

Medicinrådets vurdering vedrørende lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-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	107917
-----------------------	--------

Versionsnummer	2.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	4
2.	Begreber og forkortelser	6
3.	Introduktion	8
3.1	ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.....	8
3.2	Lorlatinib	9
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode	11
5.	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	18
5.1.3	Evidensens kvalitet	19
5.1.4	Effektestimater og kategorier	20
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	27
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	28
5.2.1	Litteratur	28
5.2.2	Databehandling og analyse.....	28
5.2.3	Evidensens kvalitet	28
5.2.4	Effektestimater og kategorier	28
5.2.5	Fagudvalgets konklusion	31
6.	Andre overvejelser	31
7.	Relation til behandlingsvejledning	31
8.	Referencer	32
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	35
10.	Versionslog	37
11.	Bilag 1	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib, ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er forbundet med væsentlig usikkerhed. Rådet finder det ikke sandsynliggjort, at lorlatinib er bedre end nuværende standardbehandling, som er platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI, ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

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

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



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

AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse event</i>)
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ALK-TKI:	Anaplastisk lymfom kinase tyrosin kinase inhibitor
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DOLG:	Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe
EAP:	<i>Early Access Program</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>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IC-TTP:	<i>Intracranial time to disease progression</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



- RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
- SAE:** *Serious adverse event*
- TKI:** *Tyrosinkinasehæmmer (Tyrosine kinase inhibitor)*
- TNM:** *Klassifikationssystem for stadietinddeling af lungekræft (Tumor, Node, Metastasis)*



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets revurdering af lorlatinib til patienter med uhelbredelig anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

På Medicinrådets møde den 20. juni 2020 valgte Medicinrådet ikke at anbefale lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation (også kaldet ALK-positive). Hverken som anden- eller tredjelinjebehandling. Medicinrådet vurderede for begge populationer, at sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet ville være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekt og bivirkninger. Medicinrådet fandt det ikke sandsynliggjort, at lorlatinib var bedre end eksisterende standardbehandling (platinbaseret kemoterapi).

Der er her tale om en revurdering på baggrund af nye data for lorlatinib fra et globalt Early Access Program (EAP) og en ny pris. Data fra et EAP kan karakteriseres som *real world*-evidens. Medicinrådet modtog de nye data den 19. oktober 2020 fra Pfizer Denmark ApS og besluttede den 13. november 2020 at tage sagen op på ny. Data er indsendt som et tillæg til den eksisterende ansøgning fra 25. februar 2020. Ansøger har ikke indsendt nye data for komparator.

De kliniske spørgsmål er de samme som i Medicinrådets første vurdering:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib, sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken klinisk merværdi giver lorlatinib til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib samt mindst én anden ALK-TKI, sammenlignet med platinbaseret kemoterapi?

3.1 ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

I 2017 blev 4.856 danskere diagnosticeret med lungekræft [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Lungekræft inddeles i fire stadier (I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad [3]. Stadietindelingen foretages jævnfør *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. De epidemiologiske data i dette afsnit stammer fra Tumor Node Metastasis (TNM) version 7-klassifikationen. TNM 8 er efterfølgende indført i Danmark [3]. 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 og er uhelbredelig. Nogle patienter med lungekræft i stadie III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadie IV. Medicinrådet benytter betegnelsen "uhelbredelig", men i de kliniske studier er der benyttet andre ord som "avanceret" eller "fremskreden".



Patienter med lungekræft er ofte i alderen 70-75 år, når de diagnosticeres, og der er ca. lige mange mænd og kvinder, som rammes af sygdommen i Danmark [4]. Rygning er en væsentlig risikofaktor. Hyppige symptomer er træthed, vægttab, hoste, åndenød og smerter i brystet. Desuden kan sygdommen sprede sig til andre organer og give symptomer fra disse (f.eks. knogler, lever eller hjerne).

Der findes to overordnede typer lungekræft: småcellet lungekræft og ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 85 % af de patienter, som blev diagnosticeret med lungekræft i Danmark i 2017, havde NSCLC. NSCLC inddeles normalt i to kategorier: planocellulær og ikke-planocellulær. Den hyppigst forekommende undertype i den ikke-planocellulære gruppe er adenokarcinomer.

Der kendes flere biomarkører for NSCLC, hvoraf enkelte har betydning for valg af behandling. En af dem er anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation [5,6], der primært ses hos patienter med adenokarcinomer. Dette er en fusion af to gener i kræftcellerne, som fremmer malignitet. Patienter med ALK-translokation er ofte yngre, kvinder og ikkerygere, sammenlignet med patienter med NSCLC uden ALK-translokation. Omkring halvdelen af patienter med NSCLC og ALK-translokation vil i deres sygdomsforløb få spredning til hjernen (hjernermetastaser) [6,7]. En tumor med ALK-translokation kaldes ALK-positiv.

Patienter med ALK-translokation har samme symptomer som andre patienter med NSCLC på tidspunktet for diagnosen. Da patienterne ofte er yngre og ikkerygere og har færre andre sygdomme end øvrige patienter med NSCLC, kan de med effektiv behandling ofte fortsætte i arbejde. Ved forværring af sygdommen, dvs. ved progression, er patienterne ofte plaget af hjernermetastaser. Patienter med hjernermetastaser kan opleve betydelige symptomer og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske udfald og kognitiv påvirkning.

Der blev i 2017 registreret 417 danskere med NSCLC stadium IIIB-sygdom og 2.098 med stadium IV-sygdom [1]. I 2017 var 1-årsoverlevelsesraten fra diagnosetidspunktet for patienter med lungekræft stadie IIIB på 51 % og for stadie IV på 27,7 % [1]. Overlevelsen for patienter med ALK-translokation er betydeligt bedre end for den samlede gruppe af patienter med NSCLC, når de behandles med en ALK-Tyrosin Kinase Inhibitor (ALK-TKI). I et klinisk forsøg med ALK-TKI'en alectinib som førstelinjebehandling var der en median progressionsfri overlevelse på mindst 25,7 måneder sammenlignet med 10,9 måneder for førstegenerations ALK-TKI'en crizotinib [8,9].

I 2017 havde 0,9 % ud af alle testede lungekræftstilfælde i Danmark ALK-translokation, svarende til 43 patienter.

3.2 Lorlatinib

Lorlatinib er en såkaldt tredjegerations-ALK-TKI, der virker gennem hæmning af både ALK og et molekyle, der hedder ROS1. Disse molekyler er strukturelt sammenlignelige og spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ROS1 og ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation [10], og som er særligt aktive i NSCLC med ALK-translokation. På den måde mindsker lorlatinib tumors vækst og spredning.

Lorlatinib fik en betinget markedsføringstilladelse af *European Medicines Agency* (EMA) i maj 2019 for indikationen: Lorlatinib som monoterapi er indiceret til behandling af



voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden NSCLC ved sygdomsprogression efter behandling med:

- alectinib eller ceritinib, som den første ALK TKI-behandling, eller
- crizotinib og mindst én anden ALK-TKI.

Markedsføringstilladelsen er betinget af, at ansøger 1) udfører et studie i patienter, som er progredieret under behandling med alectinib eller ceritinib, og 2) rapporterer data fra et igangværende studie, hvor lorlatinib sammenlignes med crizotinib som førstelinjebehandling af ALK-positiv NSCLC.

Lorlatinib administreres peroralt. Standarddosis er 100 mg én gang dagligt.

Fagudvalget regner med, at 90 % af patienterne, som har fået targeteret førstelinjebehandling (som i dag er alectinib, se afsnit 4.1), er kandidater til lorlatinib som andenlinjebehandling. Fagudvalget vurderer derfor, at omkring 39 patienter (ud af estimatet på ca. 43 patienter, som har en ALK-translokation) årligt er kandidater til behandling med lorlatinib som andenlinjebehandling. Fagudvalget forventer, at populationen af patienter, som er behandlet med crizotinib og mindst én anden ALK-TKI og dermed er kandidater til behandling med lorlatinib som tredjelinjebehandling, er meget begrænset, ca. 0-5 patienter pr år.

