

Medicinrådets vurdering vedrørende entrectinib til behandling af uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. februar 2021
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	103318
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	7
3.1	Ikke-småcellet lungekræft	7
3.2	Entrectinib.....	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode	9
5.	Resultater	10
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	10
5.1.1	Litteratur	10
5.1.2	Databehandling og analyse.....	14
5.1.3	Evidensens kvalitet	16
5.1.4	Effektestimater og kategorier	16
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	23
6.	Andre overvejelser	24
7.	Relation til behandlingsvejledning	25
8.	Referencer	26
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	28
10.	Versionslog	30

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at data ikke er tilstrækkelige til at den samlede værdi af entrectinib kan kategoriseres sammenlignet med crizotinib til ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft. Vurderingen er baseret på en narrativ sammenligning af mindre single-arm-studier. For overlevelse er observationstiden for kort til at vurdere om der er forskelle. For sygdomsprogression i centralnervesystemet og livskvalitet er data for mangelfulde til at gennemføre en sammenligning. Progressionsfri overlevelse fremgår af alle studier, men på grund af forskelle i opfølgningstid og patientpopulationer, er det ikke muligt at drage konklusioner om en eventuel klinisk relevant forskel mellem entrectinib og crizotinib.

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler er forskellige, men at det eksisterende datagrundlag og den foreliggende kliniske erfaring ikke tillader en vurdering af, om den ene bivirkningsprofil er mere fordelagtig for patienterne end den anden.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

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

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

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



2. Begreber og forkortelser

ALK:	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystem (<i>Central nerveous system</i>)
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FISH:	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>)
NTRK:	<i>Neurotrophin receptor tyrosin kinase</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate (<i>Overall response rate</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PS:	Performancestatus
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
ROS1:	<i>ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase</i>



- RWD:** Real World Data
- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- TKI:** Tyrosin kinase inhibitor
- TNM:** System til at klassificere tumorer (*Tumor, Node, Metastasis*)



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af entrectinib til uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche. Medicinrådet modtog ansøgningen den 9. september 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har entrectinib sammenlignet med crizotinib som førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft?

3.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. Ikke-småcellet lungekræft inddeles i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer, og ca. 75 % har ikke-planocellulære tumorer. Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer. 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's (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data er relateret til TNM-version 7[4], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [5]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.

I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens ca. 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelsesraten for patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [6]. Der er altså tale om en sygdom med en dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnostetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Behandlingsmålet for patienter med uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og livsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC kan få forskellige typer behandling afhængig af tumorkarakteristika. Hvis en undersøgelse viser mutationer, som en behandling kan målrettes mod, vil en såkaldt targeteret behandling være første valg. I dansk klinisk praksis drejer det sig på nuværende tidspunkt om aktiverende epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutationer og anaplastisk lymfom kinase (ALK)-



translokationer [7]. Targeteret behandling er aktuelt kun relevant for patienter med uhelbredelig NSCLC og ikke for patienter med NSCLC i tidligere stadier.

En tredje genetisk ændring, som er fundet hos nogle patienter med lungekræft, er translokationer, som involverer genet ROS proto-onkogene 1 receptor tyrosin kinase (ROS1). Hvis en tumor har en kromosomal translokation, som involverer ROS1 (ROS1-rearrangement), kaldes den ROS1-positiv. Den terminologi bruger vi i vurdering af entrectinib. ROS1-rearrangementer giver ophav til fusionproteiner, som aktiverer signaleringskaskader involveret i udvikling og spredning af kræft. ROS1-rearrangementer er sjældne i lungekræft og ses i omkring 0,9-2 % af alle undersøgte tilfælde af NSCLC [8]. Patienter med ROS1-rearrangement ligner patienter med ALK-translokation ved at være yngre end gennemsnitlige patienter med lungekræft, og der er flere ikke-rygere. Med de targeterede behandlinger forventes ROS1-positive patienter ligesom patienter med ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation at have en bedre prognose end patienter uden mutationer.

Rearrangementer i ROS1-genet kan detekteres ved hjælp af forskellige teknikker, enten *fluorescence in situ hybridization* (FISH), immunhistokemi eller gensekventering. I de danske regioner benyttes forskellige teknikker, men opgørelser for test for ROS1-rearrangement indgår endnu ikke i Dansk Lunge Cancer Gruppens årsrapporter. Det gør estimatet af antal patienter usikkert og betyder, at man ikke kan kontrollere, om test for ROS1-rearrangement er fuldt implementeret. Fagudvalget understreger, at alle patienter med ikke-planocellulær NSCLC i Danmark bør testes for ROS1-rearrangement.

Undersøgelsen er en forudsætning for, at relevante patienter kan tilbydes targeteret behandling.

Medicinerådet har endnu ikke anbefalet nye lægemidler til ROS1-positive patienter, og indikationen indgik ikke i Medicinerådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC [7].

Fagudvalget vurderer, at antallet af ROS1-positive patienter med uhelbredelig NSCLC i Danmark er ca. 10 om året. Dette tal er ikke fremkommet gennem udregninger, men er fagudvalgets bedste skøn ud fra det antal ROS1-positive patienter, de har mødt i dansk klinisk praksis.

