemoterapi).

Ansøger anvender det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,77 m² til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med kemoterapi. Ansøger har på baggrund af ALINA-studiet antaget en relativ dosisintensitet på 100 % for alectinib og kemoterapi.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger for alle lægemidler med undtagelse af vinorelbin, som gives peroralt i dansk klinisk praksis fremfor intravenøst. Doseringen af vinorelbin (peroralt) er jf. lægemidlets produktresumé 60 mg på dag 1 og 8 i første serie, herefter 80 mg [39].

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 4-5.

Tabel 4-5. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Alectinib	150 mg	224	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	
		45 ml	■	
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	
		100 ml	■	
Vinorelbin	30 mg	1 stk	■	
	80 mg	1 stk	■	

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til lægemidler administreret intravenøst på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.311 DKK (DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Ansøger har tilføjet en enhedsomkostning pr. lægemiddel, der indgår i en kombinationsbehandling.



Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet justerer antagelserne vedr. administrationsomkostninger, så der kun medregnes én enhedsomkostning pr. behandling, fx cisplatin + pemetrexed og ikke pr. lægemiddel, der indgår i en behandling.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning samt undersøges med CT-scanninger, EKG og blodprøvetagninger. Se frekvenser og enhedsomkostninger i Tabel 4-6.

Ansøger antager, at patienter ikke bliver monitoreret, hvis de antages kureret.

DRG-takster 2024 og Takstkortet 2024 anvendes til at estimere omkostningerne.

Tabel 4-6. Antagelser vedr. monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
3-dimensionel konformal strålebehandling	Hver 7. uge	32,520.00	DRG 2024: 27MP02, Strålebehandling, kompleks, 3-4 fraktioner
CT-scanning	Hver 3. måned de første 24 måneder. Hver 6. måned i år 3 og 4. Herefter én scanning hvert 5. år.	2,585.00	DRG 2024: 30PR06, CT-scanning, kompliceret
Konsultation	Ifm. hver CT-scanning	2111	DRG 2024: 16MA98, MDC16 1-dagsgruppe, pat. 0-6 år

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

4.3.4 Testomkostninger

Ansøger inkluderer ikke omkostninger til ALK-testning, da ansøger antager at *next generation sequencing* (NGS) allerede er standard i dansk klinisk praksis.

Medicinerådets vurdering af testomkostninger

Medicinerådet bemærker, at NGS (ALK-test) ikke er en standard procedure for patienter med lokal/lokalavanceret NSCLC i alle landets regioner, og derfor vil en anbefaling af alectinib kræve implementering af NGS som en standard procedure. Medicinerådet laver ingen ændringer eller følsomhedsanalyser baseret på ovenstående, men bemærker, at det kan være en udfordring i de regioner, hvor NGS ikke er en standard procedure



Prisen på NGS estimeres til 4.718 baseret på DRG-taksten 31PR02, Genetisk risikovurdering og rådgivning med udredning.

4.3.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis alectinib og kemoterapi. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra ALINA med incidens 10 %, se Bilag 6.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Jf. afsnit 2.4 er alectinib overordnet en veltolereret behandling, som sjældent fører til hospitalsindlæggelse. Medicinerådet har ikke vurderet de anvendte enhedsomkostninger forbundet med håndteringen af uønskede hændelser, da de vurderes at have mindre betydning for analysens resultat relativt til usikkerheden forbundet med det umodne DFS og OS-data fra ALINA-studiet. Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

4.3.6 Efterfølgende behandlinger

Ved sygdomstilbagefald tilbydes patienter en efterfølgende behandlingslinje, og ansøger antager, at 80 % af patienterne i hvert helbredsstadie modtager efterfølgende behandling baseret på ALINA. For begge behandlingsarme antager ansøger at 100 % af de patienter, der modtager efterfølgende behandling, får kemoradioterapi i stadiet for ikke-metastatiske tilbagefald. 100 % får brigatinib i stadiet for metastatiske tilbagefald 1L og 100 % får alectinib i stadiet for metastatiske tilbagefald 2L.

Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer, hvilket svarer til 75 mg/m² cisplatin i kombination med 500 mg/m² pemetrexed hver 3. uge i 4 serier, 1200 mg alectinib dagligt (8 tabletter af 150 mg) og 180 mg brigatinib dagligt (1 tablet af 180 mg).

Behandlingsvarigheden af de efterfølgende behandlinger baserer ansøger på de samme referencer, der er anvendt til at estimere bevægelserne i efterfølgende stadier, for de respektive lægemidler, se afsnit 4.2.1.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, at alle patienter, der oplever sygdomstilbagefald, vil modtage efterfølgende behandling, da der er tale om en forholdsvis ung patientpopulation af ikke-rygere med få komorbiditeter samt at TKI-behandlingerne er veltolereret. Andel der modtager efterfølgende behandling justeres derfor fra 80 % til 100 %.

Medicinerådet justerer fordeling for den efterfølgende behandling i metastatisk tilbagefald 1L således at 100 % af patienterne i alectinibarmen, der får tilbagefald inden for 24 mdr. får behandling med lorlatinib mens 100 % af patienter, der får tilbagefald efter 24 mdr., får alectinib. 100 % af patienter i komparatorarmen får alectinib. I metastatisk tilbagefald 2L får 100 % af patienterne der fik lorlatinib i 1L, cisplatin + pemetrexed mens 100 % af patienterne, der fik alectinib i 1L får lorlatinib i 2L.



Medicinrådet anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer, hvilket for lorlatinib svarer til 100 mg pr dag (4 tabletter af 25 mg) og for cisplatin i kombination med 500 mg/m² pemetrexed hver 3. uge.