3.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af uhelbredelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. Hvis en patient med uhelbredelig NSCLC har ALK-translokation, vil behandling med ALK-TKI være første valg.

Den 30. maj 2018 anbefalede Medicinrådet alectinib som mulig standardbehandling i første linje til patienter med ALK-translokation [11]. Ligeledes er alectinib anbefalet som førstevalg til ca. 95 % af patienterne i Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC, som blev godkendt august 2019. Indtil anbefalingen af alectinib udgjorde crizotinib førstelinjebehandlingen for patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Fagudvalget forventer, at langt størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i første linje. De danske patienter, som er kandidater til behandling med lorlatinib, vil således overvejende have modtaget alectinib i første linje (klinisk spørgsmål 1). Derudover er der en mindre gruppe patienter, som er behandlet med crizotinib i første linje (inden Medicinrådets anbefaling af alectinib) og evt. alectinib i anden linje. Enkelte patienter, som ikke tåler alectinib, kan blive behandlet med crizotinib i første linje. For disse patienter er ceritinib og brigatinib mulige behandlinger i anden linje. Ifølge EMA-indikationen kan disse patienter behandles med lorlatinib i tredje linje (klinisk spørgsmål 2).

I Medicinrådets anbefaling af alectinib fremgår det, at sekventiel behandling med lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anbefales, medmindre der foreligger klinisk dokumentation for effekten heraf. Andenlinjebehandling efter alectinib er derfor på nuværende tidspunkt platinbaseret kemoterapi og/eller evt. *check-point inhibitor* immunterapi.



4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af lorlatinib til behandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne. Der er ikke sket ændringer i behandlingen af patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation i dansk klinisk praksis, som har nødvendiggjort en opdatering af protokollen.

Lorlatinib til behandling af patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation blev ikke anbefalet af Medicinerådet i juni 2020. Ansøger har på den baggrund indsendt nye data for lorlatinib og genforhandlet prisen på lægemidlet med Amgros. De nye data stammer fra et *Early Access Program* og inkluderer væsentligt flere patienter, som er blevet behandlet med lorlatinib, end i datagrundlaget i Medicinerådets oprindelige vurdering.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i den oprindelige ansøgning og i tillægget.

I den oprindelige ansøgning søgte ansøger litteratur med søgestrengen fra Medicinerådets protokol og har fundt syv fuldtekstartikler, der stemte overens med in- og eksklusionskriterierne. Artiklerne beskrev fem studier. Heraf var fem artikler fra tre kliniske forsøg. Tre af disse artikler (fra ét studie) undersøgte effekten af lorlatinib, og to artikler (fra to studier) undersøgte effekten af kemoterapi. Yderligere identificerede ansøger to observationelle studier, der undersøgte effekten af kemoterapi. Desuden indgik EMAs EPAR for lorlatinib [12].

I sit tillæg til den oprindelige ansøgning har ansøger søgt litteratur baseret på søgestrengen fra protokollen. Ansøger har dog udeladt søgefiltret til identifikation af randomiserede kliniske studier og komparatorerne og i stedet anvendt et søgefilter til identifikation af *real world*-evidens. Ansøger har fra søgningen udvalgt referencer, som udgår fra EAP samt tilføjet nye data fra EAP præsenteret på *World Congress on Lung Cancer* (WCLC) i 2019 og *European Society for Medical Oncology* (ESMO) i 2020. I alt to fuldtekstartikler og fire conferenceabstracts. I denne revurdering er der inkluderet data fra tre abstracts, hvor information om studiedesign og metode er publiceret i en fagfællebedømt fuldtekstartikel.



Derudover inkluderer ansøger yderligere sikkerhedsdata fra CROWN-studiet, som undersøger lorlatinib som førstelinjebehandling til uhelbredelig NSCLC samt data fra EPAR. Resultater fra CROWN er i ansøgers tillæg inkluderet som conferenceabstract. Resultaterne er ved Medicinrådets revurdering dog blevet publiceret i en fuldtekstartikel, som i stedet inddrages.

Ansøger har ikke foretaget en opdateret søgning efter nypubliceret data for komparator. Det blev godtaget, at datagrundlaget i den oprindelige ansøgning for komparator kunne inkludere to observationelle studier. Derfor er det Medicinrådets vurdering, at en opdateret søgning for komparator ikke vil bidrage med nyt. I denne revurdering benyttes derfor de studier for komparator, som blev inkluderet i den oprindelige vurdering.

EPAR er ikke opdateret, siden lorlatinib senest blev vurderet i Medicinrådet.

Lorlatinib

Registreringsstudie Study 1001 [13–15]

I den oprindelige vurdering af lorlatinib indgik tre publicerede artikler på baggrund af et fase 1-2-studie (NCT01970865), hvor i alt 228 patienter med ALK-translokation blev behandlet med lorlatinib. Studiet var ikke randomiseret. I studiet indgår seks kohorter (med 27-65 patienter i hver), opdelt efter ALK- og ROS1-mutationsstatus og tidligere behandling. For denne vurdering er tre kohorter relevante: EXP-3B indeholder 28 patienter, der er ALK-positive og tidligere er behandlet med en ALK-TKI, som ikke er crizotinib (relevant for klinisk spørgsmål 1). EXP-4 og EXP-5 indeholder henholdsvis 66 og 45 patienter, der er ALK-positive og tidligere behandlet med to eller tre ALK-TKI'er (klinisk spørgsmål 2). Det primære endepunkt i studiet var objektiv responsrate (ORR) og intrakranielt tumorrespons, bestemt af en uafhængig komité. Andre relevante endepunkter var overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og sikkerhed.

Early Access Program:

Design og metode for studierne, som rapporterer resultater fra EAP er beskrevet i to fuldtekstartikler [16,17]. Studierne kan betragtes som retrospektive globale multicenterstudier, hvis formål er at beskrive effekt og sikkerhed for lorlatinib ved behandling af tidligere behandlede patienter med ALK-positiv eller ROS-positiv NSCLC. Kriteriet for deltagelse i programmet var, at alle godkendte og tilgængelige targeterede behandlingsmuligheder i det enkelte land var afprøvet. Baggrund for studierne er, at godkendelsen af lorlatinib skete på baggrund af ét multikohorte studie.

Peled et al. er en opgørelse af EAP-resultater fra Tyrkiet, Schweiz, Rusland, Israel, Tyskland, Frankrig og USA. Patienterne blev inkluderet mellem marts 2015 og januar 2019 (data cut-off). Endepunkter var ORR, sygdomskontrolrate (DCR), behandlingsvarighed (DoT) (defineret som tid fra opstart af lorlatinib til seponering, inklusive behandling efter progression). Derudover blev OS estimeret [16]. Studiets resultater indgår ikke i denne revurdering, da nyere resultater fra EAP-programmerne i Tyskland, Frankrig og Tyrkiet er præsenteret i conferenceabstract. Publikationen er derfor udelukkende medtaget i revurderingen for beskrivelse af studiedesign i de inkluderede abstracts.



Zhu et al. [17]: Retrospektivt studie udført på patienter med ALK-positiv (N=76) eller ROS1-positiv (N=19) NSCLC behandlet med lorlatinib som en del af EAP. Patienterne blev inkluderet fra Hong Kong, Singapore, Sydkorea, Taiwan, Thailand og USA.

I USA blev patienterne inkluderet i en USA-specifik protokol for udvidet adgang (NCT03178071). Patienterne skulle have haft dokumenteret behandlingssvigt (fx sygdomsprogression eller behandlingsintolerance) af alle lokalt godkendte ALK/ROS1-hæmmere. Dette krav gjaldt dog ikke patienter med dokumenterede resistensmutationer. Patienterne skulle også have dokumenteret behandlingssvigt med mindst et godkendt kemoterapeutisk regime eller immunterapi. De kriterier kunne dog fratage ved individuel vurdering af sponsor.