3.2 Entrectinib

Entrectinib er en tyrosin kinase hæmmer (TKI), der virker gennem hæmning af neurotrophin receptor tyrosin kinaser (NTRK), ALK og ROS1. Molekylerne ALK og ROS1 spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ROS1 reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation [9]. På den måde mindsker entrectinib tumors vækst og spredning.

Entrectinib har følgende indikation til NSCLC hos *European Medicines Agency* (EMA): *Entrectinib er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med ROS1-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), der ikke tidligere er behandlet med ROS1-hæmmere.*

Der er desuden givet markedsføringstilladelse til en tumoragnostisk indikation, nemlig 'sidstelinjebehandling' af patienter med solide tumorer med NTRK-fusion.



Denne indikation behandles sideløbende i Medicinrådet af fagudvalget vedr. tværgående kræftlægemidler.

Entrectinib administreres oralt. Standarddosis er 600 mg én gang dagligt. Entrectinib findes som kapsler på 100 og 200 mg. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

Entrectinib fik betinget markedsføringstilladelse af Europa-Kommissionen d. 31. juli 2020. Ansøger er forpligtet til at indlevere data fra et randomiseret studie af patienter med CNS-metastaser senest i 2027.

3.3 Nuværende behandling

For patienter med uhelbredelig NSCLC med en genetisk ændring, hvortil der er en målrettet (targeteret) behandling, vil den targeterede behandling være førstevalg for hovedparten af patienterne i nuværende dansk klinisk praksis. Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC beskriver behandlingen af patienter med ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation [7]. Hverken Medicinrådet eller RADS har taget stilling til en targeteret standardbehandling i Danmark for patienter med uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC. I Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC har fagudvalget anført, at "For patienter, som aldrig har røget, kan sjældnere markører (eksempelvis ROS proto-onkogen 1) i nogle tilfælde selekttere patienter til targeteret behandling med en tyrosinkinasehæmmer." I nuværende dansk klinisk praksis er behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC, som er ROS1-positive, dermed baseret på en individuel klinisk vurdering.

Nogle TKI'er med effekt på ALK-translokationer kan også have effekt på ROS1-positive tumorer. ALK-TKI'en crizotinib har som det hidtil eneste lægemiddel EMA-indikation til uhelbredelig ROS1-positiv NSCLC. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af patienter, der er diagnosticeret som ROS1-positive i dansk klinisk praksis, behandles med crizotinib. Derfor kan crizotinib betragtes som dansk standardbehandling og blev valgt som komparator i protokollen.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende entrectinib til uhelbredelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft [10] beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt syv fuldtekstartikler og et abstract. Heraf beskriver én artikel tre fase 1-2-studier af entrectinib, fem artikler beskriver fem single-arm kliniske studier af crizotinib, og én artikel og et abstract beskriver sammenlignende analyser af entrectinib og crizotinib.

Fagudvalget vælger at se bort fra abstractet, der indeholder en sammenlignende analyse af kliniske data for entrectinib og real world data (RWD) for crizotinib, da det ikke bidrager yderligere til evidensen fra de inkluderede artikler.

Desuden har fagudvalget valgt at se bort fra et crizotinib-studie [11] (OX-ONC-studiet), der udelukkende inkluderer østasiatiske patienter. Fagudvalget vurderer, at patientpopulationen kunne adskille sig fra en dansk patientpopulation, og studiet bidrager ikke med yderligere information end de inkluderede artikler.

Tabel 1 viser de kliniske studier, der indgår i Medicinrådets vurdering af entrectinib til ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft.

Tabel 1. Oversigt over studier

Reference	Titel	Studiedesign	Intervention	Indgår direkte i datagrundlag for denne vurdering
Drilon et al. [12]	Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials	Integreret analyse af tre fase 1-2-studier med forskellige patientpopulationer (basket trial)	Entrectinib	Ja, for alle effektmål
Profile 1001 [13]	Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001	Single-arm-studie	Crizotinib	Ja, for alle effektmål undtagen CNS-progression og uønskede hændelser grad 3-4