Medicinrådet har ikke vurderet behandlingsvarigheden af de efterfølgende behandlinger, da de er baseret på de samme studier, som bevægelserne i de senere stadier i den sundhedsøkonomiske model, som Medicinrådet ligeledes ikke har vurderet, se afsnit 4.2.1. For at undersøge betydningen af behandlingsvarigheden for analysens resultat har Medicinrådet dog lavet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden af de efterfølgende behandlinger i metastatisk tilbagefald 1L justeres med +/- 10 %.

En oversigt over antagelser vedr. efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets scenarier er præsenteret i Tabel 4-7.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 4-8.

Tabel 4-7. Antagelser vedr. efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets scenarier

Efterfølgende behandling	Alectinibarm	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Kemoterapiarm	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Ikke-metastatisk tilbagefald				
	100 % kemoradioterapi	Ikke relevant	100 % kemoradioterapi	Ikke relevant
Metastatisk tilbagefald 1L				
Tilbagefald < 24 mdr.	100 % lorlatinib	Scenarie 1: 6,9 mdr. Scenarie 2: 5,8 mdr.	100 % alectinib	Scenarie 1: 27 mdr. Scenarie 2: 27,7 mdr.
Tilbagefald > 24 mdr.	100 % alectinib	Scenarie 1: 24,4 mdr. Scenarie 2: 20 mdr.		
Metastatisk tilbagefald 2L				
Tilbagefald < 24 mdr.	100 % cisplatin + pemetrexed	Scenarie 1: 1,7 mdr. Scenarie 2: 1,5 mdr.	100 % lorlatinib	Scenarie 1: 0,8 mdr. Scenarie 2: 0,8 mdr.



Efterfølgende behandling	Alectinibarm	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Kemoterapiarm	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
Tilbagefald > 24 mdr.	100 % lorlatinib	Scenarie 1: 0,7 mdr. Scenarie 2: 0,6 mdr.		

Tabel 4-8. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Alectinib	150 mg	224 stk.	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	
	1 mg/ml	100 ml	■	
Lorlatinib	100 mg	30 stk.	■	
Pemetrexed	25 mg/ml	4 ml	■	
	25 mg/ml	20 ml	■	

4.3.7 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 180 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, se Tabel 4-9.



Tabel 4-9. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Aftagende effekt af alectinib (waning)	Ikke antaget	Anvendt som en funktion for at genere scenarier, der vurderes klinisk plausible på baggrund af det observerede data i ALINA-studiet Scenarie 1: Effekt ophører ved behandlingsophør (24 mdr.) Scenarie 2: Effekt aftager fra 30 mdr. og ophører helt ved 5 år.	4.2.1.1
Ændringer, der gælder begge scenarier			
Komparator behandling	Platinbaseret kemoterapi bestående af cisplatin i kombination med enten vinorelbin, gemcitabin eller pemetrexed	Cisplatin eller carboplatin i kombination med vinorelbin	2.2
Fordelingen af typen af DFS-hændelser	Forskellige mellem de to arme	Ens på tværs af arme	4.2.1.1
Kurering i alectinib-armen	År 5: 95 % År 10: 100%	År 6,8: 95 % År 11,8: 100%	4.2.1.1
Administration af vinorelbin	i.v.	Peroralt 60 mg, dag 1 og 8 i 1-serie, herefter 80 mg.	4.3.1
Administrationsomkostninger	Pr. lægemiddel, der indgår i en behandling	Pr. behandling	4.3.2
Andel patienter i hvert helbredsstadie, der modtager efterfølgende behandling	80 %	100 %	4.3.6
Efterfølgende behandling (interventionsarmen)			
Metastatisk tilbagefald < 24 mdr. 1L	100 % brigatinib	100 % lorlatinib	4.3.6
Metastatisk tilbagefald > 24 mdr. 1L	100 % brigatinib	100 % alectinib	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Efterfølgende behandling (komparatorarmen)			
Metastatisk tilbagefald 1L	100 % brigatinib	100 % alectinib	
Efterfølgende behandling (interventionsarmen)			
Metastatisk tilbagefald < 24 mdr. 2L	100 % alectinib	100 % carboplatin + pemetrexed	
Metastatisk tilbagefald > 24 mdr. 2L	100 % alectinib	100 % lorlatinib	
Efterfølgende behandling (komparatorarmen)			
Metastatisk tilbagefald 2L	100 % alectinib	100 % lorlatinib	

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets scenarie 1

I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,80 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 702.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 874.000 DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets scenarie 1 er præsenteret i Tabel 4-10.

**Tabel 4-10. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal**

	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	0	5.026	-5.026
Monitoreringsomkostninger	78.359	70.568	7.791
Bivirkningsomkostninger	4.084	3.128	956
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	9.326	8.145	1.180
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,94	10,08	0,87
Totale QALY	8,77	7,97	0,80

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 810.719 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 874.517 DKK
	Beregnet med SAIP: ■

4.5.2 Resultat af Medicinrådets scenarie 2

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 1,79 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. ■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■ DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 574.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 320.000 DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets scenarie 2 er præsenteret i Tabel 4-11.

Tabel 4-11. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	0	5.026	-5.026
Monitoreringsomkostninger	3.665	3.128	537
Bivirkningsomkostninger	73.738	70.568	3.170



	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	9.218	8.145	1.073
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	12,1	10,1	2,01
Totale QALY	9,8	8,0	1,79

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 284.953 DKK
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 319.921 DKK
	Beregnet med SAIP: ■

4.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 4-12. De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at resultatet er særligt følsomt overfor antagelsen om kurering. Ved udskydelse af kureringstidspunktet ift. de to scenarier med 2 år i begge arme, falder ICER'en. Det skyldes, at waning-effekten har reduceret effektforskellen mellem alectinib og kemoterapi inden kureringsantagelsen indtræder. Resultatet i de to scenarier er mest følsomt for, at kureringstidspunktet indtræder samtidigt (ved år 5) i alectinibarmen og kemoterapiarmen, hvor behandlingseffekten af alectinib endnu ikke er ophørt helt. Den store usikkerhed forbundet med kureringstidspunktet skyldes primært de umodne data fra ALINA-studiet, hvor det ikke er muligt at vurdere, om adjuverende alectinib alene udskyder tiden til tilbagefald eller forhindrer dem. Det er derfor ikke til at sige, om kureringstidspunktet i alectinibarmen ligger ved 5 år, ligesom i kemoterapiarmen, eller senere.