I de øvrige lande blev patienterne inkluderet i områdespecifikke Pfizer-sponsorerede "named-patient early access program" af behandlende læge. Patienterne skulle have haft progression ved behandling med lokalt godkendte TKI'er.

Start dosis af lorlatinib var 100 mg én gang dagligt. Der blev foretaget analyser for behandlingsvarighed, PFS, ORR, sygdomskontrolrate (DCR), OS og uønskede hændelser.

Frost et al. [18]: Abstract, der rapporterer resultater fra den tyske del af EAP. I alt indgik 51 patienter. For at deltage i programmet skulle patienterne have dokumenteret behandlingssvigt ved alle godkendte ALK/ROS1-specifikke midler (eller med resistensmutationer som ikke kan behandles med godkendte hæmmere eller med leptoneningeal sygdom) og mindst en anden systemisk behandling for metastatisk NSCLC. Der blev bestemt PFS og OS.

Baldacci et al. [19]: Abstract, der rapporterer resultater fra den franske del af EAP. Patienterne skulle have avanceret ALK-positiv NSCLC og haft behandlingssvigt ved mindst én ALK-TKI. I alt indgik 197 patienter. Lorlatinib blev givet som 2., 3., 4. og ≥ 5. linjebehandling hos henholdsvis 4.1 %, 18.3 %, 29.4 % og 48.2 % af patienterne. 152 (77.2 %) af patienterne var tidligere behandlet med kemoterapi, 182 (92.4 %) med crizotinib og 183 (92.9 %) med en andengenerations ALK-TKI'er. Data blev indsamlet fra journaler. Median opfølgningstid var 17.1 måneder (95 % CI, 15.9-19.3). Det primære endepunkt var PFS.

Lee et al. [21]: Retrospektiv analyse af 12 koreanske patienter, der som en del af EAP blev behandlet med lorlatinib 100 mg dagligt (cyklus 21 dage) indtil sygdomsprogression, ukontrolleret toksicitet eller patientens eget ønske om behandlingsstop. Patienterne havde alle avanceret ALK- eller ROS1-positiv NSCLC og havde oplevet behandlingssvigt med tidligere TKI'er. PFS, DoR og OS blev vurderet.

Kilickap et al. [22]: Abstract, der rapporterer resultater fra den tyrkiske del af EAP. Patienter kunne indgå i programmet, hvis de havde avanceret ALK- eller ROS1-positiv NSCLC og havde oplevet progression ved behandling med crizotinib og/eller en andengenerations-ALK-hæmmer (fx ceritinib eller alectinib). 91 patienter fik tilbudt lorlatinib 100 mg dagligt, men det var kun muligt at evaluere data for 63 af patienterne. Det primære endepunkt var PFS, og sekundære endepunkter var ORR, OS og sikkerhed.



Supplerende studie vedr. bivirkninger

Shaw et al. [23]: Interimanalyse fra CROWN-studiet, som er et ublindet, randomiseret, multicenter, fase 3-studie, som sammenligner lorlatinib (100 mg dagligt) og crizotinib (250 mg to gange dagligt) hos patienter med avanceret ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for metastatisk sygdom. Interimanalysen er foretaget ved 133 ud af 177 (75 %) forventede tilfælde af sygdomsprogression eller dødsfald. Det primære endepunkt var PFS (blindet centralkomite). De sekundære endepunkter var PFS (investigator), OR og intrakranielt respons (IC-OR) (blindet central komite), DoR, IC-DR, OS og sikkerhed. Resultater anvendes i denne revurdering udelukkende til vurdering af sikkerhed.

Kemoterapi

Lin et al. [24]: Det er et retrospektivt studie, som undersøgte effekten af platinbaseret kemoterapi/pemetrexed i patienter med fremskreden NSCLC med ALK-translokation, som har modtaget minimum en andengenerations-TKI. I alt indgik 58 patienter. Patienterne fik behandling med platinbaseret kemoterapi/pemetrexed alene (32 patienter) eller i tillæg til bevacizumab (7 patienter), en check-point-inhibitor immunterapi (4 patienter), en ALK-TKI (8 patienter), en ALK-TKI + en check-point-inhibitor immunterapi (1 patient) eller en ALK-TKI + bevacizumab (6 patienter). Endepunkter i studiet inkluderede ORR, intrakranielt respons, PFS og responsvarighed.

Duruiseaux et al. [25]: Retrospektivt studie, som undersøgte effekten af crizotinib og efterfølgende linjer af behandling i patienter med fremskreden NSCLC med ALK-translokation. I alt indgik 318 patienter, som modtog crizotinib i første, anden, tredje eller fjerde linje. Der indgik 118 patienter, som modtog crizotinib i første linje og derefter enten behandling med andre ALK-TKI'er, dvs. ceritinib eller alectinib (n = 69) eller kemoterapi (n = 49, heraf 16 patienter, som fik platinbaseret kemoterapi). Patienterne havde enten været en del af et EAP eller blev inkluderet efterfølgende. Der indgik 46 patienter, som modtog enten platinbaseret kemoterapi eller pemetrexed i anden linje, dvs. første lægemiddel efter crizotinib-behandling. Der indgik 19 patienter, som modtog enten platinbaseret kemoterapi eller pemetrexed i tredje linje, dvs. andet lægemiddel efter crizotinib-behandling. Endepunktet i studiet var overall survival (OS).

ALUR [26]: Randomiseret ublindet fase 3-studie, som sammenligner alectinib med pemetrexed/docetaxel hos patienter med ALK-positiv NSCLC. Patienterne var tidligere behandlet med crizotinib og platinbaseret kemoterapi. Der indgik 107 patienter, som var randomiseret 2:1 til alectinib eller pemetrexed/docetaxel.

ASCEND-5 [27]: Randomiseret, ublindt fase 3-studie, som sammenlignede ceritinib med pemetrexed/docetaxel hos patienter med ALK-positiv NSCLC. Patienterne var tidligere behandlet med crizotinib og platinbaseret kemoterapi. Der indgik 231 patienter, som var randomiseret 1:1 til ceritinib eller pemetrexed/docetaxel.

Studie tilføjet af fagudvalget

Ud over de studier, ansøger har inkluderet, har fagudvalget benyttet studiet KEYNOTE-189 [28] til at vurdere sikkerheden af platinbaseret kemoterapi. Da studiet beskriver en



anden population end den, som blev defineret i Medicinrådets protokol (patienterne har ikke ALK-translokation og behandles i første linje), er der betydelig indirekthed, men fagudvalget vurderer, at studiet i mangel af bedre kan bruges til at beskrive bivirkningsprofilen for platinbaseret kemoterapi.

KEYNOTE-189 [28] er et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie af effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til behandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC uden ALK-translokation eller aktiverende EGFR-mutation. Patienterne i studiet havde ikke tidligere modtaget systemisk behandling for uhelbredelig NSCLC.

Patienterne blev randomiseret 2:1 til 200 mg pembrolizumab (n = 410) eller placebo (n = 206) sammen med platinbaseret kemoterapi.