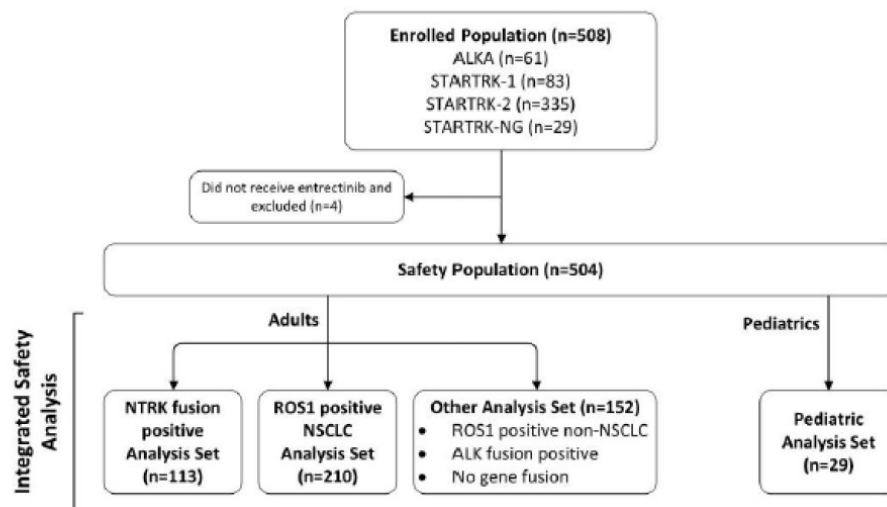


Reference	Titel	Studiedesign	Intervention	Indgår direkte i datagrundlag for denne vurdering
AcSé trial [14]	Crizotinib in c-MET or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial;	Single-arm-studie	Crizotinib	Ja, for alle effektmål undtagen CNS-progression og uønskede hændelser grad 3-4
EUCROSS [15]	Safety and Efficacy of Crizotinib in patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial;	Single-arm-studie	Crizotinib	Ja, for PFS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser
METROS [16]	Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial;	Single-arm-studie	Crizotinib	Ja, for PFS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

De inkluderede studier beskrives nedenfor, og tabel 2 viser en oversigt over studiekarakteristika.

Entrectinib:

Entrectinib er undersøgt til forskellige indikationer i de fire kliniske studier ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 og STARTRK-NG. Ansøger har indleveret en integreret analyse af de fire studier, der sammen udgør en såkaldt "basket trial". Designet ses på figur 1 nedenfor (fra ansøgers endelige ansøgning).



ALK; anaplastic lymphoma kinase; NSCLC; non-small cell lung cancer; NTRK; Neurotrophic tyrosine receptor kinase; ROS1; ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase.

Figur 1. Entrectinibs studiedesign (fra ansøgers endelige ansøgning). Tallene for ROS1-positive patienter stemmer ikke overens med analysernes tal (der indgår færre patienter i de datasæt, som indgår).

Den integrerede analyse udgør datagrundlaget for ROS1-positive NSCLC-patienter og er at betragte som et single-arm-studie. I den publicerede artikel for entrectinib indgår 53 ROS1-positive NSCLC-patienter [12]. I EMAs EPAR indgår et større datasæt med 94 ROS1-positive NSCLC-patienter fra 2017 (median opfølgning 20,3 måneder), der senere blev udvidet til at rumme 161 patienter (median opfølgning 15,8 måneder) [17]. Fagudvalget har bedt om data med længst mulig opfølgningstid, men da ansøger i sin endelige ansøgning har rapporteret data fra begge sæt, vil fagudvalget for hvert enkelt effektmål benytte det mest relevante (eksempelvis den største patientpopulation for ORR og længst opfølgningstid for OS). Fagudvalget benytter ikke data fra den publicerede artikel [12] i sin vurdering, men udelukkende fra EMAs EPAR, da der her er data med længst opfølgningstid.

Det primære endepunkt i entrectinibs kliniske studieprogram var objektiv responsrate (ORR), mens sekundære endepunkter, som er relevante for Medicinrådets vurdering, var PFS, OS, intrakranielt respons og uønskede hændelser.

For sikkerhedseffektmål er der i ansøgers endelige ansøgning taget udgangspunkt i den samlede studiepopulation på 504 patienter eller den samlede ROS1-positive NSCLC-population på 210 patienter (se figur 1). I den samlede patientpopulation indgår også pædiatriske patienter og patienter med andre typer kræft end lungekræft.

Crizotinib:

Profile 1000 1er et single-arm-studie af crizotinib, som inkluderede 53 patienter med ROS1-positiv NSCLC [13]. I en artikel publiceret i 2019 er der en median opfølgningstid på 62,6 måneder [13]. I artiklen er ORR, OS, PFS og uønskede hændelser beskrevet.



AcSé er et single-arm-studie af crizotinib, som inkluderede 37 patienter med ROS1-positiv NSCLC [14], og en artikel blev publiceret i 2019 [14]. Det primære endepunkt var ORR, og sekundære endepunkter relevante for Medicinrådets vurdering var PFS og OS.

EUCROSS er et single-arm-studie af crizotinib, som inkluderede 34 patienter med ROS1-positiv NSCLC, men kun 30 indgik i analyse af effekt [15]. I en artikel publiceret i 2019 er der data med en median opfølgningstid på 20,6 måneder [15]. Studiets primære endepunkt var ORR, og sekundære endepunkter relevante for Medicinrådets vurdering var PFS, OS, sikkerhed og livskvalitet.

METROS er et single-arm-studie af crizotinib, som inkluderede 26 patienter med ROS1-positiv NSCLC [16]. Et af inklusionskriterierne i studiet var, at patienterne havde fået mindst en kemoterapilinje. I en artikel publiceret i 2019 var der data med en median opfølgningstid på 21 måneder [16]. Det primære endepunkt i studiet var ORR, og sekundære endepunkter relevante for Medicinrådets vurdering var PFS, OS og sikkerhed.

Tabel 2. Studiekarakteristika

	Integreret analyse	Profile 1001	AcSé	EUCROSS	METROS
Studiedesign	Del af basket trial, kan opfattes som single-arm-studie af entrectinib	Single-arm-studie	Single-arm-studie	Single-arm-studie	Single-arm-studie
Data	I EMAs EPAR er der data for 161 patienter med 15,8 måneders opfølgning og 94 patienter med 20,3 måneders opfølgning	I en artikel fra 2019 er der data for 53 patienter med 62,6 måneders opfølgning	I en artikel fra 2019 er der data for 37 patienter	I en artikel fra 2019 er der data for 30 patienter med 20,6 måneders opfølgning	I en artikel fra 2019 er der data for 26 patienter med 21 måneders opfølgning
Lægemiddel	Entrectinib	Crizotinib	Crizotinib	Crizotinib	Crizotinib

Af tabel 3 fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål.



Tabel 3. Baselinekarakteristika

Studie	Behandling	N	Median- alder (range)	Kvinder n (%)	Antal patienter i PS2 (%)	Antal patienter med CNS- metastaser (%)	Antal patienter, som ikke tidligere har fået systemisk behandling (%)
Integreret analyse	Entrectinib	94	53 (33-86)	60 (63,8)	11 (11,7)	40 (42,6)	34 (36,2)
		161	54 (20-86)	104 (64,5)	16 (9,9)	53 (32,9)	60 (37)
PROFILE 1001	Crizotinib	53	55 (25-81)	30 (57)	1 (2)	Ikke tilgængeligt	7 (13)
AcSé	Crizotinib	37	62 (33-81)	26 (70,3)	9 (24,3)	23 (18,1)	Ikke tilgængeligt
EUCROSS	Crizotinib	30	56 (33-84)	19 (56)	2 (6)	8 (21)	7 (21)
METROS	Crizotinib	26	68 (28-62)	16 (62)	1 (4)	6 (23)	0

PS: Performance status, CNS: Centralnervesystem.

Studiernes sammenlignelighed på tværs og i forhold til tilsvarende dansk population

Fagudvalget vurderer, at det generelt er vanskeligt at sammenligne resultater fra single-arm-studier med forskellig opfølgningstid og forskellige patientpopulationer. Fagudvalget bemærker, at der er flere patienter i studiet af entrectinib, som ikke tidligere har fået systemiske behandlinger, hvilket kan medføre, at effekten af entrectinib overestimeres i forhold til effekten af komparator. I studiet af entrectinib var antallet af patienter med centralnervesystem (CNS)-metastaser ved studiets begyndelse angivet. Dette var ikke tilfældet i det største studie af crizotinib (PROFILE 1001), men i de andre studier af crizotinib var der færre patienter med CNS-metastaser end i studiet af entrectinib. Dette kan medføre, at effekten af crizotinib overestimeres, da patienter med CNS-metastaser har en dårligere prognose. Desuden vanskeliggør det vurderingen af effektmålet "CNS-progression".

Fagudvalget gør opmærksom på, at ROS1-mutationer er sjældne, og at man ikke kan forvente store studier med ensartede populationer eller direkte sammenligninger. Baseret på fagudvalgets begrænsede kliniske erfaring med ROS1-positive patienter har fagudvalget ikke anledning til at tro, at studiepopulationerne er væsentlig forskellige fra de danske ROS1-positive patienter.

5.1.2 Databehandling og analyse

Vurderingen er baseret på en narrativ analyse. Medicinrådet understreger, at en narrativ analyse er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte analyse.

I den endelige ansøgning er medtaget en publiceret matching adjusted indirect comparison (MAIC)-analyse [18]. Det er en statistisk metode, der bruges til indirekte sammenligninger af to kliniske studier – også i tilfælde, hvor der ikke er en fælles



komparator (en såkaldt *unanchored* analyse). Denne analyse kan benyttes til at sammenligne to single-arm-studier, som er datagrundlaget i dette tilfælde. Grundet heterogenitet mellem single-arm-studier skal der i en MAIC-analyse være individuelle patientdata tilgængelige for én, men ikke nødvendigvis begge grupper af patienter, der sammenlignes, så det er muligt at isolere og estimere den relative effekt mellem crizotinib og entrectinib. I den publicerede MAIC-analyse sammenlignes data fra studiet af entrectinib med data fra PROFILE 1001 af crizotinib. Der er individuelle patientdata tilgængelige for entrectinib og ikke crizotinib. Da antallet af patienter med CNS-metastaser ved studiets start ikke var kendt for PROFILE 1001, antages tre forskellige værdier, og resultaterne angives for de tre scenarier. Datagrundlaget for MAIC-analysen er altså mindre end datagrundlaget for den narrative analyse, da der kun indgår ét studie for crizotinib i MAIC-analysen sammenlignet med fire crizotinib-studier i den narrative analyse. Fagudvalget vurderer, at MAIC-analysen har et mindre datagrundlag og ikke bidrager med information, som kan ændre konklusionen baseret på den narrative analyse. Medicinrådet understreger desuden, at i sådan en MAIC-analyse er det væsentligt at kunne vurdere, om der er taget højde for alle prognostiske og effektmodificerende faktorer (faktorer, der påvirker effektestimaterne), når der matches, da der ellers kan indføres bias i resultaterne. På baggrund af ovenstående er MAIC-analysens resultater ikke angivet for de enkelte effektmål i den sundhedsvidenskabelige vurdering. MAIC-analysens resultater benyttes i den sundhedsøkonomiske model, hvor kvantitative input er nødvendige, men er naturligvis forbundet med væsentlig usikkerhed.

Vurdering af datagrundlag

Datagrundlaget tillader ikke, at lægemidlet bliver placeret i en specifik kategori vedrørende lægemidlets samlede værdi, jf. Medicinrådets metoder, men fagudvalget vil vurdere lægemidlet ud fra de nævnte studier i en narrativ analyse.

Fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget, der vanskeliggør sammenligning af data:

- Datagrundlaget består af en række mindre single-arm-studier med forskellig opfølgningstid og forskelle i patientpopulationer.
- For studiet af entrectinib og flere af studierne af crizotinib er data ikke modne til at vurdere det kritiske effektmål OS.
- For det kritiske effektmål *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* er data for entrectinib rapporteret for den samlede studiepopulation, der også inkluderer patienter med andre kræftsygdomme end ikke-småcellet lungekræft.
- Generelt er der stor usikkerhed på effektmål relateret til sikkerhed, da rapporteringen af uønskede hændelser og behandlingsophør varierer mellem studierne, og opfølgningstiden er forskellig.
- For effektmålet *CNS-progression* er der kun sparsom information om antal patienter med CNS-metastaser ved studiernes begyndelse for studierne af crizotinib.
- For effektmålet *livskvalitet* er der kun rapporteret sparsomme data for mindre patientgrupper behandlet med entrectinib og crizotinib.



5.1.3 Evidensens kvalitet

Der er tale om en narrativ analyse uden kvantitative sammenligninger på baggrund af ukontrollerede studier. Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for non-komparative studier. Der er derfor hverken udarbejdet en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil.

Risk of Bias

Hverken Cochranes RoB 2.0-værktøj eller deres tilsvarende værktøj for non-randomiserede studier (ROBINS-I) er egnede til at vurdere risk of bias for studier med non-komparative design.

GRADE

Da alle studier er non-komparative, har det hverken været muligt at lave direkte eller indirekte sammenligninger, og der er ingen komparative, relative effektestimater at basere vurderingerne på.

Samlet vurderer Medicinrådet, at evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Datagrundlaget tillader ikke, at effekten af entrectinib kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Derfor sammenligner Medicinrådet entrectinib og crizotinib i en narrativ analyse. Nedenfor ses effektestimater, som indgår i den narrative analyse.



Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Entrectinib	Crizotinib	Aggregeret værdi for effektmålet
Overlevelse	Median overlevelse (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	Ingen modne data	Data af varierende modenhed – 17,2 - 51,4 måneder	Kan ikke kategoriseres
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (MKRF: 5 %)	Kritisk	Data for samlet patientpopulation (inkl. patienter med andre typer kræft behandlet i andre linjer) 9,1 %	Fra 0,8 % til 8,6 % i kliniske studier	Kan ikke kategoriseres
Tid til CNS-progression	Median (MKRF: 3 mdr.)	Vigtig	24,8 måneder	Ingen data	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse	Median (MKRF: 3 mdr.)	Vigtig	15,7 måneder	5,5 måneder - 22 måneder	Kan ikke kategoriseres
Uønskede hændelser	Andel patienter, der oplever en grad 3-4 uønsket hændelse (5 %) Suppleres med narrativ gennemgang	Vigtig	Data for samlet patientpopulation (inkl. patienter med andre typer kræft behandlet i andre linjer) 61,1 %	52,8 %	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQC30 (10 point)	Vigtig	Ingen data	Ingen data	Kan ikke kategoriseres



Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af entrectinib sammenlignet med crizotinib til førstelinjebehandling af patienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft **ikke kan kategoriseres**.

På baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring formoder fagudvalget, at der ikke er klinisk relevante forskelle på crizotinib og entrectinib på de undersøgte effektmål.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav



Overlevelse (kritisk effektmål)

Da der er tale om uhelbredelig sygdom, vurderes forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor er OS et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, og i denne sammenhæng har fagudvalget vurderet median OS som det mest relevante effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel er 3 måneder.

For entrectinib eksisterer der data med en median opfølgningstid på 20,3 måneder for 94 patienter (15,8 måneder for 161 patienter) [17]. På dette tidspunkt var ca. en fjerdedel af patienterne i studiet døde. Dermed er median overlevelse ikke nået for entrectinib.

For crizotinib er data for median overlevelse ikke modne i alle studierne, da den øvre grænse for konfidensintervallet ikke er nået i fire ud af fem studier. De rapporterede medianværdier varierer mellem 17,2 måneder og 51,4 måneder [13–16]. Studierne har forskellige patientpopulationer og opfølgningstid. Derfor er det heller ikke muligt at angive et estimat for median overlevelse på crizotinib.

Fagudvalget vurderer, at forskelle mellem crizotinib og entrectinib på effektmålet ikke kan vurderes grundet manglende data. Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet ”overlevelse” kan **ikke kategoriseres**.

Fagudvalget bemærker som perspektivering, at de tilgængelige effektestimater indikerer, at overlevelsen for både entrectinib og crizotinib hos ROS1-positive NSCLC-patienter er væsentlig længere, end hvad der forventes for patienter med uhelbredelig ikke-planocellulær lungekræft *uden* targeterbare mutationer. Behandling af denne patientgruppe er undersøgt i KEYNOTE-189-studiet, og her var median overlevelse ca. 11 måneder for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi og ca. 22 måneder for patienter behandlet med pembrolizumab kombineret med platinbaseret kemoterapi [19]. De resultater bekræfter, at den tilgang, der benyttes i dansk klinisk praksis (beskrevet under ”nuværende behandling”) med først at behandle relevante patienter med targeterede lægemidler, er hensigtsmæssig.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk effektmål)

Fagudvalget finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er kritisk for patienterne. For targeterede behandlinger forventes der ikke at være effekt efter ophør med behandlingen (som der kan være for *checkpoint inhibitor*-immunterapi), og patienterne kan risikere hurtig forværring af sygdommen, hvis behandlingen stoppes (*flare up*). Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

For entrectinib er der rapporteret data i den integrerede analyse for behandlingsophør grundet uønskede hændelser for den samlede patientpopulation (dvs. 504 patienter, som enten har NTRK-fusion eller ROS1-positiv NSCLC). I alt 46 patienter (9,1 %) havde en uønsket hændelse, som førte til behandlingsophør [17]. Produktresuméet for entrectinib rapporterer, at 9 % af de ROS1-positive patienter ophørte behandling pga. uønskede hændelser (datasæt med 134 patienter fra maj 2018) [20]. Fagudvalget vurderer, at data fra den samlede patientpopulation svarer til data fra den ROS1-positive population.



For crizotinib er der rapporteret værdier, som varierer mellem 0,8 % og 8,6 % i de kliniske studier [13–16], mens produktresuméet for crizotinib rapporterer, at 18 % (samlet population af patienter med ALK-positiv og ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft) af patienterne ophørte med behandling pga. uønskede hændelser [21]. Studierne for entrectinib og crizotinib har forskellige patientpopulationer, forskellig rapportering af behandlingsophør og varierende opfølgningstid.

Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet ”behandlingsophør grundet uønskede hændelser” **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem entrectinib og crizotinib hvad angår effektmålet.

CNS-progression (kritisk effektmål)

Patienter med ROS1-positiv NSCLC har ofte spredning til hjernen [8], hvilket medfører betydelig morbiditet. Derfor anser fagudvalget udvikling af sygdom i centralnervesystemet, CNS-progression, som et vigtigt effektmål.

Effektmålet omfatter både CNS-progression (forværring af eksisterende sygdom) hos patienter med hjernemetastaser på inklusionstidspunktet og patienter, der får hjernemetastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel, når CNS-progression opgøres som et *time-to-event*-effektmål, hvilket foretrækkes.

For entrectinib var der i datasættet med 94 patienter 34 patienter med CNS-metastaser ved baseline. Den mediane tid til CNS-progression i det samlede datasæt var 24,8 måneder (16,1 måneder – NR) [17].

Generel PFS var markant kortere for patienter med CNS-metastaser ved baseline i forhold til patienter uden (9,9 måneder i forhold til 21,1 måneder) [17]. Disse data besvarer ikke som sådan det kliniske spørgsmål, men viser, at CNS-metastaser er en dårlig prognostisk faktor hos patienter, som behandles med entrectinib.

For crizotinib er der ikke information om CNS-metastaser ved baseline i PROFILE 1001 eller AcSé [13,14]. I EUCROSS var der 6 patienter med CNS-metastaser ved baseline, og deres generelle PFS var markant kortere end de patienter, der ikke havde CNS-metastaser (9,4 måneder versus 20 måneder) [15]. I METROS er der ikke rapporteret om endepunkter for de 6 patienter med CNS-metastaser ved baseline [16].

Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet ”CNS-progression” **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem entrectinib og crizotinib hvad angår effektmålet.

Fagudvalget har klinisk erfaring med crizotinib til behandling af patienter med NSCLC med ALK-translokation og har oplevet, at effekten af crizotinib på CNS-progression er begrænset. Progression i CNS ses som første hændelse hos et stort antal patienter med targeterbar NSCLC. På det foreliggende datagrundlag finder fagudvalget det dog ikke dokumenteret, at entrectinib har en bedre effekt på CNS-progression end crizotinib. Fagudvalget gør opmærksom på, at EMA har udbedt sig opfølgende studier af entrectinib



til patienter med CNS-metastaser. Resultaterne kan måske give anledning til, at konklusionen på dette effektmål skal revurderes.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt effektmål)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen progredierer. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [22] eller dødsfald.

For entrectinib var median PFS 16,8 måneder (95 % CI, 12,0 - 21,4) for de 94 patienter (datasæt med længst opfølgningstid på 20,3 måneder) og 15,7 måneder (95 % CI, 11,0 - 21,1) for de 161 patienter (datasæt med opfølgningstid på 15 måneder) [17]. I begge tilfælde er PFS målt af en uafhængig komité.

For crizotinib varierer PFS i høj grad mellem de forskellige studier med værdier mellem 5,5 måneder og 22 måneder [13–16]. PFS er enten målt lokalt, af investigator eller af en uafhængig komité. Fagudvalget vurderer, at størrelsen på PFS for crizotinib varierer grundet især forskellige studiepopulationer og opfølgningstid i studierne, mens vurdering af effektmålet har mindre betydning.

Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet PFS **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem entrectinib og crizotinib hvad angår effektmålet.

Uønskede hændelser (vigtigt effektmål)

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [23]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønskede i protokollen data på nedenstående måleenheder.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [23]. Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønskede at foretage en gennemgang af uønskede hændelser, der opstår ved behandling med entrectinib og crizotinib for at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet.

Uønskede hændelser grad 3-4 (vigtigt effektmål)

Fagudvalget er opmærksom på, at datagrundlaget for uønskede hændelser for entrectinib er baseret på et datasæt, hvor der indgår patienter med andre sygdomme end ikke-småcellet lungekræft, mens patienterne i studierne af crizotinib alle havde ikke-



småcellet lungekræft. Derudover er der forskel mellem studierne i forhold til, hvordan uønskede hændelser blev opgjort. Det vanskeliggør tolkningen af kvantitative data.

Ansøger har indleveret data, som viser, at i alt 61,1 % af patienterne (sikkerhedspopulationen, n=504) behandlet med entrectinib havde en grad ≥ 3 uønsket hændelse [17]. I EMAs EPAR for crizotinib er der rapporteret, at det var tilfældet for 52,8 % af patienterne behandlet med crizotinib for ROS1-positiv eller ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft [24]. I EMAs EPAR foreligger der også tal for voksne patienter, hvor børn er frasorteret. Her oplevede 292 ud af 475 (61,5 %) af de voksne en grad 3-4 uønsket hændelse.

Grundet usikkerhed angående datagrundlag vurderer fagudvalget ikke, at der er dokumenteret en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler vedrørende antal patienter med grad 3-4 uønskede hændelser.

Fagudvalget vægter i højere grad den kvalitative vurdering af de to lægemidlers bivirkningsprofiler.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

For entrectinib er der rapporteret neurologiske bivirkninger, både centrale (forvirring, dårlig hukommelse og hallucinationer) og perifere (neuropati). 5 % af patienterne i sikkerhedspopulationen oplevede at besvime, og 2,2 % havde hallucinationer. Uden en kontrolgruppe kan man ikke med sikkerhed vide, om de centrale neurologiske bivirkninger skyldes CNS-metastaser eller en virkning af entrectinib.

Desuden er der i studierne af entrectinib rapporteret hjertesvigt, forlænget QT-interval, pneumonitis, hæmatologiske forstyrrelser og frakturer. Sidstnævnte kan evt. skyldes knoglemetastaser. For laboratorietest kan leverfunktionstal og kreatinin være ændret, og nogle patienter får lav puls og blodtryk ved behandling med entrectinib. En del (13 %) patienter fik vægtøgning.

Samlet vurderer fagudvalget, at især de neurologiske og kardiale bivirkninger ved behandling med entrectinib giver anledning til forsigtighed og grundig monitorering. I lighed med EMAs EPAR vurderer fagudvalget, at sikkerhedsprofilen overordnet er håndterbar.

For crizotinib er de hyppigste uønskede hændelser hepatotoksicitet, gastrointestinale effekter, forlænget QT-interval, synsforstyrrelse og hæmatologiske bivirkninger. Fagudvalget har stor klinisk erfaring med crizotinib til behandling af patienter med ALK-translokation og vurderer, at de mest alvorlige/generende bivirkninger er levertoksicitet og træthed.

Samlet vurderer fagudvalget på baggrund af datagrundlaget for entrectinib og kendskab til crizotinib at begge lægemidler kan medføre mange forskelligartede uønskede hændelser, heraf nogle, som er sjældne, men potentielt alvorlige.

Bivirkningsprofilerne er sammenlignelige hvad angår alvorlighed, og begge betragtes som håndterbare i dansk klinisk praksis.



Samlet vurdering af effektmålet uønskede hændelser

Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet uønskede hændelser **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser, heraf nogle potentielt alvorlige eller meget generende for patienterne. Der er dog ikke datagrundlag eller klinisk erfaring for at skelne mellem de to lægemidler på dette effektmål.

Livskvalitet (vigtigt effektmål)

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [25,26].

Der foreligger meget sparsomme data på dette effektmål for både crizotinib og entrectinib. QLQ-C30 er rapporteret for 37 patienter, som fik entrectinib [17], og 33 patienter (fra EUCROSS-studiet), som fik crizotinib [15]. For begge grupper rapporteres en tendens til stigning i den globale score.

Effekten af entrectinib sammenlignet med crizotinib på effektmålet livskvalitet **kan ikke kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem entrectinib og crizotinib hvad angår effektmålet.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af entrectinib sammenlignet med crizotinib til førstelinjebehandling af patienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft **ikke kan kategoriseres**.

På baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring formoder fagudvalget, at der ikke er klinisk relevante forskelle på crizotinib og entrectinib på de undersøgte effektmål.

Hvad angår klinisk effekt, er det ikke muligt at vurdere på det foreliggende datagrundlag, om der er forskelle mellem crizotinib og entrectinib på OS, PFS, CNS-progression eller livskvalitet. For OS er data ikke modne endnu, og median OS er ikke nået i flere af de inkluderede studier, deriblandt studiet af entrectinib. For CNS-progression og livskvalitet mangler der data for mange af studierne, som umuliggør en sammenligning. For PFS er der modne data fra alle studier, men på grund af forskelle mellem studierne hvad angår opfølgningstid og patientpopulationer, er det ikke muligt at drage konklusioner om en eventuel klinisk forskel mellem entrectinib og crizotinib. Sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler er forskellige, men fagudvalget kan på baggrund af det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring ikke vurdere, om den ene bivirkningsprofil er mere fordelagtig for patienterne end den anden.



6. Andre overvejelser

Objektiv responsrate

I Medicinrådets protokol ønskede fagudvalget ikke at benytte objektiv responsrate (ORR) som et effektmål, der indgår i kategoriseringen af lægemidlet, men bad ansøger om at redegøre for ORR for ROS1-positive patienter behandlet med entrectinib og crizotinib i ”andre overvejelser”.

ORR var primært endepunkt i adskillige kliniske studier, som indgår i vurderingen, og ORR er et effektmål, der ofte bruges i sammenligning af single-arm-studier, da den ikke er afhængig af fx varierende opfølgningstid.

I det største datasæt for entrectinib (161 patienter) havde 67,1 % af patienterne et objektivt repons [17]. For studierne af crizotinib var ORR 72 % (PROFILE 1001) [13], 47,2 % (AcSé) [14], 73 % (EUCROSS) [15] og 65 % (METROS) [16]. Fagudvalget vurderer, at der ses en høj responsrate for begge lægemidler, og at der ikke er dokumentation for, at der er forskel på entrectinib eller crizotinib på dette effektmål. Fagudvalgets vurdering af ORR er i overensstemmelse med fagudvalgets konklusion på de effektmål, der indgår i vurderingen af entrectinibs kliniske værdi.

Efterfølgende behandlingslinjer

I protokollen ønskede fagudvalget også informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer hvad angår type, varighed og forventet effekt.

I sin endelige ansøgning angiver ansøger, at kun få patienter, som tidligere var behandlet med crizotinib for ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft, fik respons på entrectinib [27]. Der er ikke på nuværende tidspunkt dokumentation for at benytte entrectinib som andenlinjebehandling til patienter med sygdomsprogression på crizotinib.

I de kliniske studier havde nogle af patienterne fået anden systemisk behandling før entrectinib eller crizotinib. Fagudvalget vurderer, at targeteret behandling som standard bør gives som førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft til ROS1-positive patienter. Fagudvalget vurderer ikke, at behandling med entrectinib eller crizotinib vil give forskelle angående eventuel efterfølgende behandling.

Crizotinib

Fagudvalget gør opmærksom på, crizotinib ikke har været behandlet af Medicinrådet til ROS1-positive patienter, og at erfaringen med behandling på denne indikation er sparsom i Danmark. Til gengæld har fagudvalget klinisk erfaring med crizotinib til behandling af patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.



7. Relation til behandlingsvejledning

Den nuværende behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft omfatter ikke ROS1-positive patienter. Fagudvalget formoder ud fra det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring, at entrectinib og crizotinib kan betragtes som ligestillede til patienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft. Fagudvalget gør opmærksom på, at yderligere data, især angående effekten af entrectinib på CNS-progression, kan ændre denne vurdering.



8. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. 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.
4. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012;4(4):128–34.
5. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709–18.
6. Register DLG& DLC. 2018 Årsrapport [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nscl-ers-1-2_adlegacy.pdf
8. Lin JSA. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. *J Thora*. 2017;12(11):1611–25.
9. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
10. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af entrectinib til førstelinjebehandling af uheldelig ROS1-positiv ikke-småcellet lungekræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/4ombc4ir/medicinraadets_protokol_for_vurdering_af_entrectinib_til_førstelinjebehandling_af_uheldelig_ros1-positiv_ikke-småcellet_lungekræft_adlegacy.pdf
11. Wu YL, Yang JCH, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II study of crizotinib in east asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405–11.
12. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261–70.
13. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121–6.
14. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: Results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1985–91.
15. Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, Franklin J, Sebastian M, Felip E, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1266–76.
16. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D’Inca F, Dazzi C, Chella A, et al. Crizotinib in MET-deregulated or ROS1-rearranged pretreated non-small cell lung cancer (METROS): A phase II, prospective, multicenter, two-arms trial. *Clin Cancer Res*.



- 2019;25(24):7312–9.
17. EMA. EPAR entrectinib [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf
 18. Chu P, Antoniou M, Bhutani M, Aziez A, Daigl M. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. *J Comp Eff Res*. 2020;
 19. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(14):1505–17. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03136>
 20. EMA. Produktresumé entrectinib [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_da.pdf
 21. European Medicines Agency E. Produktresumé Crizotinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_da.pdf
 22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 23. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
 24. European Medicines Agency E. EPAR Crizotinib. 2016; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xalkori-h-c-2489-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 25. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
 26. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023–8.
 27. Drlon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* [internet]. 2017;7(4):400–9. Tilgængelig fra: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Halla Skuladottir <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Lotte Holm Land <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Hannover Bjarnason <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amal Durakovic <i>Overlæge</i>	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Morten Hiul Suppli <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Onkologisk Lungercancer Gruppe
Nille Behrendt <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
<i>Selskabet ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere medlemmer</i>	Dansk Lunger Cancer Gruppe



Sammensætning af fagudvalg

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Stefan Starup Jeppesen
Overlæge

Region Syddanmark

Lotte Engell-Nørregård
Overlæge

Region Hovedstaden

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. februar 2021	Godkendt af Medicinrådet