Resultatet er robust overfor ændringer i nytteværdierne samt ændringer i behandlingsvarigheden af de efterfølgende behandlinger i metastatisk tilbagefald 1L.



Tabel 4-12. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1 og 2

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 1			0,80	■	■
Kureringstidspunkt	Alectinib: 95 % i år 8,8 100 % i år 13,8 Kemoterapi: 95 % i år 7 100 % i år 12	4.2.1.1	1,50	■	■
Kureringstidspunkt	Alectinib: 95 % i år 5 100 % i år 10 Kemoterapi: 95 % i år 5 100 % i år 10	4.2.1.1	1,53	■	■
Nytteværdier i DF-stadiet	0,88	3.2	0,75	■	■
Nytteværdier i efterfølgende helbredsstadier	+ 10%	3.2	0,81	■	■
Nytteværdier i efterfølgende helbredsstadier	- 10%	3.2	0,79	■	■
Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	+ 10 %	4.3.6	0,80	■	■
Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	- 10%	4.3.6	0,80	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultat af scenarie 2			1,79	■	■
Kureringstidspunkt	Alectinib: 95 % i år 8,8 100 % i år 13,8 Kemoterapi: 95 % i år 7 100 % i år 12	4.2.1.1	1,85	■	■
Kureringstidspunkt	Alectinib: 95 % i år 5 100 % i år 10 Kemoterapi: 95 % i år 5 100 % i år 10	4.2.1.1	2,83	■	■
Nytteværdier i DF-stadiet	0,88	3.2	1,71	■	■
Nytteværdier i efterfølgende helbredsstadier	+ 10%	3.2	1,77	■	■
Nytteværdier i efterfølgende helbredsstadier	- 10%	3.2	1,82	■	■
Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	+ 10 %	4.3.6	1,79	■	■
Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	- 10%	4.3.6	1,79	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har ikke inkluderet alle relevante parametre i den probabilistiske følsomhedsanalyse (PSA), herunder behandlingsvarighed for de efterfølgende behandlinger, kureringstidspunkt, waning-effekt, nytteværdier etc. Medicinrådet har efterspurgt at ansøger inkluderede alle relevante parametre, men ansøger har ikke ønsket at imødekomme dette. Disse parametre vurderes at være kritiske for den samlede parameterusikkerhed, og Medicinrådet har derfor ikke udført PSA'en.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

På baggrund af incidensraten for ALK-positiv NSCLC beskrevet i afsnit 1.2 estimerer ansøger, at ca. 8 patienter vil kandidere til adjuverende behandling med alectinib. Ansøger antager en konstant incidens rate over den 5-årige tidshorisont og forventer et markedsoptag på 100 % hvis alectinib bliver anbefalet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 8 patienter pr. år forventes at være kandidater til adjuverende behandling med alectinib til den pågældende indikation.

Tabel 5-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Alectinib	8	8	8	8	8
Kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Alectinib	0	0	0	0	0
Kemoterapi	8	8	8	8	8

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af alectinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 i scenarie 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 i scenarie 2. Resultatet af scenarie 1 og 2 er præsenteret i hhv. Tabel 5-2 og Tabel 5-3.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 4,8 mio. DKK i år 5 i scenarie 1 og ca. 3,3 mio. DKK i år 5 i scenarie 2.



Tabel 5-2. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, scenarie 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 5-3. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, scenarie 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2022. 2023; Tilgængelig fra: <https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2023/06/Årsrapport-2022-DLCR-offentlig.pdf>
2. Uldbjerg EM, Ringgaard L, Andersen KK, Frederiksen LE, Jovanovic A, Meldgaard P. Diagnostic Workup, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes in Early-Stage IB – IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in Denmark. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21).
3. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang M-K, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor–Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* [internet]. 2021;4(11):e2131892. Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785908>
4. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2005;352(25):2589–97. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043623>
5. Hansen KH, Johansen JS, Urbanska EM, Meldgaard P, Hjorth-Hansen P, Kristiansen C, et al. Clinical outcomes of ALK + non-small cell lung cancer in Denmark. *Acta Oncol (Madr)* [internet]. 2023;62(12):1775–83. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2023.2263153>
6. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
7. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer – Kirurgisk behandling. Version 3.0. 2023;(december). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf
8. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. Version 3.0. 2024;(juli). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kurativ_bh_lokal_avan_ikke_v.3.0_admgodk_030724.pdf
9. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Version 3.0. 2024;(juli). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_adj_behandling_non_smacellet_lungecancer_v.3.0_admgodk_020724.pdf
10. Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2024;390(14):1265–76. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2310532>
11. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (2017-2021) [internet]. 2023. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
12. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
13. European Medicines Agency (EMA). Alectinib produktresumé. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_da.pdf



14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/alectinib-alecensa-alk-positiv-non-smacellet-lungekraeft-forstelinjebehandling>
15. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2015; Tilgængelig fra: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>
16. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Medicinrådet [internet]. 2023;0–78. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/emplgcu4/medicinraadets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>
17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. osimertinib til adjuverende behandling af EGFR-muteret ikke-småcellet lungekræft. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-adjuverende-behandling-af-ikke-smacellet-lungekraeft>
18. Dansk Lungecancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Version 4.0 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg-_pall_beh_ikke_smacel_lungecancer_v4.0_admgodk_301122.pdf
19. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
20. European Medicines Agency (EMA). EPAR - adjuverende alectinib. 2024; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
21. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(8):1056–64. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420397969>
22. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2002;346(2):92–8. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011954>
23. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U, Fr Brunsvig P, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* [internet]. 2007;97(3):283–9. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/6603869>
24. Meldgaard P. EP03.01-015 Disease-Free Survival and Clinical Characteristics in Early-Stage NSCLC Patients From a Danish Cohort. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(9):S243–4. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422007511>
25. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* [internet]. 2013;14(7):619–26. Tilgængelig



- fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451370158X>
26. Chen R-L, Sun L-L, Cao Y, Chen H-R, Zhou J-X, Gu C-Y, et al. Adjuvant EGFR-TKIs for Patients With Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients. *Front Oncol* [internet]. 2021;11. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.629394/full>
 27. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* [internet]. 2015;88(1):108–11. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500215000811>
 28. Zou Z, Xing P, Hao X, Wang Y, Song X, Shan L, et al. Intracranial efficacy of alectinib in ALK-positive NSCLC patients with CNS metastases—a multicenter retrospective study. *BMC Med* [internet]. 2022;20(1):12. Tilgængelig fra: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-021-02207-x>
 29. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(11):2214–22. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419318848>
 30. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *J Thorac Oncol* [internet]. 2013;8(8):997–1003. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415334390>
 31. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health* [internet]. 2023;51(2):241–9. Tilgængelig fra: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/14034948211058060>
 32. Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, et al. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer* [internet]. 2017;18(6):e441–8. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525730417301407>
 33. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martz C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer* [internet]. 2016;102:108–17. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500216305189>
 34. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol* [internet]. 2019;14(7):1233–43. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086419302102>
 35. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med* [internet]. 2023;11(4):354–66. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260022004374>
 36. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* [internet]. 2021;16(12):2091–



108. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086421023984>
37. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* [internet]. 2023;34:S1295–6. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423041959>
38. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(6):1409–16. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419349014>
39. European medicines council (EMA). Vinorelbin produktresumé. Tilgængelig fra:
https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/common_SPCs/Vinorelbine_medac_soft_capsules-spc-common.pdf
40. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [internet]. 2001;33(5):337–43. Tilgængelig fra:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Forperson

Lotte Holm Land
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab
for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region
Syddanmark)

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Irina Lodina
Afdelingslæge

Region Sjælland

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Arnsfang Pedersen
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Niels Christensen
Afdelingslæge, klinisk lektor

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson)
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Kasper Simonsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



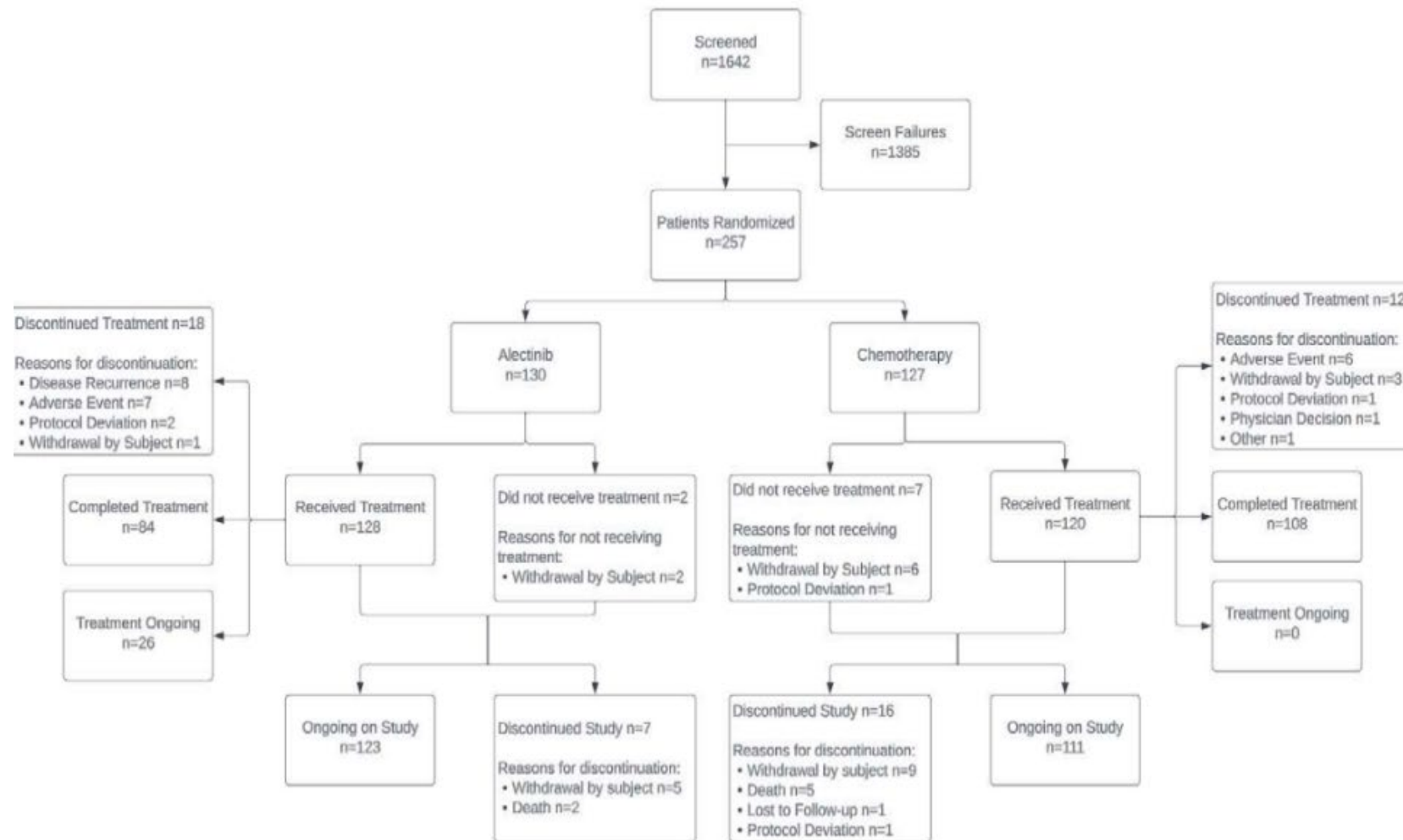
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Patientdisposition i ALINA-studiet ved data-cut-off 26. juni 2023 [20]