Tabel 1. Baselinekarakteristika for EAP-populationer og Study 1001

	Zhu et al.	Frost et al.	Baldacci et al.	Lee et al.	Kilickap et al.	Study 1001 EXP-3B	Study 1001 EXP-4-5
Land	Sydøstasien og USA	Tyskland	Frankrig	Sydkorea	Tyrkiet		
N, ALK+	76	37	197	10	55	28	111
N, ROS1+	-	-	-	2	8	-	-
2L, n/N	10/76	-	8/197	-	11/63	-	-
3L, n/N	66/76	32/37	189/197	10/10	52/63	-	-
Tidl. alectinib/2nd gen. TKI, n/N	43/76	34/37	183/197	10/10	-	-	-
Tidl. crizotinib, n/N	66/76	35/37	182/197	10/10	-	-	-
Alder, år, median	53	-	60,6	55		54	51
Mænd, %	43	51,4	43,1	33	49,2	43	44
ECOG 0-1/2, %	-	73/27	72,9/27,1	83/17	-	100/0	94/5
Hjernemetastaser ved lorlatinib behandlingsstart, n/N	64/76 (84 %)	26/37 (70 %)	152/197 (77 %)	9/12 (75 %)	34/63 (54 %)	13/28 (46 %)	83/111 (75 %)



Populationerne i Study 1001 og EAP har en median alder mellem 53 og 60 år med lidt flere kvinder end mænd. En højere andel af patienterne i EAP var i dårligere almentilstand (PS=2, 17-27 % i EAP) sammenlignet med study 1001 (PS=2 var 0 % i EXP-3B og 5 % i EXP-4-5), og en stor del af patienterne havde hjernemetastaser ved behandlingsstart. Fagudvalget bemærker, at der i forhold til Study 1001 er tale om en ældre patientpopulation med en dårligere almen tilstand og dårlig prognose, som har været igennem flere behandlinger (\geq tredjelinjebehandling) ved behandlingsstart med lorlatinib.

Resultater fra EAP er rapporteret på tværs af behandlingslinjer. Jf. kriteriet for inklusion i EAP var lorlatinib først et behandlingstilbud, når alle andre lokalt godkendte behandlingstilbud var afprøvet. Rækkefølgen af behandlinger er derfor heller ikke nødvendigvis den samme som i Danmark, ligesom patientpopulationerne heller ikke nødvendigvis er identiske med dem, der ses i Danmark. Fagudvalget vurderer dog, at patientpopulationen afspejler de patienter, som er kandidater i dansk klinisk praksis.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for Study 1001 og kemoterapipopulationer

	Platinbaseret kemo-terapi/ pemetrexed (Lin et al.)	ALK-TKI eller kemoterapi (Duruiseaux et al.)	Kemo-terapi (ALUR)	Kemo-terapi (ASCEND)	Study 1001 EXP-3	Study 1001 EXP-4-5
Antal patienter, N	58	318	35	116	28	111
Alder, år, median	50 (22-75)	58,3 (19,2-88,4)	59 (37-80)	54 (47,0-64,0)	54 (47-64)	51 (29-83)
Mænd, %	38	49	49	47	43	44
ECOG eller WHO Performance-status 0/1/2 (%)	Ikke opgivet	32/46/15	31/54/14	44/52/4	54/46 (0-1/2)	46/65 (0-1/2)
Hjerne- metastaser (%)	53	35	74	59	46	83

Fagudvalget finder, at studiepopulationerne i undersøgelserne af henholdsvis lorlatinib (tabel 1) og kemoterapi (tabel 2) ikke er direkte sammenlignelige. Der er forskel på, hvor mange tidligere behandlingslinjer patienterne har modtaget, rækkefølgen af



behandlinger, patienternes almentilstand, og hvor stor en andel af patienterne der har hjernemetastaser. Desuden er der forskellige endepunkter i de forskellige studier. Sammenligninger mellem behandlinger på tværs af studierne er derfor forbundet med væsentlig usikkerhed. Fagudvalget finder, at der ikke er væsentlige forskelle fra studiepopulationerne til patienter, som ses i dansk klinisk praksis. Der er et stort spænd i de forskellige studiers populationer, men danske patienter vil befinde sig i dette spektrum.

Fagudvalget gør opmærksom på, at der i fase 1-2-studier (som det inkluderede Study 1001 vedr. lorlatinib) generelt vil være patienter med bedre almentilstand og med mindre komorbiditet end i de observationelle studier (inkl. *real world*-opgørelser) eller fase 3-studierne.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for alle effektmål.

Lorlatinib

Den oprindelige ansøgning fra 25. februar 2020 er baseret på et ikke-randomiseret fase 1-2-studie (Study 1001), hvor patienter med ALK-translokation er inddelt i fem grupper baseret på, hvilken behandling de tidligere har fået. I studiet indgår ingen kontrolgruppe.

Ansøger har indsendt et tillæg til den eksisterende ansøgning. Tillægget er baseret på data fra et globalt EAP og rapporterer resultater for effektmålene OS, PFS og aktivitet ved CNS-metastaser på tværs af behandlingslinjer samt uønskede hændelser grad 3-4, men ikke livskvalitet. Derudover rapporteres også responsrater, som dog ikke er et effektmål, der er defineret i protokollen, og som derfor ikke vil blive anvendt i revurderingen. Det er ikke alle publikationer, der rapporterer på alle relevante patientkarakteristika og effektmål, og ikke alle effektmål har været tilgængelige for alle patienter.

Medicinerrådet vurderer, at resultaterne fra EAP kan anvendes til eventuelt at understøtte den effekt, der er fundet i Study 1001. Resultaterne fra EAP er dog ikke opdelt for patienter i henholdsvis anden- og tredjelinjebehandling, og resultaterne er derfor ikke direkte overførbare til besvarelse af de kliniske spørgsmål i Medicinerrådets protokol. Jf. kriteriet for at indgå i EAP har en stor del af patienterne i EAP modtaget mere end tre behandlinger før lorlatinib. Det er dog Medicinerrådets vurdering, at resultaterne fra EAP godt kan inddrages i gennemgangen af effektmålene i klinisk spørgsmål 1.

Komparator

Ansøger har ikke indsendt data fra randomiserede kliniske studier på den komparator, der blev ønsket i protokollen (platinbaseret kemoterapi). I stedet har ansøger indsendt data fra kontrolarmene i to randomiserede studier (ALUR og ASCEND-5). I disse blev patienterne behandlet med docetaxel eller pemetrexed efter tidligere behandling med crizotinib og en-to linjer af platinbaseret kemoterapi. Der er altså tale om en anden behandling i en senere behandlingslinje, end hvad protokollen specificerer. Fagudvalget



forventer, at patienterne i disse kontrolgrupper vil have dårligere almentilstand og prognose end den population, der er beskrevet i Medicinrådets protokol. Dertil behandles de med et andet lægemiddel, som fagudvalget vurderer, har dårligere effekt og en anderledes bivirkningsprofil end den ønskede komparator. Fagudvalget vurderer ikke, at data fra ALUR og ASCEND-5 kan benyttes til at vurdere effekten af den definerede komparator til lorlatinib, da der i disse studier blev benyttet en anden behandling i en senere behandlingslinje end specificeret i Medicinrådets protokol. Data fra ALUR og ASCEND er ikke rapporteret i gennemgangen af effektmål eller i tabel 3, men kan ses i tabel 4 i bilag 1. Data fra disse studier er benyttet i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger har derudover indsendt data fra to observationelle studier. Det ene studie er et multicenter studie (Lin et al.) [24], som beskriver patienter med NSCLC og ALK-translokation, der er behandlet med mindst en andengenerations-ALK-TKI og efterfølgende behandles med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at dette studie kan give et estimat af effekten af platinbaseret kemoterapi i den relevante patientgruppe. Fagudvalget har valgt at benytte dette studie i beskrivelsen af effektmålet PFS. OS, livskvalitet, uønskede hændelser og CNS-PFS er ikke rapporteret i studiet. Det andet observationelle studie er et fransk studie (Duruiseaux et al.) [25] af patienter med NSCLC og ALK-translokation behandlet med crizotinib. Her opgøres, hvad den efterfølgende behandlingslinje er, og der indgår både patienter, som efter crizotinib er behandlet med targeteret behandling eller med kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at der er stor indirekthed i forhold til de kliniske spørgsmål defineret i protokollen, men at studiet kan benyttes i beskrivelsen af effektmålet overlevelse, hvor der ikke er andet relevant data for komparatorgruppen.

