

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for brigatinib til behandling af ALK-positiv ikke- småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

| | |
|---------------------|---------------|
| Godkendelsesdato | 19. juni 2019 |
| Ikrafttrædelsesdato | 19. juni 2019 |
| Dokumentnummer | 50281 |
| Versionsnummer | 1.0 |

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2019

Indhold

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Lægemiddelinformationer | 3 |
| 2 | Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi | 3 |
| 3 | Forkortelser..... | 4 |
| 4 | Formål..... | 5 |
| 5 | Baggrund | 5 |
| 5.1 | Nuværende behandling..... | 5 |
| 5.2 | Brigatinib..... | 6 |
| 6 | Metode..... | 6 |
| 7 | Litteratursøgning | 7 |
| 8 | Databehandling..... | 8 |
| 9 | Klinisk merværdi | 9 |
| 9.1 | Konklusion klinisk spørgsmål 1 | 9 |
| 9.1.1 | Gennemgang af studier..... | 9 |
| 9.1.2 | Resultater og vurdering | 11 |
| 9.1.3 | Evidensens kvalitet..... | 15 |
| 9.1.4 | Konklusion | 16 |
| 10 | Andre overvejelser..... | 17 |
| 11 | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau | 17 |
| 12 | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau..... | 17 |
| 13 | Relation til eksisterende behandlingsvejledning | 17 |
| 14 | Bilag 1 – beskrivelse af MAIC-analyse..... | 18 |
| 15 | Referencer..... | 21 |
| 16 | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 23 |
| 17 | Versionslog..... | 24 |

1 Lægemiddelinformationer

| Lægemidlets oplysninger | |
|-------------------------|--|
| Handelsnavn | Alunbrig |
| Generisk navn | Brigatinib |
| Firma | Takeda Pharma |
| ATC-kode | L01XE43 |
| Virkningsmekanisme | Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-hæmmer |
| Administration/dosis | Tablet 90 mg én gang dagligt i de første syv dage og derefter 180 mg én gang dagligt. |
| EMA-indikation | Alunbrig er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden anaplastisk lymfom-kinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som tidligere har fået behandling med crizotinib. |

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

3 Forkortelser

| | |
|----------|--|
| ALK: | Anaplastisk lymfom kinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>) |
| ARR: | Absolut risikoreduktion |
| CI: | Konfidensinterval |
| CNS: | Centralnervesystem |
| 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> |
| EORTC | |
| QLQ-L13: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Lung Cancer 13</i> |
| EPAR: | <i>European public assessment report</i> |
| GRADE: | System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| ITT: | <i>Intention to treat</i> |
| MAIC: | <i>Matched adjusted indirect comparison</i> |
| NSCLC: | Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>) |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| OS: | Overlevelse (<i>overall survival</i>) |
| ORR: | Objektiv responsrate |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>) |
| RR: | Relativ risiko |
| TKI: | Tyrosinkinasehæmmer |

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

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

5 Baggrund

Lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) [3]. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [4]. Lungekræft har således en høj dødelighed med den senest opgjorte etårs-overlevelse i Danmark på 50,8 % for samtlige nydiagnosticerede patienter [1].

Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [5]. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) 7-klassifikationen. Der er efterfølgende indført TNM 8-klassifikation i såvel Danmark som internationalt. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. Nogle patienter med NSCLC i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV.

Man kender mange biomarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen. En af dem er anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokation [6]. I 2016 var andelen af patienter med ALK-translokation i Danmark 1,7 % (svarende til 35 patienter) hos patienter med adenokarcinom m.fl. [1]. Dette skal ses i lyset af, at ALK-status ikke blev registreret hos omkring hver femte patient diagnosticeret med adenokarcinom m.fl. [1].

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden få progression i centralnervesystemet (CNS) [7]. Generelt beskrives incidensen af hjernemetastaser blandt patienter med ALK-positiv NSCLC som værende høj. Således havde ca. 70 % af de patienter, som indgik i det pivotale studie af brigatinib, hjernemetastaser ved studiets begyndelse [8]. Lungekræftpatienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske dysfunktioner, kognitive ændringer og en forringet overlevelse [7,9].

5.1 Nuværende behandling

Crizotinib har tidligere af KRIS været anbefalet som førstelinjebehandling til uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Den 30. maj 2018 anbefalede Medicinrådet imidlertid alectinib som mulig standardbehandling i første linje [10] foretrukket frem for crizotinib. Tilsvarende beskriver Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppens (DOLG) kliniske retningslinjer alectinib som førstelinjebehandling til patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC [11].

Brigatinib kan ifølge EMA-indikationen kun anvendes til patienter, der har fået behandling i første linje med crizotinib. Størstedelen af danske patienter behandles nu i første linje med alectinib. Fagudvalget vurderer, at gruppen af danske patienter, der er kandidater til brigatinib i anden linje efter crizotinib, omfatter 0-5

patienter årligt. Dette kan eksempelvis dreje sig om patienter, der enten indledte behandling med crizotinib før alectinib blev anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i første linje, eller patienter, som ikke tåler alectinib.

5.2 Brigatinib

Brigatinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI) med specifik aktivitet mod blandt andet ALK. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af centralt placerede molekyler i signaleringskaskader af betydning for cellulær overlevelse, vækst og proliferation [12].

Brigatinib har EMA-indikation som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden ALK-positiv NSCLC, som tidligere har fået behandling med crizotinib.