10. Bilag 2

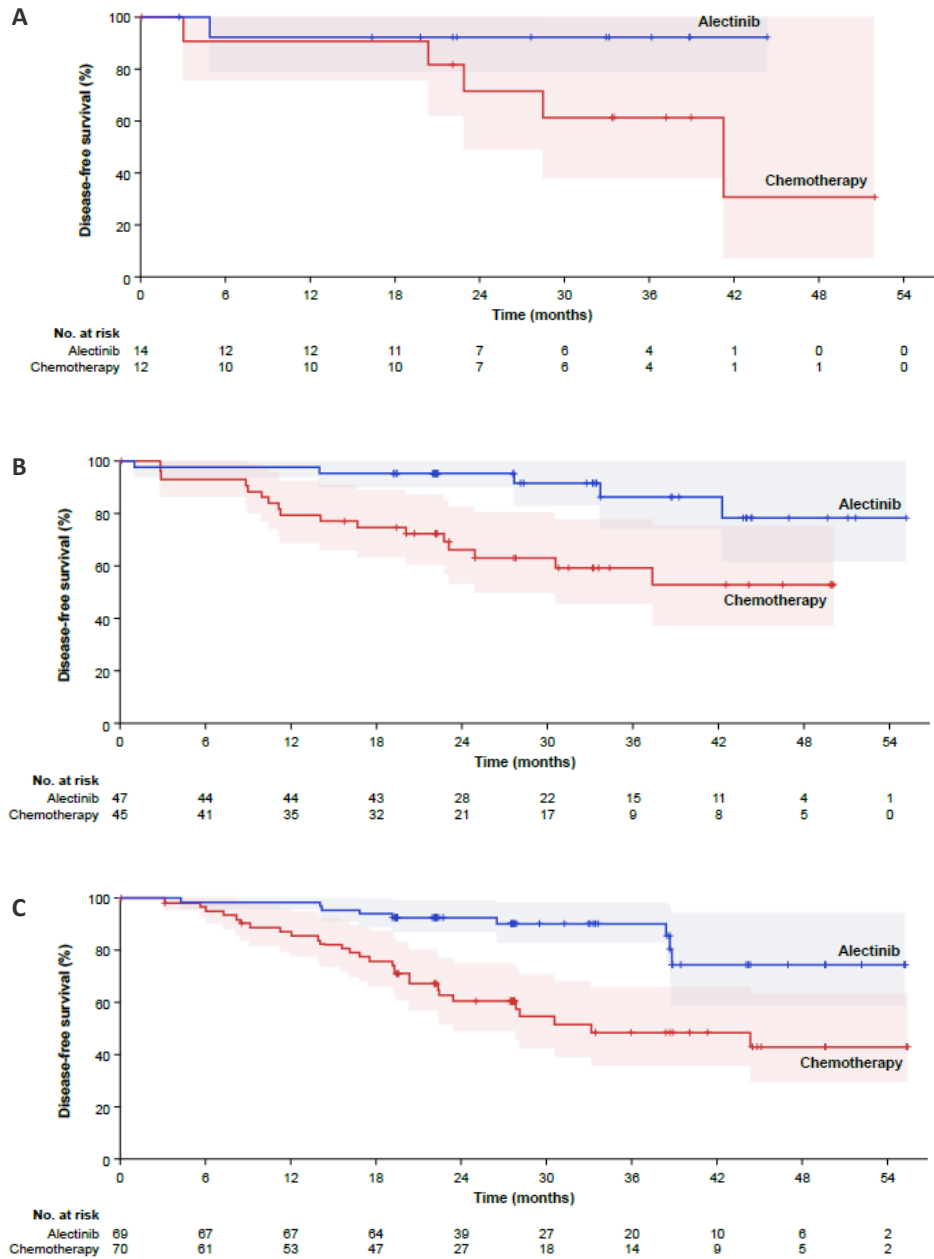
10.1 DFS-subgrubeanalyse fra ALINA [20]

Baseline Risk Factors	Total n	Alectinib (N=130)		Chemotherapy (N=127)		Median Events(Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI	Alectinib better	Chemotherapy better
		n	Events	n	Events					
All Patients	257	130	15	127	50	41.3	0.24 (0.14, 0.43)			
Age										
< 65	196	103	11	93	32	44.4	0.26 (0.13, 0.52)			
>= 65	61	27	4	34	18	23.1	0.24 (0.08, 0.71)			
Sex										
Male	123	55	7	68	28	33.1	0.26 (0.11, 0.60)			
Female	134	75	8	59	22	41.3	0.22 (0.10, 0.50)			
Race (eCRF)										
ASIAN	143	72	9	71	22	NE	0.36 (0.17, 0.79)			
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1	1	0	NE	NE	NE	NE			
UNKNOWN	6	2	0	NE	4	23.5	<0.01 (0.00, NE)			
WHITE	107	55	6	52	26	28.5	0.17 (0.07, 0.41)			
Race (IxRS)										
Asian	143	72	9	71	22	NE	0.36 (0.17, 0.79)			
Non-Asian	114	58	6	56	28	28.5	0.16 (0.06, 0.38)			
Ethnicity										
HISPANIC OR LATINO	1	1	0	NE	NE	NE	NE			
NOT HISPANIC OR LATINO	249	127	14	122	48	44.4	0.24 (0.13, 0.43)			
NOT REPORTED	4	2	1	NE	2	5.7	<0.01 (0.00, NE)			
UNKNOWN	3			3	1	NE	NE			
ECOG performance status at baseline										
0	137	72	7	65	25	NE	0.20 (0.09, 0.46)			
1	120	58	8	62	25	37.4	0.31 (0.14, 0.69)			
Tobacco use history										
Never	154	84	10	70	27	44.4	0.27 (0.13, 0.55)			
Current	8	5	0	3	0	NE	NE			
Previous	95	41	5	54	23	33.1	0.22 (0.08, 0.57)			
Stage per AJCC 7th edition (eCRF)										
Stage IB	26	17	1	9	3	41.3	0.28 (0.03, 2.81)			
Stage IIA	80	38	4	42	15	NE	0.24 (0.08, 0.73)			
Stage IIB	10	5	1	5	3	10.4	0.23 (0.02, 2.24)			
Stage IIIA	141	70	9	71	29	33.1	0.24 (0.11, 0.51)			
Stage (IxRS)										
Stage IB	26	14	1	12	5	41.3	0.21 (0.02, 1.84)			
Stage II	92	47	5	45	17	NE	0.24 (0.09, 0.65)			
Stage IIIA	139	69	9	70	28	33.1	0.25 (0.12, 0.53)			
Regional lymph node stage										
N0	39	21	2	18	9	37.4	0.19 (0.04, 0.88)			
N1	88	45	6	43	14	NE	0.34 (0.13, 0.89)			
N2	130	64	7	66	27	33.1	0.21 (0.09, 0.47)			