Narrativ sammenligning i denne revurdering

Ansøger har ikke indsendt nye data for komparator, hvorfor der fortsat ikke er et datagrundlag, som gør det muligt at udføre kvantitative analyser på valgte effektmål. Samtidig er der også væsentlig usikkerhed om overførbareheden af resultaterne i de inkluderede studier (indirekthed) i forhold til de ønskede patientpopulationer for både intervention og komparatorgrupper på alle effektmål. På trods af nye data for lorlatinib vil fagudvalget derfor stadig kun kunne foretage en narrativ sammenligning i besvarelsen af de to kliniske spørgsmål og gør samtidig opmærksom på, at konklusionerne dermed fortsat er forbundet med usikkerhed.

Medicinrådet er opmærksom på, at kvaliteten af data fra observationelle studier (inkl. data fra EAP) ikke er sammenlignelig med kvaliteten af data fra kliniske forsøg.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er tale om en narrativ sammenligning baseret på en blanding af data fra randomiserede og ikke-randomiserede kliniske studier og observationelle studier (inkl. data fra EAP). På baggrund af indirekthed vurderes evidensens kvalitet at være meget lav. Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af lorlatinib.



5.1.4 Effektestimater og kategorier

Da der er tale om en narrativ sammenligning, er effektforskelle opstillet i en tabel, hvor estimater for hvert effektmål fra de benyttede studier er vist, se tabel 3.



Tabel 3. Effektestimater fra de inkluderer studier

	Zhu et al.	Frost et al.	Baldacci et al.	Lee et al.	Kilickap et al.	Study 1001 EXP-3B	Platinbaseret kemoterapi/ pemetrexed (Lin et al.)	TKI-behandling (Duruiseaux et al.)
OS, median (95 CI), mdr.	-	24,7 [8,1;41,3]	32,9 [18,7;NR]	-	-	21,1 [12,3;NR]		6,4
AE, grad 3-4	-	8/37	57/197	-	-	62,9 %	-	-
PFS, median (95 CI), mdr.	9,3 [6,5;NR]	8,0 [4,2;11,8]	9,7 [5,6;12,0]	6,5	14,7 2L (efter crizo): 14,8 3L+:5,1	5,5 [2,9;8,2]	3,3	
ORR	21/64	-	91/197	6/9	32/46	12/28		
DCR	51/64	-	156/197	8/9	40/46	20/28		
IC-OCR	18/52	-	79/184	3/3	-	6/9		
CNS-progression*						NR[6,9;NR]		
Livskvalitet	-	-	-	-	-	-	-	-

NR står for "ikke nået". * Resultaterne er ikke angivet for EXP-3B, men for en poollet patientpopulation, dvs. EXP1-6. Dette er nærmere beskrevet under de enkelte effektmål.



Overlevelse (OS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da der er tale om patienter med uhelbredelig sygdom. Derfor er forbedret OS med mindst mulig toksicitet afgørende. Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning.

Lorlatinib:

I studiet af lorlatinib (Study 1001) indgik kohorten EXP-3B (n = 28), som består af patienter, der tidligere er behandlet med en ALK-TKI, som ikke er crizotinib. Denne population svarer til den danske patientpopulation, hvor størstedelen af patienterne med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i første linje. Efter 20 måneders medianopfølgning var halvdelen af patienterne stadig i live, hvilket betyder, at data endnu ikke er fuldt modne. Median OS estimeres på dette tidspunkt til 21,1 måneder (95 % CI 12,3 måneder – ikke nået).

I to abstracts fra EAP er median OS estimeret hos 37 tyske og 197 franske patienter. Her er median OS på hhv. 24,7 måneder (95 % CI 8,1 - 41,3) og 32,9 måneder (95 % CI 18,7 - NR) [18,19].

Kemoterapi

I det observationelle studie af Lin et al. [24] indgår der ikke estimater for OS. I det observationelle studie af Duruisseaux et al. [25] er patienterne først behandlet med crizotinib og modtager derefter enten ceritinib eller alectinib eller kemoterapi (16 patienter fik platinbaseret kemoterapi). OS-estimererne kan ikke benyttes til sammenligning med lorlatinib, da median OS er udregnet fra det tidspunkt, patienterne fik diagnosen metastatisk sygdom, og ikke fra det tidspunkt behandlingen blev sat i gang.

Fagudvalget gør opmærksom på, patienterne i studiet af Duruisseaux et al. var behandlet med crizotinib i første linje, og ikke med alectinib. Der er altså tale om en anden patientpopulation end den, som var defineret i Medicinrådets protokol. Median OS (fra tidspunktet for primærdiagnosen) for patienter, som modtog behandling med ALK-TKI'er i anden linje, var generelt højere end patienter, som fik anden behandling i anden linje (f.eks. kemoterapi), nemlig 89,6 måneder (95 % CI 53,5 – ikke nået) versus 28,2 måneder (95 % CI 22,1 – 33,0).

Delkonklusion

Ud fra ovenstående observationer vurderer fagudvalget, at andenlinjebehandling med ALK-TKI kan være mere effektivt end behandling med kemoterapi på effektmålet OS, men at der er væsentlig indirekthed i forhold til det kliniske spørgsmål, hvad angår tidligere behandlinger. Disse data siger ikke noget om effekten af lorlatinib.

CNS-progression (CNS-PFS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet CNS-progression kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ALK-positiv NSCLC giver hjernemetastaser hos ca. halvdelen af patienterne, hvilket kan medføre betydelig morbiditet.



Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet CNS-progression kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning.

Lorlatinib:

I ansøgers oprindelige ansøgning fremgår det, at der ikke er data for dette effektmål i Study 1001 for kohorte EXP-3B, men udelukkende for kohorte EXP-3 (patienter behandlet med crizotinib og kemoterapi samt patienter behandlet med en andengenerations-ALK-TKI). Data er desuden opgjort som *intracranial time to tumour progression* (IC-TTP). Dette effektmål indeholder ikke patienter, som er døde af andre årsager, men er ellers ækvivalent til CNS-PFS. Fagudvalget vurderer, at der er indirekthed for dette effektmål, da data beskriver en anden patientpopulation end den, der er defineret i protokollen, men at data kan give en indikation af lorlatinibs effekt på hjernemetastaser. I kohorten EXP-3 var median IC-TTP ikke nået (95 % CI 6,9 måneder – ikke nået).

Der er nyligt publiceret data [15] for den samlede kohorte EXP-3B-5, der indeholder patienter behandlet med mindst én andengenerations-ALK-TKI inden behandling med lorlatinib. I denne kohorte opnåede 31 ud af 57 patienter (54 %) et intrakranielt respons, og den mediane varighed for de patienter, som havde respons, var 12,4 måneder [15]. Disse data indikerer, at lorlatinib kan have effekt på hjernemetastaser hos patienter tidligere behandlet med andengenerations-ALK-TKI, men der er betydelig indirekthed i forhold til effektmålet CNS-PFS, som blev defineret i Medicinrådets protokol.

Data fra EAP rapporterer, at 285 ud af 385 patienter (74 %), hvor data var tilgængelige, havde hjernemetastaser ved behandlingsstart med lorlatinib. Data fra den amerikanske/sydøstasiatiske [17], franske [19] og sydkoreanske [21] del af EAP rapporterer, at henholdsvis 34,6 % (18/52), 42,9 % (79/184) og 3/3 (100 %) opnåede et intrakranielt respons ved behandling med lorlatinib.

Fagudvalget bemærker, at effekten er lidt lavere i EAP end observeret i Study 1001, men at dette kan skyldes, at patienterne i EAP har været igennem flere behandlingslinjer.

Kemoterapi

Der er ikke indleveret data for effekten af platinbaseret kemoterapi på dette effektmål. Fagudvalget vurderer baseret på deres erfaring og viden fra andre studier, at kemoterapi generelt ikke har en god effekt på hjernemetastaser. Fagudvalget vurderer, at denne erfaring også gælder patienter tidligere behandlet med TKI.

Delkonklusion

Baseret på resultater fra Study 1001, EAP og fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi estimerer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi, selv i en svært behandlet patientpopulation med dårlig prognose. Dog er der betydelige usikkerheder.



Uønskede hændelser (adverse events, AE)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [29].

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet 'uønskede hændelser' kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

Lorlatinib

De uønskede hændelser ved behandling med lorlatinib er opgivet for alle patienter i *Study 1001* (n = 295). Fagudvalget accepterer denne tilgang, da den giver et større datagrundlag, og uønskede hændelser ikke forventes at variere væsentligt mellem de forskellige kohorter. I alt havde 62,4 % af patienterne behandlet med lorlatinib mindst én grad 3-4 AE. De fleste alvorlige uønskede hændelser var sygdomsprogression eller relateret til kræftsygdommen, men der sås også sjældne alvorlige uønskede hændelser såsom kognitive effekter. Kun 2,4 % af patienterne ophørte med behandling med lorlatinib grundet uønskede hændelser, mens 23,4 % af patienterne fik reduceret dosis.

I EAP er data for uønskede hændelser rapporteret i det tyske og franske abstract [18,19]. Data viser samlet, at 27,8 % af patienterne oplevede mindst én uønsket hændelse af grad 3-4. Dette er væsentligt lavere end den rapporterede andel patienter, der oplevede uønskede hændelser i *Study 1001* (kohorte EXP-3B og EXP4-5) [12], hvor 62,9 % af patienterne oplevede mindst én uønsket hændelse af grad 3-4.

På grund af denne forskel har ansøger inkluderet resultater fra en interrimanalyse i CROWN-studiet i beskrivelsen af bivirkningsprofilen for lorlatinib. Bivirkningsprofilen for lorlatinib i CROWN er konsistent med den, der er beskrevet i *Study 1001*, og bivirkningerne var generelt milde til moderate og håndterbare, hvor hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, vægtøgning samt kognitive effekter er blandt de mest markante bivirkninger [23]. Hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi kan oftest håndteres ved brug af statiner [30].

I CROWN-studiet ophører 7 % af patienterne behandlingen på grund af bivirkninger, mens 21 % af patienterne fik reduceret dosis.

EMAs EPAR lister hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, forhøjet lipase, ødem, perifer neuropati, anæmi, kognitive effekter, træthed og humørsvingninger som de hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelser [12]. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af disse hændelser er biokemisk definerede og dermed ikke er til gene for patienterne, undtagen neuropati og kognitive effekter, som kan være meget generende for patienterne. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med lorlatinib er vedvarende og ikke gives som et antal serier (i modsætning til kemoterapi), hvorfor patienterne kan opleve bivirkninger gennem hele forløbet.

Fagudvalget har kendskab til andre ALK-TKI'er og vurderer, at bivirkningsprofilen for lorlatinib ikke adskiller sig markant. ALK-TKI'er er generelt veltolererede, og bivirkningerne er oftest håndterbare med relevant behandling og evt. dosisreduktion. Fagudvalget bemærker dog, at lorlatinib er afprøvet på et lille antal patienter, hvilket



betyder, at sjældne bivirkninger ikke nødvendigvis er repræsenteret i studiet. Desuden bemærker fagudvalget, at frekvensen af neuropati og kognitive effekter kan give anledning til bekymring. Disse bivirkninger kan være meget generende for patienterne og vanskelige at håndtere. EMAs EPAR konkluderer, at sikkerhedsprofilen er, som det kan forventes for en ALK-TKI [12].

Kemoterapi

Fagudvalget finder det ikke relevant at benytte data fra observationelle studier til vurdering af uønskede hændelser, da rapportering af disse vil være helt anderledes i et observationelt studie end i et klinisk forsøg med et lægemiddel.

I KEYNOTE-189 indgik patienter med NSCLC uden ALK-translokation, men fagudvalget vurderer, at studiet godt kan bruges til dette effektmål, da ALK-translokation ikke forventes at påvirke risikoen for at få en uønsket hændelse. I alt oplevede 66,8 % af patienterne behandlet med platinbaseret kemoterapi (første linje) uønskede hændelser grad 3-5 [20]. De hyppigste bivirkninger var hæmatologiske bivirkninger, kvalme, træthed, nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder. Der er væsentlig indirekthed i forhold til populationen, men fagudvalget vurderer, at data sammen med klinisk erfaring kan bruges til at vurdere bivirkningstyngden ved platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget har stor erfaring med behandling med platinbaseret kemoterapi og vurderer, at resultaterne fra KEYNOTE-189 afspejler, hvad der ses i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at disse bivirkninger kan være generende for patienterne og påvirke deres daglige funktionsniveau. Visse af disse bivirkninger, såsom påvirkning af nyrene, kan være livslange. Fagudvalget gør opmærksom på, at behandling med kemoterapi ofte gives i serier, hvorfor de fleste bivirkninger vil være begrænset til en kortere periode. Det gælder dog ikke for nyrepåvirkning, neuropati og påvirkning af slimhinder. Fagudvalget gør opmærksom på, at nogle patienter vil få vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed af længere varighed.

Delkonklusion

Sammenlignet med platinbaseret kemoterapi vurderer fagudvalget, at bivirkningsprofilen for lorlatinib er bedre for patienterne med de forbehold, der er nævnt.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter generelt tåler behandling med en ALK-TKI godt i sammenligning med kemoterapi. Behandling efter progression på lorlatinib vil typisk bestå af platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en ALK-TKI længst muligt, pga. den favorable bivirkningsprofil.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet PFS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:



Lorlatinib

I studiet af lorlatinib (Study 1001) indgik kohorten EXP-3B (n = 28), som svarer til den forventede danske patientpopulation. For denne kohorte var median PFS 5,5 måneder (95 % CI 2,9-8,2).

I EAP er data for PFS opgjort i alle studier, og der estimeres mediane PFS fra 5,1-14,8 måneder. De fleste studier rapporterer PFS på omkring 8 måneder. Resultater fra det amerikanske/sydøstasiatiske EAP [17] og det franske abstract [19] for henholdsvis 76 og 197 patienter rapporterer begge en median PFS over 9 måneder.

Fagudvalget bemærker, at der er forskel på de observerede PFS i Study 1001 og i de rapporterede EAP-data, men at forskellen eventuelt kan skyldes en forskellig scanningskadence i Study 1001 og EAP. Scanningskadcenen i EAP afhænger af det enkelte lands lokale praksis, hvorfor der kan være stor varians landene imellem.

Kemoterapi

I det observationelle studie af Lin et al. var median PFS 4,3 måneder (95 % CI 2,9-5,8) for patienter, som fik platinbaseret kemoterapi med pemetrexed, enten alene eller i kombination med andre præparater (n = 58). 32 patienter modtog udelukkende platinbaseret kemoterapi og pemetrexed, og de havde en median PFS på 3,2 måneder (intet konfidensinterval angivet). Fagudvalget vurderer, at estimatet for patienter, som udelukkende fik platinbaseret kemoterapi og pemetrexed, kan benyttes som estimat af effekten af komparator.

Delkonklusion

Samlet vurderer fagudvalget, at de bedste estimater for PFS er 5,5 måneder for lorlatinib og 3,2 måneder for platinbaseret kemoterapi. Dog tyder data fra EAP på, at PFS kan være længere end den estimerede i Study 1001. Data kan indikere, at lorlatinib giver længere PFS end komparator, men der er stor usikkerhed på størrelsen af forskellen. Der er væsentlig indirekthed og usikkerhed forbundet med den naive sammenligning, som er baseret på et ikke-randomiseret klinisk studie, EAP-data og et observationelt studie.

Livskvalitet

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet 'livskvalitet' kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har foretaget en narrativ sammenligning:

Lorlatinib

I EMAs EPAR er data for livskvalitet beskrevet for 255 patienter i Study 1001 af lorlatinib [12]. Fagudvalget accepterer, at data er opgivet for den samlede patientgruppe i studiet og ikke den relevante kohorte, da denne tilgang giver et større datagrundlag, og tidligere behandlinger ikke forventes at påvirke effektmålet 'livskvalitet' væsentligt.



Det fremgår, at 42,7 % af patienterne behandlet med lorlatinib havde en forbedring på EORTC-QLQ-C30. 39,6 % af patienterne havde stabil livskvalitet, mens 17,3 % af patienterne oplevede en forværring. EMAs EPAR vurderer, at resultaterne for livskvalitet afspejler en generel positiv effekt af lorlatinib og afspejler, at behandling med lorlatinib medfører, at patienternes kræftsymptomer mindskes. Fagudvalget skønner, at data kan indikere, at lorlatinib har en positiv effekt på livskvalitet.

Der er ikke rapporteret data vedrørende livskvalitet fra EAP.

Kemoterapi

Der er ikke indleveret relevante data for komparator i den endelige ansøgning. Fagudvalget har ikke kendskab til andre studier, som på en meningsfuld måde kan benyttes til at beskrive eventuelle ændringer i livskvalitet ved behandling med platinbaseret kemoterapi.

Delkonklusion

Samlet set er det derfor ikke muligt at sammenligne effekten på livskvalitet af lorlatinib og platinbaseret kemoterapi.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med alectinib eller ceritinib, ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at de nye EAP-resultater støtter op om den effekt, der er fundet i Study 1001.

Der er fortsat ikke grundlag for at udføre en kvantitativ sammenligning på nogle af de valgte effektmål. En naiv sammenligning antyder, at PFS kan være længere med lorlatinib end med platinbaseret kemoterapi. Størrelsen på forskellen er forbundet med stor usikkerhed.

Baseret på resultater fra Study 1001, EAP og fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi vurderer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget har klinisk erfaring med andre ALK-TKI'er og med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at ALK-TKI'er generelt er bedre tolereret af patienterne end platinbaseret kemoterapi.

Desuden gør fagudvalget opmærksom på, at patienter, som behandles med ALK-TKI i anden linje, kan behandles med platinbaseret kemoterapi i tredje linje, hvorfor lorlatinib potentielt kan give patienterne en ekstra behandlingslinje.



5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

I ansøgers oprindelige endelige ansøgning har ansøger kun indsendt data fra Study 1001 af lorlatinib (se beskrivelse i afsnit 5.1.1). Til dette kliniske spørgsmål benyttes kohorterne EXP-4-5, der består af 111 patienter, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI. Der indgår ikke data for komparator. Fagudvalget har ikke kendskab til andre studier, som kan beskrive effekten af komparator for den relevante patientpopulation. Der er altså ikke grundlag for at sammenligne studiepopulationer. Fagudvalget vurderer, at populationen i studiet er sammenlignelig med patienter set i dansk klinisk praksis, med det forbehold at meget få patienter i dag vil blive behandlet med crizotinib i første linje.

Der henvises til gennemgangen i klinisk spørgsmål 1 (afsnit 5.1.1) i forhold til ansøgers tillæg til den oprindelige ansøgning og studie gennemgang af Study 1001.

5.2.2 Databehandling og analyse

Der er ikke indsendt komparative analyser, men ansøger har beskrevet resultaterne for Study 1001, kohorte EXP-4 og EXP-5. Disse kohorter består af patienter, som tidligere er behandlet med to eller tre tidligere ALK-TKI'er. Derudover har ansøger indsendt data fra EAP, hvor en stor del af patienterne behandles med lorlatinib i tredje eller senere behandlingslinje. Fagudvalget bemærker, at denne population ikke svarer fuldstændig til populationen defineret i Medicinrådets protokol (patienter, som tidligere er behandlet med crizotinib og én anden ALK-TKI).

Fagudvalget har foretaget en narrativ beskrivelse af data for lorlatinib for hvert effektmål og har inddraget betragtninger fra klinisk spørgsmål 1, hvor det er relevant. Det drejer sig om effektmålene alvorlige uønskede hændelser og livskvalitet.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har ikke anvendt GRADE til at foretage en formel vurdering af kvaliteten af evidensen. Der er ingen sammenligning, hvorfor det ikke er meningsfyldt. Risiko for bias er ikke vurderet, da der ikke er et randomiseret studie af lorlatinib.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

Der er ingen sammenligning, da der ikke foreligger data for komparator og derfor ingen tabel over effektforskelle.

Overlevelse (overall survival, OS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi lokal fremskreden og metastatisk NSCLC er uhelbredelig. Derfor er forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet afgørende.



Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I studiet af lorlatinib (1001) indgik kohorterne EXP 4-5 (n = 111), som består af patienter, der tidligere er behandlet med to eller tre tidligere ALK-TKI'er. Efter 20 måneders medianopfølgning var ca. halvdelen af patienterne stadig i live. Median OS estimeres på dette tidspunkt, hvor data endnu ikke er fuldt modne, til 19,2 måneder (95 % CI 15,4 måneder – ikke nået).

I EAP er resultater for overlevelse er rapporteret i de tyske og franske abstracts [18,19] for henholdsvis 37 og 197 patienter. Her er median OS på 24,7 måneder (95 % CI 8,1 - 41,3) og 32,9 måneder (95 % CI 18,7 - NR).

Samlet set er der ikke datagrundlag for en relevant sammenligning.

Effekten af lorlatinib på effektmålet OS kan ikke kategoriseres.

CNS-progression (CNS-PFS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet CNS-progression kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi ALK-positiv NSCLC giver hjernemetastaser hos ca. halvdelen af patienterne, hvilket kan medføre betydelig morbiditet.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet CNS-progression kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I ansøgers endelige ansøgning er der ikke data for CNS-PFS, men for effektmålet intracranial time to tumour progression (IC-TTP). Dette effektmål indeholder ikke patienter, som er døde af andre årsager, men er ellers ækvivalent til CNS-PFS. Fagudvalget vurderer, at der er stor indirekthed i forhold til effektmålet defineret i Medicinrådets protokol, da data beskriver en anden patientpopulation end den definerede. Fagudvalget vurderer dog, at data fra Study 1001 kan give en indikation af lorlatinibs effekt på hjernemetastaser

Median IC-TTP var 15,7 måneder (95 % CI 11,0-15,7) i kohorten EXP-4 og ikke nået (95 % CI 8,3 – ikke nået) i kohorten EXP-5. Fagudvalget bemærker, at 51 ud af 81 patienter (62,9 %) med målbare hjernemetastaser i study 1001 (alle kohorter) opnåede et intrakranielt respons. Det indikerer, at lorlatinib givet efter progression på to eller flere linjer ALK-TKI har effekt på hjernemetastaser.

Data fra EAP rapporterer, at 285 ud af 385 patienter (74 %), hvor data var tilgængelige, havde hjernemetastaser ved behandlingsstart med lorlatinib. Data fra den amerikanske/sydøstasiatiske [17], franske [19] og sydkoreanske [21] del af EAP



rapporterer, at henholdsvis 34,6 % (18/52), 42,9 % (79/184) og 100 % (3/3) opnåede et intrakranielt respons ved behandling med lorlatinib.

Fagudvalget bemærker, at effekten er lidt lavere i EAP end observeret i Study 1001, men at dette kan skyldes, at patienterne i EAP har været igennem flere behandlingslinjer.

Fagudvalget henviser til overordnede overvejelser i gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1 vedrørende fagudvalgets erfaringer med ALK-TKI og platinbaseret kemoterapi.