Brigatinib administreres oralt som en enkelt tablet dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Efter en syv-dages indkøringsperiode med 90 mg én gang dagligt, øges dosis til 180 mg én gang dagligt.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. februar 2019.

I protokollen opstillede fagudvalget følgende kliniske spørgsmål, som vil blive besvaret i denne rapport:

Hvad er den kliniske merværdi af brigatinib til patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere har fået behandling med crizotinib?

Den endelige ansøgning blev modtaget den 27. marts 2019.

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

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

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

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning, jf. protokollens beskrivelse. Søgningen er udført den 20. marts 2019 i PubMed- og Cochrane Central-databaserne. Ansøger har identificeret otte artikler:

Tabel 1. Publikationer identificeret af ansøger

| | Reference | Klinisk forsøg | Indgår direkte i datagrundlag for denne vurdering |
|---|--|---|---|
| 1 | Gettinger SN, Bazhenova LA., Langer CJ, et al., Activity and safety of brigatinib in ALK- rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17:1683-96 [13] | Brigatinib til forskellige typer kræft | Nej, grundet det lave antal relevante patienter |
| 2 | Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al, Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial, <i>J Clin Oncol</i> 2017, 35:2490-98 [14] | Brigatinib i to doseringer til NSCLC (fase II) | Ja |
| 3 | Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al, Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer; a single-group, multicentre. phase 2 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2015, 17(2); 234-42 [15] | Alectinib (fase II) | Ja |
| 4 | Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al, Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study, <i>J Clin Oncol</i> 2016, 34:661-68 [16] | Alectinib (fase II) | Ja |
| 5 | Novello S, Mazieres J, de Castro J 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, <i>Ann Oncol</i> 2018, 29(6);109-16 [17] | Alectinib vs. kemoterapi (fase III) | Ja |
| 6 | Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, et al, Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small cell lung cancer, <i>J Clin Oncol</i> 2016, 34:4079-85 [18] | Pooled data vedr. alectinib | Indgår for effektmålet CNS-progression |
| 7 | Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al, Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and brain metastases in two clinical trials, <i>J Clin Oncol</i> 2018, 36(26);2693-2701 [19] | Pooled data vedr. brigatinib | Indgår for effektmålet CNS-progression |
| 8 | Reckamp K, Lin HM, Huang M, et al, Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2019, 35(4); 569-76 [20] | Indirekte <i>matched</i> analyse af brigatinib vs. andre lægemidler | Nej, men bruges som supplement |

Ansøger har fundet to artikler, som dækker to separate studier af brigatinib, tre artikler, som dækker tre studier af alectinib, og tre artikler, som samler flere af disse studier.

Fagudvalget har valgt at inkludere publikation nr. 2 for data angående effekten af brigatinib, da dette studie (ALTA) inkluderede patienter i den relevante målgruppe og undersøger den beskrevne dosering af brigatinib. Fagudvalget har ekskluderet publikation nr. 1, da der kun indgår 42 patienter med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib, og kun 24 patienter får relevant dosering. Da antallet af relevante patienter i dette studie er markant lavere end i fire andre studier (ét af brigatinib og tre af alectinib), er usikkerhederne på estimaterne også større, og data er derfor ikke inkluderet i den narrative syntese.

For alectinib er alle tre artikler inkluderet. Herudover er data fra artikel 6 anvendt til vurdering af effektmålet CNS-progression.

MAIC-analysen fra artikel 8 indgår som supplement til den narrative analyse.

Der er udover de ovenstående artikler anvendt data fra EPAR'en for brigatinib [8] og alectinib [21] (ref.) (version fra 2016) til vurdering af data angående sikkerhed af lægemidlerne og data med længere opfølgningstid end i de publicerede artikler.

8 Databehandling

Narrativ syntese

Ansøger har udført en narrativ syntese af data fra kliniske studier og suppleret med en publiceret såkaldt *matched adjusted indirect comparison* (MAIC-analyse). MAIC-analysen betragtes som et supplement til den narrative syntese og ikke som et formelt sammenligningsgrundlag. Dette skyldes, at datagrundlaget i MAIC-analysen er mindre end i den narrative syntese, og at oplysninger om vægtninger i MAIC-analysen ikke har været tilgængelige (se bilag 1).

Tidshorisont

Der er data tilgængeligt med opfølgningstid på op til 24,3 måneder for brigatinib og mellem 6,5 og 21 måneder for alectinib i de respektive studier. Dette er nærmere beskrevet i studiekarakteristika og for de enkelte effektmål, hvor det er relevant.

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget finder, at vurderingen af klinisk merværdi kan foretages på baggrund af de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Det understreges, at lægemidlerne er sammenlignet med en narrativ syntese, hvilket er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte sammenligning.
- MAIC-analysens resultater indgår kun som et supplement til den narrative syntese og ikke som et formelt sammenligningsgrundlag. Vurderingerne af klinisk merværdi er baseret på den narrative syntese. En beskrivelse af MAIC-analysen er vedlagt som bilag 1. I ansøgers endelige ansøgning beskrives flere MAIC-analyser (med forskellige tidshorisonter), og der indgår også en MAIC-analyse i EMAs EPAR. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har baseret beskrivelsen på den MAIC-analyse, der er publiceret i artikelform [20].
- En mindre del af ansøgers endelige ansøgning er baseret på upublicerede data, hvorfor fagudvalget ser bort fra disse.