1/10 3/10 1 3 10



10.2 KM-plot for DFS hos patienter med stadium IB, II eller IIIA-sygdom



Figur 10-1. KM-plot for DFS hos patienter med A) stadium IB-sygdom, B) stadium II-sygdom og C) stadium IIIA-sygdom [10]



Stadium	Alectinib	Kemoterapi	Forskel
IB	n = 14	n = 12	
2 års DFS-rate (95 % CI)	92,3 % (77,8; 100)	71,6 % (44,2; 98,9)	20,7 %-point
3 års DFS-rate (95 % CI)	92,3 % (77,8; 100)	61,4 % (31,5; 91,3)	30,9 %-point
HR* (95 % CI)			0,21 (0,02; 1,84)
II	n = 47	n = 45	
2 års DFS-rate (95 % CI)	95,6 % (89,5; 100)	66,3 % (51,7; 81,0)%	29,3 %-point
3 års DFS-rate (95 % CI)	86,3 % (72,8; 99,9)	59,5 % (43,5; 75,4)	26,8 %-point
HR* (95 % CI)			0,24 (0,09; 0,65)
IIIA	n = 69	n = 70	
2 års DFS-rate (95 % CI)	92,7 % (86,4; 98,9)	60,7 % (47,9; 73,5)%	32,0 %-point
3 års DFS-rate (95 % CI)	90,3 % (82,7; 97,9)	48,6 % (33,8; 63,4)	41,7 %-point
HR* (95 % CI)			0,25 (0,12; 0,53)

*Ustratificeret analyse



11. Bilag 3

11.1 Oversigt over efterfølgende behandling [10]

Andel patienter med tilbagefald, n (%)	Alectinib (n = 15)	Kemoterapi (n = 49)
Andel patienter, der har modtaget behandling ved tilbagefald, n (%)		
Systemisk behandling	13 (86,7)	43 (87,8)
ALK TKI	7 (46,7)	37 (75,5)
Alectinib	4 (26,7)	29 (59,2)
Brigatinib	4 (26,7)	4 (8,2)
Crizotinib	0	4 (8,2)
Lorlatinib	0	2 (4,1)
Ceritinib	0	1 (2,0)
Kemoterapi	6 (40,0)	2 (4,1)
Anden onkologisk behandling	1 (6,7)	1 (2,0)
Immunterapi	1 (6,7)	1 (2,0)
Stråleterapi	5 (33,3)	9 (18,4)
Kirurgi	1 (6,7)	3 (6,1)



12. Bilag 4

12.1 Beskrivelse af SF-36 og EQ-5D-5L livskvalitetsværktøjerne

SF-36 er et spørgeskema, som bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner (subdomæner): fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Derudover kan to sammenfattede scores også opgøres: fysisk komponent summary (*physical component summary* (PCS)) og mental komponent summary (*mental component summary* (MCS)). Scoren måles på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [40]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.2 for yderligere beskrivelse vedr. vægtningen.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.



12.2 Overblik over EQ-5D og SF-36 besvarelser

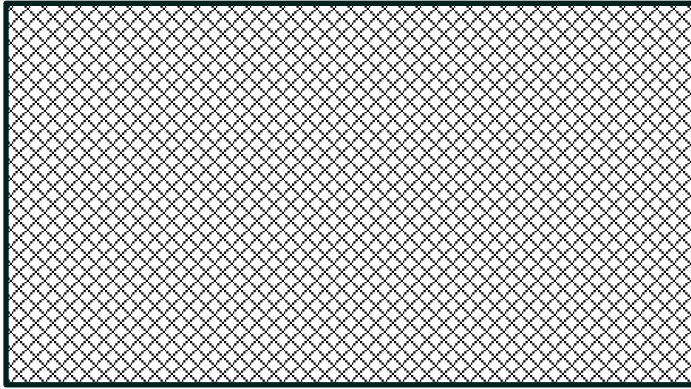
Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (<i>numbers at risk</i>) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
-------------	--	---	--	--