Baseret på resultater fra Study 1001, EAP og fagudvalgets kliniske erfaring med andre ALK-TKI'er og kemoterapi vurderer fagudvalget, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi, men at der er betydelige usikkerheder.

Uønskede hændelser (adverse events, AE)

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.

Progressionsfri overlevelser (PFS)

Som beskrevet i Medicinrådets protokol er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter generelt tåler behandling med en ALK-TKI godt i sammenligning med kemoterapi. Behandling efter progression på lorlatinib vil typisk bestå af platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en ALK-TKI længst muligt pga. den favorable bivirkningsprofil.

Samlet set er der ikke datagrundlag for en kvantitativ analyse. Effekten af lorlatinib på effektmålet PFS kan derfor ikke kategoriseres, men fagudvalget har beskrevet resultaterne for lorlatinib.

I studiet af lorlatinib (Study 1001) indgik kohorten EXP-4-5 (n = 111), som består af patienter, der tidligere er behandlet med to eller flere ALK-TKI'er. For denne samlede kohorte var median PFS 6,9 måneder (95 % CI 5,4-9,5).

I EAP er data for PFS opgjort i alle studier, og der rapporteres mediane PFS fra 5,1-14,8 måneder. De fleste studier rapporterer PFS på omkring 8 måneder. Resultater fra det amerikanske/sydøstasiatiske EAP [17] og det franske abstract [19] for henholdsvis 76 og 197 patienter rapporterer begge en median PFS over 9 måneder.

Fagudvalget bemærker, at der er forskel på de observerede PFS i Study 1001 og i de rapporterede EAP-data, men at forskellen eventuelt kan skyldes en forskellig scanningskadence i Study 1001 og EAP. Scanningskadcenen i EAP afhænger af det enkelte lands lokale praksis, hvor der kan være stor varians landene imellem.

Livskvalitet

Fagudvalget henviser til gennemgangen af dette effektmål i klinisk spørgsmål 1, afsnit 5.1.4.



5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi til patienter med uhelbredelig NSCLC med ALK-translokation, som tidligere er behandlet med crizotinib og en anden ALK-TKI, ikke kan kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget bemærker, at det er svært at vurdere effekten af tredjelinjebehandlingen i dette kliniske spørgsmål, da der ikke foreligger data for en patientpopulation, som minder tilstrækkeligt om den danske patientpopulation, og der ikke foreligger relevant data for komparator.

Fagudvalget har klinisk erfaring med andre ALK-TKI'er og med platinbaseret kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at ALK-TKI'er generelt er bedre tolereret af patienterne end platinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget foreslår, at behandlingslinjer efter andenlinjebehandling skal bero på en individuel klinisk vurdering.

6. Andre overvejelser

Fagudvalget har en forventning om, at der i dansk klinisk praksis primært vil være patienter, som falder ind under den første del af indikationsbeskrivelsen (klinisk spørgsmål 1), dvs. anvendelse af lorlatinib efter alectinib.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning for anden- og tredjelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft.



8. 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. American Joint Committee On Cancer. Lung Cancer Staging 7th edition. 2009;1–2. Tilgængelig fra: <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf>
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
5. 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>
6. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108–11.
7. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol*. 2018;8.
8. ASCO. ASCO 2018: Updated ALEX Trial Results on Alectinib in Treatment-Naive ALK Mutation–Positive NSCLC. 2018.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(9):829–38. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586279>
10. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
12. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA EPAR Lorlatinib. 2019;31(February). Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf
13. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(12):1654–67. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518306491>
14. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–9.
15. Bauer TM, Shaw AT, Johnson ML, Navarro A, Gainor JF, Thurm H, et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol* [internet]. 2020;15(1):55–65. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>
16. Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E, et al. GLASS: Global



- Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer*. 2020;148(July 2020):48–54.
17. Zhu VW, Lin YT, Kim DW, Loong HH, Nagasaka M, To H, et al. An International Real-World Analysis of the Efficacy and Safety of Lorlatinib Through Early or Expanded Access Programs in Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor–Refractory ALK-Positive or ROS1-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(9):1484–96. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.019>
 18. Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, Stratmann JA, Riedel R, Schäfer M, et al. 1368P Lorlatinib in pretreated ALK/ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the German early access program. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S874. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1682>
 19. Baldacci S, Besse B, Avrillon V, Mennecier B, Dubray-Longeras P, Mazieres J, et al. 1303P Lorlatinib for advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy and safety data from IFCT-1803 LORLATU expanded access program (EAP) cohort. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31:S843. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1617>
 20. Hochmair M. TREATMENT OBSERVATIONS AND CLINICAL EXPERIENCE WITH LORLATINIB IN PRETREATED ALK AND ROS1 REARRANGED NSCLC PATIENTS. I: Abstract 2019 World conference on Lung Cancer [internet]. 2019 [citeret 11. januar 2021]. s. P2.14-46. Tilgængelig fra: https://library.iaslc.org/virtual-library-search?product_id=15&author=Hochmair&category=
 21. Lee J, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Choi Y La, et al. Efficacy and Safety of Lorlatinib in Korean Non–Small-Cell Lung Cancer Patients With ALK or ROS1 Rearrangement Whose Disease Failed to Respond to a Previous Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin Lung Cancer* [internet]. 2019;20(3):215–21. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.12.020>
 22. Kilickap S. LORLATINIB IN ALK- OR ROS1-POSITIVE NONSMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS: EXPERIENCE FROM AN EARLY ACCESS PROGRAM IN TURKEY. I: Abstracts 2019 World Conference on Lung Cancer. 2019. s. P1.14-15.
 23. Shaw AT, Bauer TM, De Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Solomon BJ et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383_2018-29. Tilgængelig fra: DOI: 10.1056/NEJMoa2027187
 24. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, Yeap BY, Chin E, Rooney M, et al. Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. *J Thorac Oncol* [internet]. 2020;15(2):258–65. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.014>
 25. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): A French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–17.
 26. 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.
 27. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874–86.
 28. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(22):2078–92. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801005>



29. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
30. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist*. 2019;24(8):1103–10.



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
2.0	24. februar 2021	Revurdering på baggrund af nye data for lorlatinib og en ny pris. Data er indsendt som et tillæg til den eksisterende ansøgning fra 25. februar 2020. Ansøger har ikke indsendt nye data for komparator.
1.0	23. april 2020	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag 1

Table 4. Effektestimater fra ALUR og ASCEND

Som beskrevet i afsnit 5.1.2 vurderer fagudvalget ikke, at data fra ALUR og ASCEND-5 kan benyttes til at vurdere effekten af den definerede komparator til lorlatinib, da der i disse studier blev benyttet en anden behandling i en senere behandlingslinje end specificeret i Medicinrådets protokol.

Data fra disse studier benyttes i den sundhedsøkonomiske model. Derfor er de rapporteret i dette bilag.

Klinisk spørgsmål 1	Lorlatinib EXP-3B (Study 1001)	Platinbaseret kemoterapi / pemetrexed (Lin et al.)	TKI-behandling Duruisseaux et al.	ALUR (pemetrexed el. docetaxel efter platinbaseret kemoterapi)	ASCEND (pemetrexed el. docetaxel efter platinbaseret kemoterapi)
Type af studie	Ikke-randomiseret	Observationelt studie	Observationelt studie	Data benyttes ikke i vurdering	Data benyttes ikke i vurdering
OS, median (mdr.)	21,1 [12,3;NR]		6,4	NR [8,6; NR]	20,1 [11,9; 25,1]
CNS-progression	NR [6,9;NR]			1,4 [1,2;1,6]	1,5 [1,3; 1,8]
SAE's (% patienter med mindst 1)	62,4			41,2	53
PFS, median (mdr.)	5,5 [2,9;8,2]	3,2		1,6 [1,3;4,1]	1,6 [1,4;2,8]
Livskvalitet					

NR står for "ikke nået".