- For de to effektmål 'behandlingsophør grundet uønskede hændelser' og 'alvorlige uønskede hændelser grad 3-4' har ansøger angivet resultater, som er forskellige fra de tal, som er i EPAR og publikationer for brigatinib. Forskellen er, at ansøger har udeladt 'neoplasm progression', fordi denne hændelse skyldes en progression af selve sygdommen. Fagudvalget vurderer, at det ikke påvirker kategoriseringen af de relevante effektmål, om disse hændelser indgår eller ej.
- På effektmålet alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 har ansøger indleveret data for alvorlige uønskede hændelser grad 3-5, hvilket fagudvalget har accepteret.
- Der er data for brigatinib fra mange forskellige cut-offs, og tidspunktet for aflæsning af data har stor betydning, især for effektmål for overlevelse og sikkerhed. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har i størst muligt omfang forsøgt at basere de narrative sammenligninger på publicerede data med længst mulig opfølgningstid. I denne vurderingsrapport har usikkerhederne grundet tidshorisonter mindre betydning for effektmålene PFS, ORR og CNS-progression.

Medicinrådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af brigatinib til patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere har fået behandling med crizotinib?

Fagudvalget vurderer, at brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika:

For brigatinib indgår én publiceret artikel på baggrund af et randomiseret fase II-studie (NCT02094573, ALTA), hvor i alt 222 patienter blev randomiseret til to forskellige doseringer af brigatinib [14]. Kun den behandlingsarm (n = 110), som modtog den relevante dosering (90-180 mg), indgår i denne vurdering. Patienterne havde progredieret på crizotinib, og tidligere behandling med kemoterapi var tilladt. Patienterne blev stratificeret efter hjernemetastaser og bedste respons på crizotinib. Det primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR) bestemt af investigator. Andre relevante endepunkter var ORR bestemt af en central uafhængig komité, CNS-respons, progressionsfri overlevelse (PFS), overall survival (OS), sikkerhed og livskvalitet.

I denne vurdering benyttes data fra EMAs EPAR i stort omfang angående dette kliniske studie, da de har en længere opfølgningstid. I EPAR'en indgår data fra forskellige cut-offs med mellem 10,8 og 24,3 måneders median opfølgning.

For alectinib indgår tre publicerede artikler:

I et fase II-studie udført i USA og Canada (NCT01871805) blev 87 patienter inkluderet. Patienterne havde progredieret på crizotinib, og tidligere behandling med kemoterapi var tilladt. Det primære endepunkt var

ORR bestemt af en uafhængig komite. Andre relevante endepunkter var CNS-respons, sikkerhed og PFS [15]. For dette studie er der data med en median opfølgningstid på 17 måneder i EPAR'en.

I et globalt fase II-studie (NCT01801111) blev 138 patienter inkluderet. Patienterne havde progredieret på crizotinib. Det primære endepunkt var ORR bestemt af en uafhængig komité. Andre relevante endepunkter var sikkerhed, PFS og OS [16]. For dette studie er der data med en median opfølgningstid på 21 måneder i EPAR'en.

I et randomiseret fase III-ublandet studie i Europa og Asien (NCT0260430342) blev 107 patienter randomiseret 2:1 til alectinib (n = 72) eller kemoterapi. Patienter i kemoterapi-armen indgår ikke i denne vurdering. Patienterne havde progredieret på crizotinib og modtaget kemoterapi. Patienterne blev stratificeret efter hjernemetastaser, performance status (PS), og om de havde modtaget radioterapi på hjernen. Det primære endepunkt var PFS bestemt af *investigator*. Andre relevante endepunkter var ORR, PFS bestemt af en uafhængig komité, CNS-progression og OS [17]. For dette studie er der data med en median opfølgningstid på 6,5 måneder i den publicerede artikel.

Populationer

Af tabel 2 fremgår baselinekarakteristika for patientpopulationerne i de inkluderede studier:

Tabel 2: Baselinekarakteristika for studiepopulationerne

| | Brigatinib NCT02094573 ALTA Arm B (90 mg – 180 mg) | Alectinib 1 NCT01871805 | Alectinib 2 NCT01801111 | Alectinib 3 NCT0260430342 (alectinib-arm) |
|--|--|----------------------------|----------------------------|---|
| | N = 110 | N = 87 | N = 138 | N = 72 |
| Alder (median, range) | 56,5 (20-81) | 54 (29-76) | 51,5 (11,1)* | 55,5 (21-82) |
| Mænd (%) | 42 | 45 | 44 | 41 |
| ECOG Performance Status 0-1/2 (%) | 92/8 | 83/10 | 91/9 | 92/8 |
| Hjernemetastaser (%) | 67 | 52 | 84 | 47 |
| Tidligere behandling med kemoterapi (%) | 74 | 74 | 80 | 100 |

*middelværdi og standardafvigelse

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne generelt er sammenlignelige angående de beskrevne baselinekarakteristika, omend der er forskel på andel af patienter med hjernemetastaser imellem de tre alectinib- studier.

Fagudvalget bemærker, at de fleste patienter tidligere er behandlet med kemoterapi udover behandlingen med crizotinib, hvilket ikke er i overensstemmelse med aktuell dansk klinisk praksis, men at det ikke har nogen betydning for vurderingen af brigatinib vs. alectinib.

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for behandling af NSCLC. OS er derfor et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af levetiden med mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedrørende dette effektmål.

Tabel 3: Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelse

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. alectinib |
|---------------------|--|---|
| Absolutte forskelle | 3 måneder | 34,1 måneder vs. 22,7 måneder, 26,0 måneder og 12,6 måneder |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

For brigatinib er den mediane overlevelse 34,1 måneder [27,7; ikke opnået] [20] og 80,1 % var i live efter 12 måneder. På det tidspunkt hvor median overlevelse blev opgjort i EMAs EPAR, var 40 ud af 110 patienter døde.

I de tre studier af alectinib var den mediane OS henholdsvis 22,7 måneder [17,2; ikke opnået] [21], 26,0 måneder [21,5; ikke opnået] [21] og 12,6 måneder [9,7; ikke opnået] [17]. Data stammer fra EPAR'en for de to fase II-studier, og den publicerede artikel for fase III-studiet. For sidstnævnte er data i artiklen angivet som ikke-modne, eftersom der kun var 20 % døde i alectinib-armen. Derfor er den naive sammenligning med dette studie ikke meningsfuld. Den umiddelbare forskel mellem brigatinib og alectinib (min. 8 måneder) overstiger således den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

I de sammenligninger, der indgår i den supplerende MAIC-analyse (se bilag 1), er der data for brigatinib efter en opfølgningstid på 18,6 måneder. Her er den mediane overlevelse ved behandling med brigatinib angivet som 27,6 måneder, hvilket er henholdsvis 4,9 og 1,6 måneder længere end for alectinib i de to studier, der sammenlignes med. Størrelsen på den angivne mediane overlevelse er afhængig af opfølgningstid, hvilket skyldes censureringer. Spekulativt kunne OS for alectinib således også ændre sig, hvis data analyseres ved et senere opfølgningstidspunkt. Dette demonstrerer, hvor stor usikkerheden er ved denne naive sammenstilling. Selvom brigatinib umiddelbart forekommer at give en stor gevinst på effektmålet overlevelse, når tabel 3's tal sammenlignes, må disse tolkes med væsentlige forbehold.

Fagudvalget vurderer, at brigatinib har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på effektmålet overlevelse sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (kritisk)

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

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. alectinib |
|---------------------|--|----------------------------------|
| Absolutte forskelle | ARR 5 % | 10,9 % vs. 2,3 %, 8,7 % og 5,5 % |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

Ifølge ansøgers endelige ansøgning [22] var der 10,9 % af patienterne i ALTA-studiet (12 ud af 110), som i løbet af 24,3 måneder stoppede med brigatinib på grund af en uønsket hændelse. I de tre studier af alectinib var der henholdsvis 2,3 [21], 8,7 [21] og 5,7 % [17] af patienterne, som stoppede med behandlingen grundet uønskede hændelser (18 ud af 295 og samlet 6,1 %) i løbet af de 17/21/6,5 måneder. Data vedr. alectinib stammer fra EPAR'en for de to fase II-studier, og den publicerede artikel for fase III-studiet. Der er en stor usikkerhed på denne naive sammenligning grundet de forskellige udviklingsprogrammer og især forskellig opfølgningstid i studierne.

Den naive sammenstilling viser en absolut forskel, der samlet set er lavere end den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget gør opmærksom på, at uønskede hændelser ikke er opgjort ens i de to lægemidlers udviklingsprogrammer (for brigatinib indgår progression af kræftsygdom som en uønsket hændelse), og at opfølgningstiden er længere for brigatinib. Ansøger angiver i den endelige ansøgning, at kun 9,1 % af patienterne i ALTA-studiet stoppede med brigatinib på grund af en uønsket hændelse, hvis data renses for de patienter, der progredierede [22].

Fagudvalget vurderer, at der er en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for brigatinib sammenlignet med alectinib, da forskelle i opfølgningstid og opsamling af data om behandlingsophør er forskellige i studierne. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

CNS-progression (kritisk)

Da ALK-positiv NSCLC ofte metastaserer til centralnervesystemet med betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet til følge, anser fagudvalget *CNS-progression* som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel i median på 3 måneder er klinisk relevant.

Tabel 5: Vurdering af klinisk merværdi: CNS-progression

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. alectinib |
|---------------------|--|------------------------------|
| Absolutte forskelle | 3 måneder | 18,4 måneder vs. 8,3 måneder |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

Den mediane CNS-PFS for brigatinib er 18,4 måneder [12,8; ikke opnået] [22]. I en poollet analyse af to ud af de tre studier af alectinib var den samlede mediane CNS-PFS 8,3 måneder [5,9; 11,2] [18] (fase III-studiet af alectinib indgik ikke i den publicerede opgørelse af CNS-respons).

Den umiddelbare forskel mellem lægemidlerne (ca. 10 måneder) overstiger således den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder, men størrelsen af effektforskellen er usikker grundet den naive sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at brigatinib har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på effektmålet CNS-progression sammenlignet med alectinib. Med ikkedokumenterbar mener fagudvalget angående dette effektmål, at der på det eksisterende datagrundlag ser ud til at være en positiv merværdi af brigatinib, men at størrelsen af denne ikke kan vurderes. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Progressionsfri overlevelse (PFS, vigtig)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression og er et relevant og ofte benyttet effektmål i onkologiske studier. Fagudvalget vurderer, at et lægemiddel, der medfører en median forlængelse af PFS på mindst 3 måneder, har en positiv klinisk merværdi vedrørende PFS.

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: PFS

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. Alectinib |
|---------------------|--|--|
| Absolutte forskelle | 3 måneder | 16,7 måneder vs. 8,2 måneder, 8,9 måneder og 7,1 måneder |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

Den mediane PFS for brigatinib er på 16,7 måneder [11,6; ikke opnået] i EPAR'en [8]. I de tre studier af alectinib var den mediane PFS henholdsvis 8,2 [6,3; 12,6] [21], 8,9 [5,6; 12,8] [21] og 9,6 måneder [6,9; 12,2] [17]. Data stammer fra EPAR'en for de to fase II-studier, og den publicerede artikel for fase III-studiet. Den naive forskel mellem lægemidler (min. 7 måneder) overstiger således den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder men er usikker grundet manglende konfidensinterval.

Data for PFS for brigatinib er i mindre grad end data for OS påvirket af forskellene i opfølgningstid for brigatinib, hvilket kan tilskrives, at medianen for PFS er tættere på den mediane opfølgningstid end den mediane overlevelse er. Den usikkerhed, som sås for overlevelse grundet forskelle i opfølgningstid, er altså mindre for PFS.

Således ser der for dette effektmål ud til at være en konsistent og stor umiddelbar forskel mellem brigatinib og alle tre studier af alectinib. Data tyder på en positiv merværdi af brigatinib på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at brigatinib har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på effektmålet PFS sammenlignet med alectinib. Med ikkedokumenterbar mener fagudvalget angående dette effektmål, at der på det eksisterende datagrundlag ser ud til at være en positiv merværdi af brigatinib, men at størrelsen af denne ikke kan vurderes. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4, vigtig)

Forekomst af alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for bl.a. alvorlig toksicitet af lægemidlet [23]. Fagudvalget anser grad 3-4 alvorlige uønskede hændelser som et vigtigt effektmål og vurderer, at lægemidlet har en negativ klinisk merværdi vedrørende effektmålet, hvis det medfører alvorlige uønskede hændelser hos mere end 5 % af patienterne i forhold til placebo.

Ansøger har indleveret data for uønskede hændelser grad 3-5, hvor fatal toksicitet indgår, hvilket fagudvalget har accepteret.

Table 7: Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. alectinib |
|---------------------|--|-------------------------------------|
| Absolutte forskelle | ARR 5 % | 70,9 % vs. 41,4 %, 39,9 % og 25,7 % |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

I ALTA-studiet oplevede 70,9 % af patienterne en alvorlig uønsket hændelse grad 3-5, ifølge EPAR'en for brigatinib, i løbet af 24,3 måneder [8]. I dette tal indgår *neoplasm progression* (forværring af kræftsygdom) som en uønsket hændelse. For alectinib oplevede henholdsvis 41,4 % [21], 39,9% [21] og 25,7% [17] af patienterne en alvorlig uønsket hændelse i løbet af 17/21/6,5 måneder. Data stammer fra EPAR'en for de to fase II-studier og den publicerede artikel for fase III-studiet.

Fagudvalget gør opmærksom på, at uønskede hændelser ikke er opgjort ens i de to lægemidlers udviklingsprogrammer (for brigatinib indgår progression af kræftsygdom som en uønsket hændelse), og at opfølgningstiden er længere for brigatinib. Ansøger angiver i den endelige ansøgning, at 63 % af patienterne i ALTA-studiet oplevede en alvorlig uønsket hændelse, hvis data korrigeres for progression af kræftsygdom [22].

Den naive sammenstilling tyder på, at der er en absolut forskel i alvorlige uønskede hændelser ved brigatinib sammenlignet med alectinib, som overstiger de 5 %, der er defineret som den mindste klinisk relevante forskel. Denne forskel ses også, hvis ansøgers korrigerede data anvendes.

Ud fra de kvantitative data vurderer fagudvalget, at brigatinib har en ikkedokumenterbar merværdi på effektmålet alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med alectinib. Med ikkedokumenterbar mener fagudvalget, at data tyder på en negativ merværdi, men grundlaget er usikkert. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Kvalitativ vurdering af uønskede hændelser

I EPAR'en for brigatinib beskrives bivirkningsprofilen som forventelig for en ALK-TKI, med undtagelse af lungerelaterede uønskede hændelser. Det kliniske udviklingsprogram af brigatinib har identificeret et sikkerhedssignal, som også er beskrevet i EPAR'en og ansøgers endelige ansøgning, såkaldt *Early Onset Pulmonary Events*, som er en pneumonitis med mulig dødelig udgang. De fleste af disse reaktioner ses i begyndelsen af behandlingen og er rationalet bag den beskrevne dosering med opstart med 90 mg.

Baseret på både den kvantitative og den kvalitative vurdering af uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at data tyder på, at brigatinib har en negativ merværdi på effektmålet alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med alectinib. Grundlaget er dog så usikkert, at brigatinib kategoriseres med en ikkedokumenterbar klinisk merværdi. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. De to mest velegnede instrumenter er her nævnt i prioriteret rækkefølge: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) eller det sygdomsspecifikke EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) [24–26]. Ansøger har fremsendt data målt med EORTC QLQ-C30 fra ALTA-studiet.

EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en ”global” livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt

funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [25]. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som 5-10 point på den globale skala. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [27]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som 10 point, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

I ansøgers endelige ansøgning fremgår det, at der er livskvalitetsdata angående brigatinib fra ALTA-studiet, hvor der ses forbedringer på den globale skala EORTC QLQ-C30 [14]. Der er data fra et enkelt studie af alectinib, hvor der blev rapporteret en klinisk betydende forbedring på samme skala [15].

Disse data kan indikere, at der er forbedringer i livskvalitet ved både alectinib og brigatinib, men det kan ikke vurderes, om der er forskelle mellem de to lægemidler.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at brigatinib har ikkedokumenterbar klinisk merværdi på effektmålet livskvalitet sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

Objektiv responsrate (ORR)

ORR (defineret som partielt eller komplet respons) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Fagudvalget vurderer, at tumorreduktion medfører en periode med forbedring eller ingen forværring af symptomer fra kræftsygdommen. Fagudvalget vurderer derfor, at responsraten er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

Tablet 8: Vurdering af klinisk merværdi: ORR

| | Forhåndsdefineret grundlag for vurdering | Brigatinib vs. Alectinib |
|---------------------|--|-------------------------------------|
| Absolutte forskelle | ARR 5 % | 56,4 % vs. 52,2 %, 50,0 % og 37,5 % |
| Evidensens kvalitet | Kan ikke defineres | |

I det publicerede ALTA-studie var ORR (bedømt af investigator) 54 % [14]. I EMAs EPAR er tallet opgivet som 56,4 % [8]. Ifølge EPAR'en for alectinib havde henholdsvis 52,2 % (bedømt af uafhængig komite), 50,0 % (bedømt af uafhængig komite) og 37,5 % (bedømt af investigator) af patienterne et objektivt respons [21].

Den naive sammenstilling dokumenterer ikke en absolut og konsistent forskel i ORR ved brigatinib sammenlignet med alectinib, som overstiger de 5 %, der er defineret som den mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den narrative syntese af ORR for de to lægemidler, vurderer fagudvalget, at brigatinib har en ikkedokumenterbar klinisk merværdi på effektmålet sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Der er tale om en narrativ syntese uden kvantitative sammenligninger ud fra især fase II-data. Derfor er evidensen iht. GRADE som udgangspunkt af lav kvalitet. Der er som minimum basis for at nedgradere til meget lav kvalitet på grund af *indirectness*.

Da fagudvalget derudover ikke har mulighed for at kategorisere merværdien ved de enkelte effektmål grundet manglende evidens, kan den samlede evidenskvalitet ikke defineres. Der er ikke foretaget en formel vurdering af evidensens kvalitet.

9.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, giver en ikkedokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med alectinib.

Den samlede kategorisering af det kliniske spørgsmål er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel.

Table 9. Samlet vurdering af klinisk merværdi

| Effektmål | Vigtighed | Merværdi | Evidensens kvalitet |
|---|-----------|--------------------|---------------------|
| Overlevelse | Kritisk | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Behandlingsophør grundet uønskede hændelser | Kritisk | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| CNS-progression | Kritisk | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Progressionsfri overlevelse | Vigtig | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4 | Vigtig | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Livskvalitet | Vigtig | Ikke dokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Objektiv responsrate | Vigtig | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |
| Samlet | | Ikkedokumenterbar | Kan ikke defineres |

Der forekommer umiddelbart i de naive sammenligninger en markant forskel i overlevelse, men det kan ikke udelukkes, at denne skyldes forskelle i opfølgningsstid mellem studierne af alectinib og brigatinib. Usikkerheden på dette effektmål er så væsentlig, at størrelsen på forskellen mellem de to lægemidler ikke kan vurderes.

Størrelsen af forskellene i det kritiske effektmål CNS-progression og det vigtige effektmål PFS tyder begge på, at brigatinib har en klinisk merværdi ift. alectinib, men grundet manglende relative effektestimater og manglende konfidensintervaller er der stor usikkerhed om den sande størrelse af effektforskellen. Usikkerheden er dog mindre for disse effektmål end for OS.

Data for det kritiske effektmål ”behandlingsophør pga. uønskede hændelser” tyder ikke på forskel mellem lægemidlerne og trækker derfor hverken op eller ned i vurderingen, hvorimod data for det vigtige effektmål ”alvorlige uønskede hændelser” tyder på en negativ merværdi, som trækker ned i vurderingen. For de øvrige vigtige effektmål tyder data ikke på forskelle mellem lægemidlerne og vægter derfor hverken positivt eller negativt.

Samlet set vurderer fagudvalget den kliniske merværdi derfor som ”ikkedokumenterbar”.

I bilag 1 beskrives en publiceret MAIC-analyse, hvor brigatinib sammenlignes med alectinib. Fagudvalget har brugt denne som supplement til de naive sammenligninger og finder ikke, at den ændrer konklusionerne.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at patientpopulationen, som kandiderer til behandling med brigatinib, er yderst begrænset og sandsynligvis kun er eksisterende i en kort tidsperiode, da patienter nu modtager alectinib som førstelinjebehandling i stedet for crizotinib. Fagudvalget skønner, at 0-5 patienter i Danmark årligt vil komme i betragtning til behandling med brigatinib. Dette kan eksempelvis være patienter, som ikke kan tåle alectinib og derfor får førstelinjebehandling med crizotinib.

Fagudvalget gør opmærksom på, at data behandlet i denne vurderingsrapport primært stammer fra fase II-forsøg. Vurderingen er baseret på naive sammenligninger, og sammenligningerne mellem lægemidler er behæftet med stor usikkerhed.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, giver en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at brigatinib til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, som tidligere er behandlet med crizotinib, giver en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med alectinib. Evidensens kvalitet kan ikke defineres.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde to fælles regionale behandlingsvejledninger for terapiområdet NSCLC for henholdsvis første- og andenlinjebehandling. Brigatinib vil blive vurderet i behandlingsvejledningen vedr. andenlinjebehandling, såfremt crizotinib bliver standardbehandling i første linje.

14 Bilag 1 – beskrivelse af MAIC-analyse

Matching adjusted indirect comparison (MAIC) 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. Til en MAIC-analyse skal der være individuelle patientdata tilgængelige for én men ikke nødvendigvis begge grupper af patienter, der sammenlignes. I dette tilfælde er der individuelle data for patienter behandlet med brigatinib og aggregerede data for patienter behandlet med alectinib.

Patienterne behandlet med brigatinib bliver i analysen vægtet på udvalgte prognostiske faktorer, således at deres vægtede gennemsnit svarer til gennemsnittet af patienter fra studiet af alectinib. Vægtningen medfører, at resultater for nogle patienter tæller mindre end 1 i analysen, hvorfor datagrundlaget samlet bliver mindre. Formålet med vægtningen er at gøre populationerne sammenlignelige på de udvalgte faktorer.

I den publicerede MAIC-analyse er brigatinib sammenlignet med to forskellige studier af alectinib (benævnt 1 og 2 i tabel 1) [20]. Data for brigatinib stammer fra et andet cut-off (efter en median opfølgningstid på 18,6 måneder) end det senest tilgængelige. Derfor er den mediane overlevelse for patienter behandlet med brigatinib (27,6 måneder) kortere end den, som er benyttet i den naive sammenligning i Medicinrådets vurderingsrapport. For alectinib havde data en median opfølgningstid på hhv. 17 og 21 måneder, og den mediane overlevelse er den samme, som er benyttet i den naive sammenligning (22,7 og 26,0 måneder).

Vægtningen betyder, at datagrundlaget for brigatinib bliver mindre (det ændres fra $n = 110$ til $n = 77,5$ og $n = 70,5$ i de to sammenligninger). Information om de enkelte vægtninger er ikke inkluderet i artiklen eller publiceret som supplement.

Der er altså en række usikkerheder i forbindelse med den publicerede MAIC-analyse:

- Kortere opfølgning end data med længst opfølgning på brigatinib
- Resultaterne relaterer til en mindre population end studiet af brigatinib som helhed
- Mangel på information om vægtningerne.

Derfor har Medicinrådets sekretariat valgt ikke at benytte den publicerede MAIC-analyse som et formelt grundlag for de kvantitative sammenligninger, men resultaterne indgår som supplement til de naive sammenligninger. Der er MAIC-data på de tre effektmål: ORR, OS og PFS.

Overlevelse

Nedenstående tabel stammer fra ansøgers endelige ansøgning og er modificeret fra den publicerede MAIC-analyse.

| | NPNP28761 | | | NP28673 | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Alectinib (N=87) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 78) | Alectinib (N=138) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 71) |
| Median OS, Months (95% CI) | 22.7 (17.2, NA) | 27.6 (27.6, NA) | 27.6 (27.6, NA) | 26.0 (21.5, NA) | 27.6 (27.6, NA) | 27.6 (27.6, NA) |
| OS, HR (95% CI) Cox-regression | -- | 0.60 (0.37, 0.97) | 0.70 (0.42, 1.16) | -- | 0.69 (0.45, 1.06) | 0.66 (0.39, 1.09) |
| P-value | -- | 0.037 | 0.163 | -- | 0.091 | 0.104 |
| 12-month Survival % (95% CI) | 69.3 (58.2; 78.0) | 80.1 (71.1; 86.6) | 75.3 (64; 83.5) | 74.7 (66.4; 81.2) | 80.1 (71.1; 86.6) | 79.5 (67.7; 87.3) |
| 24-month Survival % (95% CI) | 47.3 (31.2; 61.8) | 69.4 (59.3; 77.5) | 66 (53.6; 75.8) | 56.5 (47.3; 64.6) | 69.4 (59.3; 77.5) | 71.5 (67.7; 87.3) |

TABLE 12: NAIVE AND MAIC ADJUSTED OS-DATA FROM [1]. EES: EFFECTIVE SAMPLE SIZE.

Fagudvalget bemærker, at den mediane overlevelse for patienter behandlet med brigatinib er uændret efter matching med to studier af alectinib (benævnt 1 og 2, i tabel 1) [20]. Den absolutte forskel mellem brigatinib og alectinib er henholdsvis 4,9 måneder og 1,6 måneder for de to sammenligninger (mellem brigatinib og hhv. alectinib 1 og alectinib 2). Der er udregnet relative risikoestimer, som begge er statistisk insignifikante. Data fra den publicerede MAIC dokumenterer altså ikke relative eller absolutte forskelle mellem lægemidlerne og er samtidig baseret på data med en kortere opfølgningstid end den naive sammenstilling. Fagudvalget tillægger denne analyse mindre betydning end den naive sammenligning.

PFS

Nedenstående tabel stammer fra ansøgers endelige ansøgning og er modificeret fra den publicerede MAIC-analyse.

| | NP28761 | | | NP28673 | | |
|---------------------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Alectinib (N=87) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 78) | Alectinib (N=138) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 71) |
| Median PFS, Months (95% CI) | 8.2 (6.3, 12.6) | 16.7 (11.6, NA) | 17.6 (11.1, NA) | 8.9 (5.6, 12.8) | 16.7 (11.6, NA) | 17.6 (11.1, NA) |
| PFS, HR (95% CI) Cox-regression | -- | 0.59 (0.40, 0.87) | 0.56 (0.36, 0.86) | -- | 0.64 (0.45, 0.92) | 0.61 (0.40, 0.93) |
| P-value | -- | 0.009 | 0.009 | -- | 0.015 | 0.023 |

TABLE 16. NAIVE AND MAIC-ADJUSTED PFS FROM [1].

Den mediane PFS for brigatinib er angivet som 16,7 måneder, hvilket svarer til medianen i den naive sammenligning. Fagudvalget bemærker, at efter matching med to studier af alectinib (benævnt 1 og 2 i tabel 1) bliver den mediane PFS for patienter behandlet med brigatinib ikke lavere [20]. Den absolutte forskel mellem brigatinib og alectinib er større end 7 måneder for hver af de to sammenligninger. Der er udregnet hazard ratios, som er statistisk signifikante og til fordel for brigatinib. Fagudvalget tillægger denne analyse mindre betydning end den naive sammenligning.

ORR

Nedenstående tabel stammer fra ansøgers endelige ansøgning og er modificeret fra den publicerede MAIC-analyse.

| | NP28761 | | | NP28673 | | |
|--------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Alectinib (N=87) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 78) | Alectinib (N=138) | Brigatinib Naive (N = 110) | Brigatinib MAIC (ESS = 71) |
| ORR (95% CI) | 40 (30; 51) | 55 (45; 64) | 53 (42; 64) | 45 (37; 53) | 55 (45; 64) | 54 (42; 66) |
| ORR OR (95% CI) | -- | 1.78 (1.01; 3.17) | 1.69 (0.91 ; 3.15) | -- | 1.47 (0.89 ; 2.44) | 1.44 (0.81 ; 2.58) |
| P-value | -- | 0.047 | 0.096 | -- | 0.133 | 0.212 |

TABLE 19. NAIVE AND MAIC-ADJUSTED IRC-ASSESSED ORR IN THE ITT-POPULATION, FROM [1].

I den publicerede MAIC-analyse [20] indgår lavere tal for ORR for alectinib (hhv. 40 % og 45 %) end de tal, der anvendes til den naive sammenstilling (52,2 % og 50 %). ORR for brigatinib er opgivet som 55 % (tallet er 54 % i den publicerede artikel og 56,4 % i EMAs EPAR). I MAIC-analysen ses både før og efter matching en absolut forskel mellem brigatinib og alectinib, der overstiger den definerede mindste klinisk relevante forskel til fordel for brigatinib. Der er også udregnet statistisk signifikante relative risici til fordel for brigatinib. Fagudvalget tillægger denne analyse mindre betydning end den naive sammenligning.

Samlet vurdering

Fagudvalget og Medicinrådets sekretariat vurderer, at MAIC-analysens resultater må tages med meget store forbehold. Det fremgår, at de justerede resultater for brigatinib ikke adskiller sig væsentlig fra de ikke-justerede på nogen af de tre effektmål. Vægtningen har altså først og fremmest medført, at datagrundlaget er ca. 30 % mindre.

Ansøger angiver i sin endelige ansøgning, at der er udført en MAIC-analyse baseret på det seneste cut-off for brigatinib, men denne er ikke taget i betragtning, da den er baseret på upublicerede data.

15 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport. 2017. s. 1–150.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
4. 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>
5. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging. Am Jt Comm Lung Cancer Staging. 2009;1–2.
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København; 2015. Dok nr. 144032.
7. Baik C, Chamberlain M, Chow L. Targeted Therapy for Brain Metastases in EGFR-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1268–78.
8. EMA. EPAR brigatinib [internet]. 2018. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/JSK/OneDrive - Danske Regioner/Desktop/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf](file:///C:/Users/JSK/OneDrive%20-%20Danske%20Regioner/Desktop/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf)
9. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):101–14.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
11. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft. 2018.
12. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
13. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(12):1683–96. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30392-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30392-8)
14. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490–8.
15. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: A single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(2):234–42. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
16. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JCH, Hughes B, et al. Alectinib in crizotinib-

- refractory alk-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–8.
17. Novello S, Mazières J, Oh JJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409–16.
 18. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4079–85.
 19. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(21):2027–39. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280657>
 20. Reckamp, Karen, Lin Huamao, Huang Joice, Prokosrovsky Irina, Reichmann William, Krotneva Stanimira, Kerstein D, Huang H LJ. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2018; Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1520696>
 21. EMA. EPAR alectinib [internet]. 2016. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002145/WC500135476.pdf
 22. Takeda. Application for the assessment of clinically added value of brigatinib as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) -positive advanced non- small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.
 23. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.
 24. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-LC13 scoring manual. s. 4–5.
 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. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.

16 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

| Formand | Indstillet af |
|---|---|
| Christa Haugaard Nyhus Overlæge | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| Udpegning i gang | Region Nordjylland |
| Halla Skuladottir Overlæge, dr.med. | Region Midtjylland |
| Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d | Region Syddanmark |
| Jeanette Haar Ehlers Overlæge | Region Sjælland |
| Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d. | Region Hovedstaden |
| Henrik Hager Overlæge | Inviteret af formanden |
| Nille Behrendt Overlæge | Dansk Patologiselskab |
| Peder Fabricius Overlæge | Dansk Selskab for Lungemedicin |
| Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med. | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Annie Lorenzen Farmaceut | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Finn Klausen Patient/patientrepræsentant | Danske Patienter |
| 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 |
| Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Ilse Linde (fagudvalgskoordinator) Tenna Bekker (teamleder) |

17 Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|---------------|---------------------------|
| 1.0 | 19. juni 2019 | Godkendt af Medicinrådet. |