	Alectinib					
		SF-36	EQ-5D		SF-36	EQ-5D
Baseline	■	■	■	■	■	■
Uge 3	■	■	■	■	■	■
Uge 6	■	■	■	■	■	■
Uge 12	■	■	■	■	■	■
Uge 24	■	■	■	■	■	■
Uge 36	■	■	■	■	■	■
Uge 48	■	■	■	■	■	■
Uge 60	■	■	■	■	■	■
Uge 72	■	■	■	■	■	■
Uge 84	■	■	■	■	■	■
Uge 96	■	■	■	■	■	■
Safety follow-up	■	■	■	■	■	■
	Kemoterapi					
Baseline	■	■	■	■	■	■
Uge 3	■	■	■	■	■	■
Uge 6	■	■	■	■	■	■
Uge 9	■	■	■	■	■	■
Uge 12	■	■	■	■	■	■
Safety follow-up	■	■	■	■	■	■

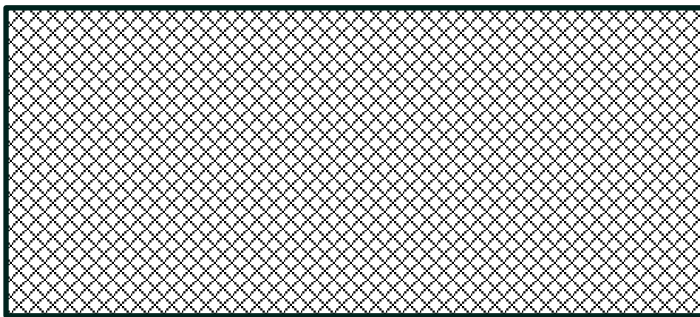


13. Bilag 5

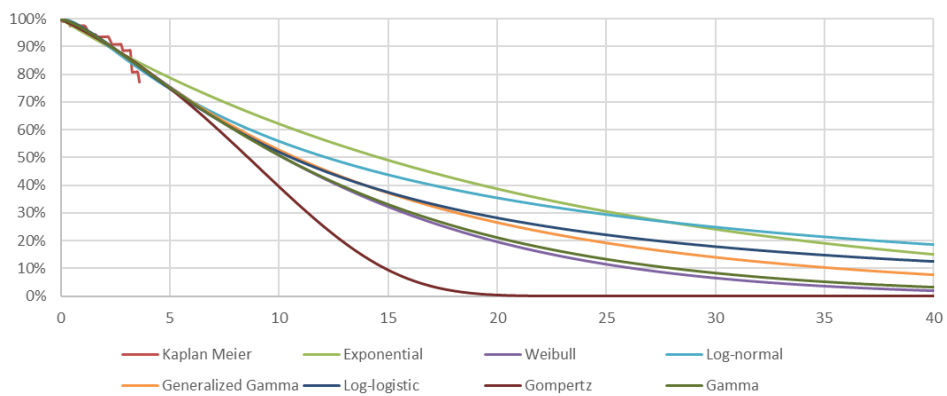
13.1 DFS-kurver for alectinib og kemoterapi



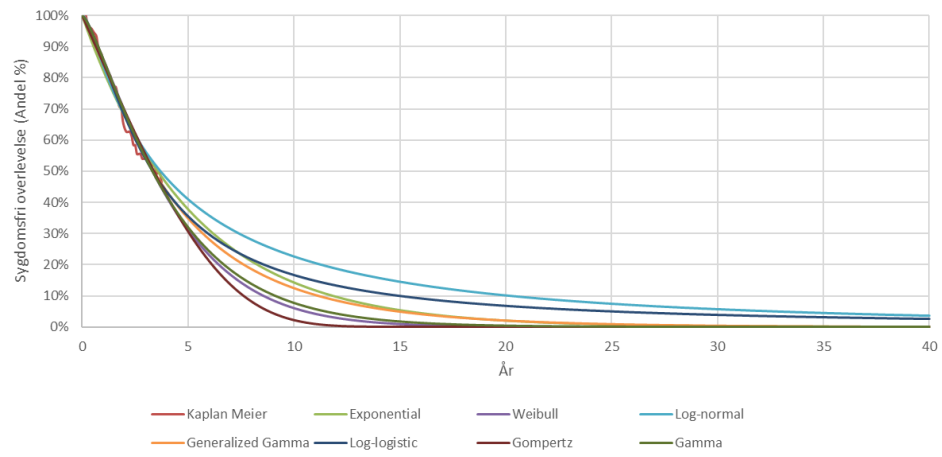
Figur 13-1. Log-kumulativ hazard plot – investigator-assessed DFS



Figur 13-2. Schoenfeld residual - Investigator-assessed DFS



Figur 13-3. Ansøgers ekstrapolering DFS fra alectinibarmen uden justering for kurering



Figur 13-4. Ansøgers ekstrapolering DFS fra kemoterapiarmen uden justering for kurering



14. Bilag 6

Table 1. Uønskede hændelser af grad ≥ 3 anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Adverse events	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
	Frequency used in economic model for intervention	Frequency used in economic model for comparator
Adverse event, n (%)		
Investigations	13 (10.2%)	14 (11.7%)
Neutrophil count decreased	0 (0%)	12 (10.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	8 (6.2%)	1 (0.8%)
White blood cell count decreased	0 (0%)	4 (3.3%)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.6%)	0 (0%)
Blood bilirubin increased	2 (1.6%)	0 (0%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.8%)	0 (0%)
Blood creatinine increased	1 (0.8%)	0 (0%)
Liver function test increased	1 (0.8%)	0 (0%)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0%)	12 (10.0%)
Neutropenia	0 (0%)	10 (8.3%)
Anaemia	0 (0%)	1 (0.8%)
Febrile neutropenia	0 (0%)	1 (0.8%)
Leukopenia	0 (0%)	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	4 (3.1%)	9 (7.5%)
Nausea	0 (0%)	5 (4.2%)
Constipation	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Diarrhoea	1 (0.8%)	0 (0%)



Adverse events	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Vomiting	0 (0%)	2 (1.7%)
Abdominal pain	0 (0%)	1 (0.8%)
Epigastric discomfort	0 (0%)	1 (0.8%)
Regurgitation	0 (0%)	1 (0.8%)
Stomatitis	1 (0.8%)	0 (0%)
Infections and infestations	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Appendicitis	1 (0.8%)	0 (0%)
Urinary tract infection	0 (0%)	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.8%)	5 (4.2%)
Asthenia	0	3 (2.5%)
Fatigue	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Hypertriglyceridaemia	1 (0.8%)	0
Decreased appetite	0	1 (0.8%)
Type 2 diabetes mellitus	0	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Cough	1 (0.8%)	0
Pneumonitis	1 (0.8%)	0
Pulmonary embolism	0	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.6%)	0 (0%)
Rash	1 (0.8%)	0 (0%)
Rash maculo-papular	1 (0.8%)	0 (0%)



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Abdominal pain	2111	16MA98
Abdominal pain upper	2111	16MA98
Acute kidney injury	2111	16MA98
Alanine aminotransferase increased	31847	07MA14
Amylase increased	2111	16MA98
Anaemia	4218	16PR02
Angina pectoris	2111	16MA98
Aphasia	2111	16MA98
Appendicitis	54961	06MP17
Arthralgia	2111	16MA98
Aspartate aminotransferase increased	31847	07MA14
Asthenia	2111	16MA98
Atrial flutter	2111	16MA98
Back pain	2111	16MA98
Biliary tract infection	2111	16MA98
Blood alkaline phosphate increased	2111	16MA98
Blood bilirubin increased	2111	16MA98
Blood CPK	2111	16MA98
Blood creatine increased	2111	16MA98
Blood creatine phosphokinase increased	5103	23MA03
Blood lactate dehydrogenase increased	2111	16MA98
Bronchitis	2111	16MA98



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Cerebrovascular accident	2111	16MA98
Chest pain	2111	16MA98
Chronic kidney disease	2111	16MA98
Cognitive disorder	2111	16MA98
Cognitive effects	2111	16MA98
Confusional state	2111	16MA98
Constipation	2111	16MA98
Cough	2111	16MA98
Creatinine renal clearance decreased	2111	16MA98
C-reactive protein increased	2111	16MA98
Decreased appetite	2111	16MA98
Deep vein thrombosis	2111	16MA98
Dehydration	2111	16MA98
Depression	2111	16MA98
Depressed level of consciousness	2111	16MA98
Diarrhoea	2111	16MA98
Dysphagia	2111	16MA98
Dyspnea	2111	16MA98
Electrocardiogram Qt prolonged	2111	16MA98
Electrocardiogram T-wave inversion	2111	16MA98
Embolism	6661	01SP01
Epigastric discomfort	2111	16MA98



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Epilepsy	2111	16MA98
Faecaloma	2111	16MA98
Fatigue	3308	01PR02
Febrile neutropenia	45583	04MA07
Gamma-glutamyltransferase increased	2111	16MA98
Gastrointestinal obstruction	2111	16MA98
Gastrointestinal perforation	2111	16MA98
General physical health deterioration	2111	16MA98
Glutamyltransferase increased	2111	16MA98
Headache	2111	16MA98
Hepatic enzyme increased	2111	16MA98
Hyperbilirubinaemia	2111	16MA98
Hypercholesterolaemia	2111	16MA98
Hyperglycaemia	2111	16MA98
Hyperlipidaemia	2111	16MA98
Hypertension	2111	16MA98
Hypertensive crisis	2111	16MA98
Hypertriglyceridaemia	2111	16MA98
Hypokalemia	2111	16MA98
Hyponatremia	2111	16MA98
Hypophosphatemia	2111	16MA98
Hypoxia	2111	16MA98
Interstitial lung disease	2111	16MA98



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Jaundice	2111	16MA98
Lenticular opacities	2111	16MA98
Leukopenia	2111	16MA98
Lipase increased	2111	16MA98
Liver function test increased	1947	07MA98
Loss of consciousness	2111	16MA98
Lower respiratory tract infection	2111	16MA98
Lung infection	2111	16MA98
Lung infiltration	2111	16MA98
Lymphocyte count decreased	2111	16MA98
Lymphoedema	1818	40PR01
Malaise	2111	16MA98
Mobility decreased	2111	16MA98
Mood effects	2111	16MA98
Muscular weakness	2111	16MA98
Myalgia	2026	08MA15
Myocardial ischemia	2111	16MA98
Nausea	8171	03MA02
Neoplasm progression	2111	16MA98
Neutropenia	45583	04MA07
Neutrophil count decreased	2111	16MA98
Non-cardiac chest pain	2111	16MA98
Oedema	2111	16MA98
Pain	2111	16MA98



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Pain in extremity	2111	16MA98
Pathological fracture	2111	16MA98
Pericardial effusion	2111	16MA98
Pericarditis	2111	16MA98
Peripheral neuropathy	30685	01MA04
Petit mal epilepsy	2111	16MA98
Pleural effusion	2111	16MA98
Pneumonia	2111	16MA98
Pneumonitis	43907	04MA13
Pneumothorax	2111	16MA98
Pulmonary embolism	2026	08MA15
Pyrexia	2111	16MA98
Rash	2111	16MA98
Rash maculo-papular	2111	16MA98
Regurgitation	2111	16MA98
Respiratory distress	2111	16MA98
Respiratory failure	2111	16MA98
Respiratory tract infection	2111	16MA98
Stomatitis	2111	16MA98
Syncope	2111	16MA98
Transaminases increased	2111	16MA98
Tumour flare	2111	16MA98
Typhoid fever	2111	16MA98
Type 2 diabetes mellitus	37913	10MA03



Uønskede hændelser ≥ 3 grad	Enhedsomkostninger [DKK]	Reference
Urinary bladder rupture	2111	16MA98
Urinary tract infection	30859	11MA07
Vision disorder	2111	16MA98
Vomiting	2111	16MA98
Weight decreased	2111	16MA98
Weight increased	2111	16MA98
White blood cell count decreased	2111	16MA98

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk