

Medicinrådets vurdering vedrørende brigatinib til førstelinjebehandling 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. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	109504
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	7
3.1	Ikke-småcellet lungekræft	7
3.2	Brigatinib	8
3.3	Nuværende behandling	9
4.	Metode	9
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	15
5.1.3	Evidensens kvalitet	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier	17
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	26
6.	Relation til behandlingsvejledning	26
7.	Referencer	27
8.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	30
9.	Versionslog	32
10.	Bilag 1: Evidensens kvalitet	33
10.1	Cochrane – risiko for bias.....	33

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

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



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at datagrundlaget ikke tillader, at den samlede værdi af brigatinib sammenlignet med alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Der er dog både dokumentation fra kliniske studier og klinisk erfaring fra fagudvalget, hvilket Rådets konklusion er bygget på.

Begge lægemidler er andengenerations ALK-tyrosin kinase inhibitorer og er hver især sammenlignet med crizotinib i randomiserede kliniske studier. Der er forskelle på studierne, som gør, at der ikke er udført en statistisk, indirekte sammenligning. For overlevelse er observationstiden i studiet af brigatinib for kort til at vurdere, om der er forskelle mellem alectinib og brigatinib. På effektmålene sygdomsprogression i centralnervesystemet og progressionsfri overlevelse er der vist en markant bedre effekt af både brigatinib og alectinib end crizotinib. Forskelle i studiepopulation og studiedesign gør, at vi ikke kan drage sikre konklusioner om en eventuel forskel mellem brigatinib og alectinib for disse to effektmål. For livskvalitet viser data, at gennemsnitlig tid til forværring af livskvalitet er sammenlignelig mellem brigatinib og alectinib.

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. På baggrund af det foreliggende datagrundlag samt fagudvalgets kliniske erfaring er der dog ikke grund til at formode, at der er forskel i alvorlige bivirkninger, som kan være af væsentlig betydning for patienterne. Dette understøttes af, at forskellen i bivirkninger mellem brigatinib og alectinib ikke medfører en forskel mellem lægemidlerne, hvad angår livskvalitet.



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 (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

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

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



2. Begreber og forkortelser

ALK:	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
BIRC:	<i>Blinded Independent Review Committee</i>
CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</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>
IASCL:	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
IRC:	<i>Independent Review Committee</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NMA:	Netværksmetaanalyse
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-small-cell lung cancer</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QLQ-C30:	<i>Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ROS1:	<i>ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase</i>
RR:	Relativ risiko



SMD: *Standardized Mean Difference*

TKI: *Tyrosin Kinase Inhibitor*

TNM: System til at klassificere tumorer (*Tumor, Node, Metastasis*)



3. Introduktion

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

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Takeda. Medicinrådet modtog ansøgningen den 25. november 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har brigatinib sammenlignet med alectinib i førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft?

3.1 Ikke-småcellet lungekræft

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [1,2]. I slutningen af 2016 levede knap 11.151 personer med lungekræft, mens ca. 3.700 personer årligt dør af lungekræft [2]. Den seneste årsrapport fra Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register viser, at 1-årsoverlevelsesraten for samtlige nydiagnosticerede patienter med lungekræft udredt i 2017 uanset stadie var 51,4 %, mens 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2013 var 15,9 % [3]. Der er altså tale om en sygdom med en dårlig prognose og kort overlevelse efter diagnostetidspunkt for størstedelen af patienterne.

Af de diagnosticerede patienter med lungekræft har ca. 85-90 % ikke-småcellet lungekræft (*non-small-cell lung cancer* (NSCLC)) [4]. NSCLC inddeles på baggrund af histologi/cytologi i planocellulære og ikke-planocellulære tumorer. Fagudvalget estimerer, at ca. 25 % af patienterne har planocellulære tumorer (svarende til ca. 1.000 patienter), og ca. 75 % af patienterne har ikke-planocellulære tumorer (svarende til ca. 3.000 patienter). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er såkaldte adenokarcinomer.

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

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. Langt de fleste kliniske studier benytter TNM-version 7 [5], mens man i dansk klinisk praksis i dag anvender version 8 [6]. I henhold til version 7 har patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3-sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom. Disse stadier betragtes som udgangspunkt som uhelbredelig NSCLC.



Behandlingsmålet for patienter med uhelbredelig NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse. Patienter med uhelbredelig NSCLC får systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi og såkaldt targeteret behandling med tyrosinkinasehæmmere (*Tyrosin Kinase Inhibitor* (TKI)). Valg af behandling er afhængig af tumorkarakteristika, hvor tilstedeværelsen af bestemte biomarkører afgør valg af patientens behandling. Hvis en undersøgelse af tumoren viser genetiske eller kromosomale ændringer, som en behandling kan målrettes mod, vil en targeteret behandling være første valg. I dansk klinisk praksis drejer det sig på nuværende tidspunkt om to biomarkører; aktiverende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-mutationer samt anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokationer [7]. Dertil kommer ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase (ROS1) som en mulig tredje biomarkør, hvortil Medicinrådet er ved at vurdere et targeteret lægemiddel. Targeteret behandling er aktuelt kun relevant for patienter med uhelbredelig NSCLC og ikke for patienter med NSCLC i tidligere stadier, hvor en behandling med sigte på helbredelse er en mulighed.

ALK-positiv NSCLC kendetegnes ved ALK-translokationer i tumurvævet, som aktiverer adskillige signaleringskaskader involveret i tumordannelse. ALK-translokationer forekommer sjældent med en frekvens på under 1 % ud af alle nydiagnosticerede lungekræfttilfælde. I 2018 lå frekvensen på 0,6 % svarende til 30 patienter [3]. Overlevelsen for patienter med ALK-positiv NSCLC er betydeligt bedre end for den samlede gruppe af patienter med lungekræft, når de behandles med en ALK-TKI. I et klinisk forsøg med ALK-TKI'en alectinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv NSCLC (ALEX-studiet) var der en median progressionsfri overlevelse på mindst 34,8 måneder [8].

Omkring halvdelen af patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC vil i deres sygdomsforløb få metastaser til centralnervesystemet (CNS), herefter omtalt som hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet – ofte med neurologiske dysfunktioner og kognitive ændringer [9–11].

3.2 Brigatinib

Brigatinib er en tyrosinkinasehæmmer (TKI) med specifik aktivitet mod ALK, IGF-1R, ROS1 og EGFR. ALK er et af de molekyler, som spiller en afgørende rolle for cellevækst og differentiering. Ved at hæmme ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og deres evne til at formere sig, og som er særligt aktive i ALK-positiv NSCLC [12]. På den måde mindsker brigatinib tumors vækst og spredning.

Brigatinib har fået en indikationsudvidelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)). Den nye indikation er:

Brigatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med ALK-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), som ikke tidligere er behandlet med en ALK-TKI.



Brigatinib har også følgende EMA-indikation, hvortil det også blev anbefalet af Medicinrådet i september 2019:

Brigatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden ALK-positiv, ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som tidligere har fået behandling med crizotinib.

Brigatinib administreres oralt som én tablet dagligt. Efter syv dages indkøringsperiode med 90 mg én gang dagligt øges dosis til 180 mg én gang dagligt. Lægemidlet gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

Ifølge fagudvalget vil ca. 43 patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC årligt være kandidater til førstelinjebehandling med brigatinib i Danmark.

3.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af uhelbredelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. For patienter med uhelbredelig NSCLC med en genetisk ændring, hvortil der er en targeteret behandling, vil den targeterede behandling være førstevalg for hovedparten af patienterne i nuværende dansk klinisk praksis. Medicinrådets behandlingsvejledning for førstelinjebehandling af uhelbredelig NSCLC beskriver behandlingen af patienter med ALK-translokation og aktiverende EGFR-mutation [7]. Her er alectinib førstevalg til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC. Fagudvalget forventer, at langt størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation bliver behandlet med alectinib i førstelinje.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende brigatinib beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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



Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen. Der blev ikke identificeret nogen direkte sammenligning af brigatinib med alectinib. På baggrund af litteratursøgningen er følgende 5 fuldtekstartikler udvalgt:

- En fuldtekstartikel fra ét randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial* (RCT) for brigatinib (ALTA-1L-studiet) [13].
- Tre fuldtekstartikler fra to alectinib-RCT'er (ALEX- og ALESIA-studierne) [14–16].
- En fuldtekstartikel fra én netværksmetaanalyse [17].

Alle fuldtekstartikler, undtagen netværksmetaanalysen, er medtaget i vurderingen. Medicinrådet har desuden valgt at tillægge primær analysen fra ALEX-studiet til vurderingen, Peters et al.-publikationen [18], pga. yderligere data (se tabel 4). Derudover indgår EMAs EPAR og produktresumé for brigatinib [19,20] og alectinib [21,22].

Tabel 1 viser de fuldtekstartikler, der indgår i Medicinrådets vurdering af brigatinib til førstelinjebehandling af uhelbredelig ALK-positiv NSCLC.



Tabel 1. Oversigt over fuldtekstartikler, der indgår i vurderingen

	ALTA-1L/NCT02737501	ALEX/NCT02075840	ALESIA/ NCT02838420
Publikationer	Camidge DR et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(31) [13]	Mok T et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. <i>Ann Oncol.</i> 2020;31(8) [15] Gadgeel S et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. <i>Ann Oncol.</i> 2018;29(11) [14] Peters et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2017;377(9) [18]	Zhou C et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> [internet]. 2019;7(5):437–46 [16]
Population	Patienter med uhelbredelig (lokalt avanceret (stadie IIIB) eller metastatisk (stadie IV)) ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget en TKI-hæmmer (ALK-naive)	Patienter med uhelbredelig (avanceret/recurrent (stadie III) eller metastatisk (stadie IV)) ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres avancerede sygdom (behandlingsnaive)	Patienter med uhelbredelig (stadie IIIB eller IV) ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres avancerede sygdom (behandlingsnaive)
Intervention	Brigatinib vs. crizotinib	Alectinib vs. crizotinib	Alectinib vs. crizotinib
Data	Inklusion fra 98 centre i Nord- og Sydamerika, Europa, Australien og Asien	Inklusion fra 124 centre i Nordamerika, Europa, Australien og Asien	Inklusion fra 21 centre i Kina, Sydkorea og Thailand



Median opfølgningstid	24,9 måneder i brigatinib-armen	48,2 måneder for OS/37,8 måneder for PFS (investigator-vurderet) i alectinib-armen 18,6 måneder for PFS og CNS-progression (IRC- vurderet) i alectinib-armen	16,2 måneder i alectinib-armen
Respon- evaluering	RECIST 1.1; uafhængig komité	RECIST 1.1; investigator og uafhængig komité	RECIST 1.1; investigator og uafhængig komité



Studie- og baselinekarakteristika (tabel 2) for de inkluderede studier beskrives nedenfor.

ALTA-1L [13]: Dette er et randomiseret, ublindt fase 3-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af førstelinjebehandling med brigatinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget en TKI-hæmmer (ALK-naive). Patienterne blev randomiseret 1:1 til brigatinib, 180 mg én gang dagligt (efter syv dages indkøringsperiode med 90 mg én gang dagligt) (n=137), eller crizotinib, 250 mg to gange dagligt (n=138). Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelsen af CNS-metastaser (ja el. nej) og tidligere kemoterapi (≥ 1 hel cyklus) for lokalt avanceret eller metastatisk sygdom (ja el. nej). Overkrydsning fra crizotinib til brigatinib var tilladt ved progression. De nyeste opdaterede studiedata (anden interim analyse) stammer fra median opfølgningstid på 24,9 måneder i brigatinib-armen sammenlignet med 15,2 måneder i crizotinib-armen (opfølgning stoppede ved overkrydsning). To blinde uafhængige review-komitéer (*Blinded Independent Review Committees* (BIRCs)) vurderede sygdomsprogression; én for general sygdomsprogression (*all disease*) ved brug af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1 og én for intrakraniel CNS-progression. Studiets primære endepunkt var BIRC-vurderet progressionsfri overlevelse (*Progression Free Survival* (PFS)). Sekundære endepunkter af relevans for denne vurdering inkluderede BIRC-vurderet objektiv responsrate (ORR), intrakraniel PFS, samlet overlevelse (*Overall Survival* (OS)), sikkerhed og livskvalitet (målt med EORTC-QLQ-C30). Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.

ALEX [14,15]: Dette er et randomiseret, ublindt fase 3-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af førstelinjebehandling med alectinib sammenlignet med crizotinib hos patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde modtaget behandling mod deres sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til alectinib, 600 mg to gange dagligt (n=152), eller crizotinib, 250 mg to gange dagligt (n=151). Randomiseringen var stratificeret efter performance status (PS 0/1 vs. 2), race (asiatisk vs. ikke-asiatisk) og tilstedeværelsen af CNS-metastaser (ja el. nej). Overkrydsning mellem armene var ikke tilladt per-protokol. Efterfølgende behandling ved progression var op til den behandlende læge og kunne inkludere alectinib efter crizotinib i de lande, hvor behandlingen var godkendt. De nyeste opdaterede studiedata (endelige, modne PFS-data og OS/sikkerhedsdata efter 5 års opfølgning) stammer fra median opfølgningstid på 48,2 måneder for OS (37,8 måneder for PFS) i alectinib-armen sammenlignet med 23,3 måneder for OS (23 måneder for PFS) i crizotinib-armen. Sygdomsprogression blev vurderet af investigator eller af en uafhængig review-komité (*Independent Review Committee* (IRC)) ved brug af RECIST 1.1. IRC lavede to vurderinger af sygdomsprogression: én for general sygdomsprogression (*all disease*) og én for CNS-endepunkter – begge ved brug af RECIST 1.1. IRC vurderede alene sygdomsprogression i forbindelse med den primære analyse og ikke ved senere tidspunkter. Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet PFS. Sekundære endepunkter inkluderede IRC-vurderet PFS, IRC-vurderet tid til CNS-progression, OS, sikkerhed og livskvalitet (målt med EORTC-QLQ-C30). Effektanalyser blev opgjort for *intention-to-treat* (ITT)-populationen, og sikkerhedsanalyser blev opgjort for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis.



ALESIA [16]: Studiet er magen til ALEX-studiet i design, men inkluderede kun asiatiske patienter. Studiets formål var at sammenligne den kliniske effekt af alectinib med crizotinib for at afgøre, om PFS-effekten vil være sammenlignelig med den, der blev rapporteret i ALEX-studiet. Studiebeskrivelsen af ALEX-studiet (se ovenfor) beskriver også ALESIA.

Tabel 2. Baselinekarakteristika for ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne

	ALTA-1L		ALEX		ALESIA	
	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)	Alectinib (n=152)	Crizotinib (n=151)	Alectinib (n=125)	Crizotinib (n=62)
Medianalder (range)	58 (27-86)	60 (29-89)	58 (25-88)	54 (18-91)	51 (43-59)	49 (41-59)
Kvinder, n (%)	69 (50)	81 (59)	84 (55)	87 (58)	61 (49)	28 (45)
Race, n (%)						
Ikke-asiatisk	78 (57)	89 (64)	83 (55)	82 (54)		
Asiatisk	59 (43)	49 (36)	69 (45)	69 (46)	125 (100)	62 (100)
ECOG, n (%)						
0/1	131 (96)	132 (96)	142 (93)	141 (93)	121 (97)	61 (98)
2	6 (4)	6 (4)	10 (7)	10 (7)	4 (3)	1 (2)
Stadie, n (%)						
IIIB	8 (6)	12 (9)	4 (3)	6 (4)	13 (10)	4 (7)
IV	129 (94)	126 (91)	148 (97)	145 (96)	112 (90)	58 (94)
CNS-metastaser, n (%)	40 (29)	41 (30)	64 (42)	58 (38)	44 (35)	23 (37)
Tidligere strålebehandlin g af hjernen, n (%)	18 (13)	19 (14)	26 (17)	21 (14)	8 (6)	5 (8)
Tidligere kemoterapi for avanceret sygdom, n (%)	36 (26)	37 (27)	0	0	0*	0*

* 6 % og 15 % af patienterne i henholdsvis alectinib- og crizotinib-armen havde tidligere modtaget kemoterapi mod lokaliseret sygdom.

Alle studierne undersøger effekten af en behandling med en TKI-hæmmer hos patienter med ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere har modtaget en TKI-hæmmer. Fagudvalget bemærker, at der i ALTA-1L og ALEX-studierne primært indgår patienter i PS 0/1 med stadie IV-sygdom. Der var lidt flere ikke-asiatiske patienter end asiatiske patienter i ALTA-1L- og ALEX-studierne, og ALESIA-studiet inkluderede kun asiatiske patienter. Der var færre patienter, der tidligere havde modtaget strålebehandling af hjernen, i ALESIA-studiet.

Der var betydelige forskelle mellem studierne, både hvad angår studiedesign og studiepopulation. De væsentligste forskelle er fremhævet i tabel 3.



Tabel 3. Væsentligste studieforskelle mellem ALTA-1L- og ALEX/ALESIA-studierne

	ALTA-1L	ALEX og ALESIA
Overkrydsning fra kontrolarmen (crizotinib-armen) til intervention ved progression	Tilladt	Ikke tilladt per-protokol. I ALEX-studiet var efterfølgende behandling ved progression op til den behandlende læge og kunne inkludere alectinib i de lande, hvor behandlingen var godkendt.
CNS-metastaser i crizotinib-armen ved baseline*	30 %	38 % i ALEX og 37 % i ALESIA
Patienter, der tidligere havde modtaget kemoterapi [§]	Tilladt	Ikke tilladt

* CNS-metastaser har en prognostisk betydning for patienter behandlet med crizotinib, da crizotinib har dårligere penetrans til CNS (lavere koncentration af lægemiddel) og dermed ikke er effektiv mod CNS-metastaser [23–25]. Dette er af mindre betydning for brigatinib og alectinib, som har effekt mod CNS-metastaser [13–16]. Derudover har patienter med CNS-metastaser dårligere prognose [26–29].
§ Patienter uden forudgående behandling vil teoretisk have et bedre behandlingsrespons.

Forskellene oplyst i tabel 3 kan potentielt påvirke størrelsesordenen på effektestimaterne mellem studierne og er dermed af betydning for sammenligneligheden af de tre studiepopulationer.

Fagudvalget bemærker, at patienterne i ALEX-studiet er mest sammenlignelige med den danske patientpopulation, da de fleste patienter i Danmark ikke vil have modtaget kemoterapi før behandling med en TKI-hæmmer. Dog er der flere asiatiske patienter inkluderet i studiet, end der forventes i en dansk patientpopulation. Fagudvalget forventer ikke, at der er forskel på effekt eller bivirkninger i forhold til asiatisk/ikke-asiatisk etnicitet. Derudover er der i begge studier meget få patienter i PS2.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag og databehandling beskrevet.

Ansøger har indsendt en narrativ sammenligning af brigatinib med alectinib på baggrund af ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne. Dette begrundes i de væsentlige forskelle mellem studiedesign og studiepopulationer, jf. tabel 3 i afsnit 5.1.1, hvilket ikke tillader en statistisk indirekte sammenligning. Medicinrådet understreger, at en narrativ sammenligning er lavere i evidenshierarkiet end en direkte eller indirekte analyse.

Udover den narrative sammenligning af de tre studier har ansøger inkluderet data fra en netværksmetaanalyse (NMA) fra Elliot et al. vedr. behandling af ALK-positiv NSCLC med TKI-hæmmere [17]. I studiet indgik der 13 RCT'er, der sammenlignede crizotinib, ceritinib og alectinib med kemoterapi (7 studier) samt alectinib, ceritinib og brigatinib med crizotinib (6 studier). ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne indgik i netværksmetaanalysen. Medicinrådet bemærker, at antagelsen om "joint randomization" er væsentlig for at kunne sammenligne forskellige studier i en NMA. Det



betyder, at man som udgangspunkt skal forvente, at alle patienterne i studierne kunne være randomiseret til de forskellige behandlinger i ét samlet studie. På grund af de forskelle i studiepopulationer, som er beskrevet i tabel 3, mener Medicinrådet ikke, at forudsætningerne for en NMS er opfyldt, og resultaterne af NMA'en skal derfor tolkes med store forbehold. Blandt andet er populationerne forskellige hvad angår tidligere behandlinger, og effektmål er ikke opgjort på samme måde på tværs af studierne.

Medicinrådet vurderer, at NMA'en ikke bidrager med større sikkerhed angående estimerne eller anden information, som kan ændre konklusionen baseret på den narrative sammenligning. Medicinrådet gør opmærksom på, at hvis det vurderes, at en indirekte sammenligning ikke er forsvarlig, er det heller ikke forsvarligt at bruge en større analyse som en NMA. Derfor er fagudvalgets vurdering af klinisk værdi udelukkende baseret på den narrative sammenligning.

Datagrundlaget for den narrative sammenligning af brigatinib og alectinib er følgende:

- OS- og PFS-data fra ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne. Kun IRC-vurderet PFS-data fra alectinib studierne er medtaget.
- Sikkerheds- (behandlingsophør grundet uønskede hændelser og uønskede hændelser grad 3-4) og livskvalitetsdata fra ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne. I protokollen ønskede Medicinrådet data på gennemsnitlig ændring over tid fra baseline i EORTC-QLQ-C30. Ansøger har kun indsendt data for dette fra ALTA-1L-studiet. Derudover har ansøger indsendt en HR for gennemsnitlig tid til forværring (≥ 10 points) for ALTA-1L- og ALEX-studierne. ALESIA-studiet rapporterer ikke nogen livskvalitetsdata.
- CNS-progression-data fra ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne. I protokollen ønskede Medicinrådet data på median CNS-progression, som også kaldes intrakraniell PFS, hos *intention-to-treat* (ITT)-populationen, dvs. en analyse, der kun omfatter progression i hjernen. CNS-progression er opgjort forskelligt i studierne, og det besværliggør enhver sammenligning. I ALTA-1L-studiet er der data på intrakraniell PFS, men kun opdelt på subpopulationsniveau (patienter med og uden CNS-metastaser ved baseline) [13]. I brigatinibs EPAR er der data fra en *competing risk*-analyse for CNS-progression i ITT-populationen, præsenteret som HR [19]. I ALEX- og ALESIA-studierne er der data på tid til CNS-progression i ITT-populationen, rapporteret som en *cause-specific* HR ved første data cut-off efter median opfølgningstid på 18,6 måneder i alectinib-armen i ALEX-studiet [18] og 16,2 måneder i ALESIA-studiet [16]. Efterfølgende er der publiceret detaljeret CNS-data fra ALEX-studiet, men kun på subpopulationsniveau, og som ikke kan sammenlignes med data på brigatinib pga. forskel i analyserne [14]. I den narrative sammenligning vil HR fra en *competing risk*-analyse for brigatinib og *cause-specific* HR for alectinib indgå i vurderingen.

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



5.1.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af brigatinib er baseret på en narrativ sammenligning med alectinib, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Overordnet er det vurderet, at der er lav risiko for bias ved alle tre inkluderede studier.

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

5.1.4 Effektestimater og kategorier

Tabel 4 giver et overblik over effektestimaterne fra ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne, som indgår i den narrative sammenligning.



Tabel 4. Effektestimater fra ALTA-1L-, ALEX- og ALESIA-studierne

Effekt mål (MKRF)	ALTA-1L ¹ (brigatinib vs. crizotinib)		ALEX ² (alectinib vs. crizotinib)		ALESIA ³ (alectinib vs. crizotinib)		Aggregeret værdi for effektmålet
	Absolut forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	Relativ forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	Absolut forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	Relativ forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	Absolut forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	Relativ forskel i forhold til crizotinib (95 % CI)	
Median OS (MKRF 3 mdr.)	NR	HR = 0,92 (0,57; 1,47)	NR i alectinib 57,4 mdr. i crizotinib	HR = 0,67 (0,46; 0,98)	NR	HR = 0,28 (0,12; 0,68)	Kan ikke kategoriseres
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (MKRF 5 %-point)	4 %-point (-3,57; 11,65)	RR = 1,43 (0,71; 2,87)	-0,1 %-point (-7,93; 8,14)	RR = 1,0 (0,58; 1,73)	-3 %-point (-4,90; 13,48)	RR = 0,72 (0,27; 1,93)	Kan ikke kategoriseres
CNS-progression (MKRF 3 mdr.)	ND	HR = 0,30 (0,17; 0,53)*	ND	HR = 0,16 (0,10; 0,28)**	ND	HR = 0,14 (0,06; 0,30)**	Kan ikke kategoriseres
Median PFS (MKRF 3 mdr.)	13 mdr.†	HR = 0,49 (0,35; 0,68)†	15,3 mdr.‡	HR = 0,50 (0,36; 0,70)‡	NR i alectinib 11,1 mdr. i crizotinib	HR = 0,37 (0,22; 0,61)‡	Kan ikke kategoriseres
Uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF 5 %-point)	12 %-point (0,84; 22,74)	RR = 1,19 (1,00; 1,41)	-4,3 %-point (-6,85; 15,30)	RR = 0,94 (0,78; 1,13)	-19 %-point (4,34; 33,17)	RR = 0,60 (0,41; 0,87)	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet (Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30) (MKRF 10 point)	3,1 point (-0,7; 8,0)	ND	ND	ND	ND	ND	Kan ikke kategoriseres



Livskvalitet (Gennemsnitlig tid til forværring i EORTC-QLQ-C30 (≥ 10 point))	18,4 mdr.	HR = 0,70 (0,40; 1,00)	ND	HR = 0,72 (0,38; 1,39)	ND	ND	Kan ikke kategoriseres
--	-----------	------------------------	----	------------------------	----	----	------------------------

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Kan ikke kategoriseres.

På det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at vurdere, om der er klinisk relevante forskelle på brigatinib og alectinib på de undersøgte effektmål. Samlet vurderer fagudvalget, at brigatinib og alectinib forekommer lige effektive.

Kvalitet af den samlede evidens

Meget lav

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = Relativ risiko, NR = *Not reached*, ND = *No data*. *HR fra competing risk analyse på ITT-populationen. ***Cause-specific* HR i ITT-populationen. †BIRC-vurderet. ‡IRC-vurderet.

¹ Opfølgningstiden var 24,9 mdr. i brigatinib-armen og 15,2 mdr. i crizotinib-armen for alle effektmål. Overlevelsedata, behandlingsophør, PFS, uønskede hændelser grad 3-4 og livskvalitet (gennemsnitlig tid til forværring i EORTC-QLQ-C30) fra Camidge et al. [13], CNS-progression og livskvalitet (gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30) fra brigatinibs EPAR [19].

² Overlevelsedata, behandlingsophør og uønskede hændelser grad 3-4 er fra Mok et al. [15] med en opfølgningstid på 48,2 mdr. i alectinib-armen og 23,3 mdr. i crizotinib-armen. CNS-progression og PFS er fra Peters et al. [18] med opfølgningstid på 18,6 mdr. i alectinib-armen og 17,6 mdr. i crizotinib-armen. Data på livskvalitet (gennemsnitlig tid til forværring i EORTC-QLQ-C30) stammer fra Medicinrådets vurdering af alectinib [30].

³ Alle data stammer fra Zhou et al. med opfølgningstid på 16,2 mdr. i alectinib-armen og 15,0 mdr. i crizotinib-armen [16].



Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi der er tale om uhelbredelig sygdom, hvor forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet vurderes afgørende. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, og i denne sammenhæng har fagudvalget vurderet median OS som det mest relevante effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel er 3 måneder.

Hverken ALTA-1L-, ALEX- eller ALESIA-studierne har modne OS-data. OS-data fra alle studier skal derfor tolkes med stor forsigtighed.

Efter median opfølgningstid på 24,9 og 15,2 måneder var median OS ikke opnået i henholdsvis brigatinib- og crizotinib-armen i ALTA-1L-studiet [13]. Overlevelseskurven i Camidge et al. [13] viser, at der stadigvæk ikke ses adskillelse af de to arme, hvilket indikerer, at der ikke er forskel mellem behandlingerne. Dette skyldes højst sandsynligt den relativt korte opfølgningstid. OS-raten ved 2 år var 76 % og 74 % i hhv. brigatinib- og crizotinib-armen. HR ligger på 0,92 (0,57; 1,47) og dækker over både positiv eller negativ merværdi (bredt konfidensinterval, hvor den øvre grænse overstiger 1). Det fremhæves desuden, at overkrydsning fra crizotinib til brigatinib ved progression var tilladt i studiet. Det betyder, at OS-data reflekterer effekten af sekventiel behandling med TKI frem for den isolerede effekt af crizotinib alene på overlevelse.

Efter median opfølgningstid på 48,2 måneder var median OS ikke opnået i alectinib-armen i ALEX-studiet [15]. I crizotinib-armen var median OS 57,4 måneder efter median opfølgningstid på 23,3 måneder. Overlevelseskurven i Mok et al. [15] viser, at de to arme adskilles efter ca. 18 måneder og forbliver adskilte. Det indikerer, at der er forskel mellem effekten af de to behandlinger. OS-raten ved 5 år var 62,5 % og 45,5 % i hhv. alectinib- og crizotinib-armen. HR ligger på 0,67 (0,46; 0,98). Efter 48 måneder skal data dog tolkes med forsigtighed pga. mange censureringer. Det indikerer, at den aflæste median OS på 57,4 måneder er behæftet med usikkerhed.

Efter median opfølgningstid på 16,2 og 15,0 måneder var median OS ikke opnået i henholdsvis alectinib- og crizotinib-armen i ALESIA-studiet [16]. HR ligger på 0,28 (0,12; 0,68). Data skal dog tolkes med stor forsigtighed pga. kort opfølgningstid set i lyset af patienternes prognose.

Fagudvalget finder, at en forskel mellem brigatinib og alectinib på effektmålet ikke kan vurderes. Datagrundlaget besværliggør sammenligning af OS-data for brigatinib og alectinib, da data stadigvæk er umodne i alle studier, og der er stor forskel i opfølgningstiden. Derudover er der forskel i studiedesign, hvor overkrydsning var tilladt i ALTA-1L-studiet i modsætning til ALEX-studiet. Dette påvirker OS-data og dermed sammenligneligheden af studierne. Fagudvalget understreger dog, at ALEX-studiet viser, at førstelinjebehandling med alectinib til patienter med ALK-positiv NSCLC er mere effektiv end crizotinib. Sammenlagt kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *overlevelse* **ikke kategoriseres**.



Behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi Medicinrådet finder, at ophør med en potentielt effektiv behandling er kritisk for patienterne. For targeterede behandlinger forventes der ikke at være effekt efter ophør med behandlingen (som der evt. kan være for *check point inhibitor*-immunterapi), og patienterne kan risikere hurtig udvikling af sygdommen, hvis behandlingen stoppes (*flare up*). Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %.

13 % og 9 % af patienterne ophørte med behandling med hhv. brigatinib og crizotinib i ALTA-1L-studiet [13]. Den relative risiko var 1,43 (0,71; 2,87).

14,5 % og 14,6 % af patienterne ophørte med behandling med hhv. alectinib og crizotinib i ALEX-studiet [15]. Den relative risiko var 1,0 (0,58; 1,73).

I ALESIA-studiet ophørte 7,0 % og 10,0 % af patienterne behandling med hhv. alectinib og crizotinib [16]. Den relative risiko var 0,72 (0,27; 1,93).

For alle studier dækker den relative risiko over både positiv eller negativ merværdi (bredt konfidensinterval, hvor den øvre grænse overstiger 1). Derfor er det på baggrund af den relative risiko ikke muligt at konkludere, om der er forskel mellem brigatinib eller alectinib og den fælles komparator crizotinib hvad angår behandlingsophør.

Pga. den narrative sammenligning kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *behandlingsophør grundet uønskede hændelser* **ikke kategoriseres**. Fagudvalget fremhæver, at opfølgningstiden i ALEX-studiet er markant længere end i ALTA-1L- og ALESIA-studierne, hvorfor flere behandlingsophør kan registreres i ALEX-studiet. Fagudvalget finder, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem brigatinib og alectinib hvad angår dette effektmål.

CNS-progression

Som beskrevet i protokollen er effektmålet CNS-progression vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter med ALK-positiv NSCLC ofte har spredning til hjernen, hvilket medfører betydelig morbiditet. Effektmålet omfatter både CNS-progression hos patienter med hjernemetastaser på inklusionstidspunktet og patienter, der får hjernemetastaser under behandlingen. Den mindste klinisk relevante forskel i median tid til CNS-progression er 3 måneder, når CNS-progression opgøres som et *time-to-event*-effektmål, hvilket foretrækkes.

Data bliver præsenteret som en HR for CNS-progression i ITT-populationen. Pga. forskel i opgørelsen af effektmålet mellem ALTA-1L- og ALEX/ALESIA-studierne, jf. afsnit 5.1.2., er enhver sammenligning af data mellem studierne forbundet med stor usikkerhed.

I ALTA-1L-studiet er der rapporteret en HR på 0,30 (0,17; 0,53) i sammenligningen mellem brigatinib og crizotinib i ITT-populationen [19].



I ALEX-studiet er der rapporteret en HR på 0,16 (0,10; 0,28) i sammenligningen mellem alectinib og crizotinib i ITT-populationen [18].

I ALESIA-studiet er der rapporteret en HR på 0,14 (0,06; 0,30) i sammenligningen mellem alectinib og crizotinib i ITT-populationen [16].

Alle tre studier viser, at både brigatinib og alectinib er markant mere effektive mod CNS-progression end crizotinib, da de i modsætning til crizotinib kan krydse blod-hjernebarrieren. Da crizotinib ikke er effektiv mod CNS-metastaser [23–25], er frekvensen af CNS-metastaser ved baseline en vigtig prognostisk markør i patienter, der behandles med crizotinib. Patienter behandlet med crizotinib er i højere risiko for at udvikle CNS-metastaser end patienter behandlet med alectinib eller brigatinib, jf. de tre studier. I den sammenhæng er det vigtigt at fremhæve, at flere patienter i crizotinib-armen i alectinib-studierne havde CNS-metastaser ved baseline (38/37 % i ALEX/ALESIA-studierne vs. 30 % i ALTA-1L-studiet). Derudover bemærker fagudvalget, at studierne adskilte sig hvad angår opgørelsen af CNS-progression, hvor strålebehandling af CNS-metastaser i ALTA-1L-studiet blev defineret som progression i modsætning til i ALEX og ALESIA.

Pga. den narrative sammenligning kan værdien af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *CNS-progression* **ikke kategoriseres**. Fagudvalget fremhæver, at pga. forskel i opgørelsen af effektmålet i ALTA-1L-studiet sammenlignet med ALEX/ALESIA-studierne samt forskel i frekvens af patienter med CNS-metastaser ved baseline er enhver sammenligning af data mellem studierne forbundet med stor usikkerhed. Derfor vurderer fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem brigatinib og alectinib hvad angår effektmålet.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) bliver anvendt til at vurdere, hvor lang tid der går, inden sygdommen udvikler sig. PFS er defineret som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 [31] eller dødsfald. Patienter tåler generelt behandling med en TKI godt i sammenligning med andre typer behandling, såsom kemoterapi. Fagudvalget vurderer derfor, at det har stor betydning for patienterne at forblive i behandling med en TKI længst muligt pga. den favorable bivirkningsprofil. I senere behandlingslinjer vil patienterne blive tilbudt platinbaseret kemoterapi, der betragtes som mere bivirkningstungt. Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det i dette tilfælde afspejler patienternes symptombyrde og varighed af respons og ikke er et surrogat for overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel i median PFS er 3 måneder.

PFS-data i tabel 4 stammer fra vurderinger foretaget af de uafhængige komitéer.

Efter median opfølgningstid på 24,9 og 15,2 måneder var median PFS 24,0 og 11,0 måneder i henholdsvis brigatinib- og crizotinib-armen i ALTA-1L-studiet, som giver en effektforskel på 13 måneder til fordel for brigatinib [13]. HR ligger på 0,49 (0,35; 0,68).



Efter median opfølgningstid på 18,6 og 17,6 måneder var median PFS 25,7 og 10,4 måneder i henholdsvis alectinib- og crizotinib-armen i ALEX-studiet, som giver en effektforskel på 15,3 måneder til fordel for alectinib [18]. HR ligger på 0,50 (0,36; 0,70). I Mok et al. er der rapporteret investigator-vurderet PFS-data efter længere opfølgningstid på 37,8 og 23,0 måneder i hhv. alectinib- og crizotinib-armen. Forskellen mellem armene blev endnu større efter længere opfølgningstid. Her rapporteres en median PFS på 34,8 måneder i alectinib-armen og 10,9 måneder i crizotinib-armen og en HR på 0,43 (0,32; 0,58) [15].

Efter median opfølgningstid på 16,2 og 15,0 måneder var median PFS ikke opnået i alectinib-armen og 10,7 måneder i crizotinib-armen i ALESIA-studiet [16]. HR ligger på 0,37 (0,22; 0,61).

Fagudvalget ønsker at fremhæve nogle studieforskelle, som påvirker PFS-data og dermed enhver sammenligning af studierne. I ALTA-1L-studiet blev strålebehandling af CNS-metastaser defineret som progression i modsætning til ALEX- og ALESIA-studierne, som er af betydning for opgørelsen af PFS. At strålebehandling af CNS-metastaser var undladt i opgørelsen af PFS i ALEX- og ALESIA-studierne kan potentielt øge behandlingseffekten i disse studier sammenlignet med ALTA-1L-studiet. Derudover var inklusion af patienter, der tidligere har modtaget behandling med kemoterapi, tilladt i ALTA-1L-studiet, men ikke i ALEX-studiet. Det kan potentielt påvirke effektestimaterne negativt, da patienter uden forudgående behandling teoretisk har bedre behandlingsrespons, hvilket dermed har indflydelse på sammenligning af PFS-data på tværs af studierne.

Grundet den narrative sammenligning kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *progressionsfri overlevelse* **ikke kategoriseres**. Fagudvalget bemærker, at de rapporterede HR er sammenlignelige mellem ALTA-1L- og ALEX-studierne, og dermed indikerer, at der ikke er forskel mellem brigatinib og alectinib hvad angår effektmålet. ALESIA-studiet adskiller sig fra de to andre studier med en lavere HR – muligvis pga. den kortere opfølgningstid, og fordi studiet kun inkluderede asiatiske patienter. Fagudvalget understreger, at forskellen i opgørelsen af effektmålet i ALTA-1L-studiet sammenlignet med ALEX-/ALESIA-studierne og forskellen i inklusion af patienter, der tidligere har modtaget kemoterapi, gør, at enhver sammenligning af data mellem studierne er forbundet med stor usikkerhed. På det foreliggende datagrundlag kan fagudvalget derfor ikke vurdere, om dette er tilfældet, eller om der er klinisk relevante forskelle mellem brigatinib og alectinib hvad angår PFS.

Uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [32]. Medicinrådet ønskede data på uønskede hændelser grad 3-4, hvor den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point i andelen af patienter, der får hændelser af grad 3-4. Derudover ønskede Medicinrådet en gennemgang af alle uønskede hændelser, der opstår ved behandling med brigatinib og alectinib, med henblik på at vurdere hændelsernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Der ønskes desuden en liste med alle uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør, og deres frekvens i både komparator- og interventionsgruppen.



Uønskede hændelser grad 3-4

I ALTA-1L-studiet oplevede 73 % af patienterne i brigatinib-armen uønskede hændelser grad 3-4 sammenlignet med 61 % af patienterne i crizotinib-armen [13]. Den relative risiko var 1,19 (1,00; 1,41).

I ALEX-studiet oplevede 52 % af patienterne i alectinib-armen uønskede hændelser grad 3-4 sammenlignet med 56,3 % af patienterne i crizotinib-armen [13]. Den relative risiko var 0,94 (0,78; 1,13).

I ALESIA-studiet oplevede 29 % af patienterne i alectinib-armen uønskede hændelser grad 3-4 sammenlignet med 48 % af patienterne i crizotinib-armen [13]. Den relative risiko var 0,60 (0,41; 0,87).

Studierne adskiller sig hvad angår opfølgningen af bivirkninger. I ALTA-1L-studiet blev sygdomsprogression opgjort som bivirkning i modsætning til de to andre studier. Dermed er der risiko for, at flere hændelser bliver registreret som bivirkning i ALTA-1L-studiet sammenlignet med ALEX- og ALESIA-studierne. Derudover var der forskel i opfølgningstiden mellem studierne, hvor flere hændelser kunne registreres som bivirkning i ALEX-studiet pga. længere opfølgningstid. Fagudvalget kan heller ikke udelukke, at forskellen mellem studiepopulationerne, hvad angår tidligere behandling med kemoterapi, kan medvirke til den rapporterede forskel i frekvensen af uønskede hændelser mellem studierne.

Pga. den narrative sammenligning kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *uønskede hændelser grad 3-4* **ikke kategoriseres**. Fagudvalget bemærker, at frekvensen af grad 3-4 uønskede hændelser er højere ved behandling med brigatinib i ALTA-1L-studiet sammenlignet med alectinib i ALEX-studiet på trods af næsten dobbelt så lang opfølgningstid i ALEX-studiet. Det er dog usikkert, om det skyldes forskellen i opfølgningen af sikkerhed i studierne, forskellen i studiepopulationerne, eller om der er reel forskel i frekvensen af bivirkninger mellem de to lægemidler. Derfor vurderer fagudvalget, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem brigatinib og alectinib hvad angår effektmålet.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne tager udgangspunkt i lægemidlernes produktresuméer, hvor bivirkningsprofilerne er sammenlagt fra de underliggende studier [20,21].

For begge lægemidler er de mest almindelige bivirkninger fra mave-tarm-kanalen, hæmatologiske bivirkninger, forhøjede levertal, udslæt og muskelsmerter (myalgi).

I brigatinibs produktresumé er der særlig advarsel og forsigtighedsregler vedr. interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis, hypertension, bradykardi, synsforstyrrelser, forhøjet kreatinkinase og pancreaszymer, levertoksicitet og hyperglykæmi. I ALTA-1L-studiet fik i alt 2,9 % af patienterne en vilkårlig grad (any grade) interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis tidligt i behandlingen (inden for 8 dage), heraf grad 3-4 ILS/pneumonitis hos 2,2 % af patienterne. Der var ingen tilfælde af letal ILS/pneumonitis. Desuden fik 3,7 % af patienterne pneumonitis senere i behandlingen.



I alectinibs produktresumé er der særlig advarsel og forsigtighedsregler vedr. ILS/pneumonitis, bradykardi, levertoksicitet, svær myalgi og forhøjet kreatinkinase, gastrointestinal perforation og fotosensitivitet. Frekvensen af ILS/pneumonitis ved behandling med alectinib er lavere end ved brigatinib (0,7 % for alle grader og 0,2 % for grad 3-4 fra de underliggende alectinib-studier).

Fagudvalget vurderer, at behandling med begge lægemidler er forbundet med en række uønskede hændelser, som generelt kan betragtes som sammenlignelige. Fagudvalget understreger dog, at i modsætning til brigatinib er der en del klinisk erfaring på danske klinikker med behandling med alectinib, som har en håndterbar bivirkningsprofil og er veltoleret hos patienterne. Fagudvalget udtrykker en bekymring for, at behandling med brigatinib tilsyneladende er forbundet med en højere frekvens af ILS/pneumonitis og hypertension end alectinib, som muligvis er irreversible. På det foreliggende datagrundlag kan det dog ikke konkluderes, om det skyldes en reel forskel i bivirkningerne ved de to lægemidler, eller om det skyldes den forskel, der er i de underliggende studier, f.eks. tidligere behandling med kemoterapi (der potentielt kan give flere bivirkninger end hos patienter uden forudgående systemisk behandling).

Samlet vurdering af uønskede hændelser

Pga. den narrative sammenligning kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet uønskede hændelser **ikke kategoriseres**. Fagudvalget bemærker, at der i brigatinib-studiet er flere grad 3-4 bivirkninger end i alectinib-studierne, men det vides ikke, om det skyldes forskel i opførelsen af sikkerhed mellem studierne, forskel i studiepopulationerne eller en reel forskel i bivirkninger. Gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser, hvor fagudvalget særligt udtrykker bekymring for ILS/pneumonitis og hypertension rapporteret ved behandling med brigatinib, og i hvilket omfang de er irreversible.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Medicinrådet ønskede data på gennemsnitlig ændring over tid fra baseline i EORTC-QLQ-C30. Den mindste klinisk relevante forskel er ≥ 10 point.

Kun ALTA-1L-studiet opgør data som gennemsnitlig ændring fra baseline. Her var forskellen mellem brigatinib og crizotinib 3,1 point (-0,7; 8,0) til fordel for brigatinib. Der foreligger desuden data på gennemsnitlig tid til forværring i EORTC-QLQ-C30 (≥ 10 point). Her var forskellen mellem brigatinib og crizotinib 18,4 måneder.

Fra både ALTA-1L- og ALEX-studierne foreligger der en HR på gennemsnitlig tid til forværring i EORTC-QLQ-C30 (≥ 10 point). Den er sammenlignelig mellem studierne og ligger på 0,70 (0,49; 1,00) og 0,72 (0,38; 1,39) i hhv. ALTA-1L- og ALEX-studierne. Pga. den narrative sammenligning kan effekten af brigatinib sammenlignet med alectinib på effektmålet *livskvalitet* **ikke kategoriseres**. Fagudvalget finder, at der på det foreliggende datagrundlag ikke kan vurderes, om der er klinisk relevante forskelle mellem brigatinib og alectinib hvad angår effektmålet.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af brigatinib sammenlignet med alectinib til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft **ikke kan kategoriseres**.

OS-data er endnu ikke modne, og median OS for brigatinib og alectinib er ikke nået i de underliggende studier. For CNS-progression og PFS er der modne data, men på grund af adskillige forskelle mellem studierne, er det ikke muligt at drage konklusioner om en eventuel klinisk forskel mellem brigatinib og alectinib hvad angår effektmålene.

Hvad angår sikkerhedsprofilen vurderer fagudvalget, at begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser, hvor fagudvalget særligt udtrykker bekymring for ILS/pneumonitis og hypertension rapporteret ved behandling med brigatinib, og i hvilket omfang de er irreversible. På det foreliggende datagrundlag kan det dog ikke konkluderes, om det skyldes en reel forskel i bivirkningerne forbundet med de to lægemidler, eller om det skyldes den forskel, der er i de underliggende studier.

Samlet vurderer fagudvalget på baggrund af den narrative sammenligning, at brigatinib og alectinib forekommer lige effektive til førstelinjebehandling af patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft. Sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler er forskellige, hvor begge lægemidler kan medføre en række uønskede hændelser. På det foreliggende datagrundlag samt fagudvalgets kliniske erfaring kan det dog ikke konkluderes, om forskellen i sikkerhedsprofilerne er af klinisk betydning eller om den ene bivirkningsprofil er mere fordelagtig for patienterne end den anden.

6. Relation til behandlingsvejledning

Fagudvalget formoder ud fra det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring, at brigatinib og alectinib foreløbigt kan betragtes som ligestillede til patienter med uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.



7. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge (inkl. luftrør) [internet]. 2017. s. 2. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Dansk Lunge Cancer Register Indikatorrapport til National årsrapport 2018 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://www.lungetcancer.dk/wp-content/uploads/2019/11/Årsrapport-2018_netudgave_rev.pdf
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
5. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek EJ. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol*. 2012;4(4):128–34.
6. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8(7):709–18.
7. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke- småcellet lungekræft. 2020;0–14. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/gh2bqvmw/medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
8. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233–43.
9. 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.
10. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol*. 2018;8.
11. 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.
12. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
13. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(31):3592–603. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00505>
14. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(11):2214–22. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419318848>
15. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(8):1056–64. Tilgængelig fra:



- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420397969>
16. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* [internet]. 2019;7(5):437–46. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260019300530>
 17. Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. Lafrenie RM, red. *PLoS One* [internet]. 2020;15(2):e0229179. Tilgængelig fra: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0229179>
 18. 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>
 19. European Medicines Agency. EPAR brigatinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 20. European Medicines Agency E. Produktresumé brigatinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_da.pdf
 21. European Medicines Agency E. Produktresumé alectinib. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_da.pdf
 22. European Medicines Agency. EPAR alectinib. 2017; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf
 23. 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.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810171>
 24. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(23):2167–77. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470694>
 25. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical Impact of Continued Crizotinib Administration after Isolated Central Nervous System Progression in Patients with Lung Cancer Positive for ALK Rearrangement. *J Thorac Oncol* [internet]. 2013;8(5):654–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415328252>
 26. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol* [internet]. 2012;30(4):419–25. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.0527>
 27. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol* [internet]. 1997;37(4):745–51. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301696006190>
 28. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* [internet]. 2003;29(6):533–40. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737203001051>
 29. Khalifa J, Amini A, Popat S, Gaspar LE, Faivre-Finn C. Brain Metastases from



- NSCLC: Radiation Therapy in the Era of Targeted Therapies. *J Thorac Oncol* [internet]. 2016;11(10):1627–43. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086416305196>
30. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5rdgyptx/medicinraadets-vurderingsrapport-alectinib-nsclc-vers-1-1_adlegacy.pdf
 31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 32. Common Terminology Criteria for Advers Events v4.0 (CTCAE). National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010 jun.



8. 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 <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lotte Engell-Nørregård <i>Overlæge</i>	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



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag 1: Evidensens kvalitet

10.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 5. Vurdering af risiko for bias ALTA-1L, NCT02737501

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Metode for randomisering er ikke beskrevet, men patienternes baselinekarakteristika i studiet indikerer ikke et problem med randomisering.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Open-label-studie, men studieresultaterne indikerer ikke afvigelser i hverken allokering eller adhærence til interventionen, der kan resultere i bias.
Manglende data for effektmål	Lav	Der foreligger data for studiets effektmål. Alle data rapporteres for ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Sygdomsprogression vurderet af to blinde uafhængige review-komitéer.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til metodebeskrivelsen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den overordnede risiko for bias er lav, da alle domæner har lav risiko for bias



Table 6. Assessment of risk of bias ALEX, NCT02075840

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Block-stratificeret randomisering af patienter ved brug af et interaktivt eller web-baseret system.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Open-label studie, men studieresultaterne indikerer ikke afvigelser i hverken allokering eller adhærence til interventionen, der kan resultere i bias.
Manglende data for effektmål	Lav	Der foreligger data for studiets effektmål. Alle data rapporteres for ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Sygdomsprogression vurderet af investigator og uafhængig review-komité. Da studiet var open-label, kan det potentielt have påvirket vurderingen af studiets endepunkter. Overlevelse vil ikke påvirkes af open-label studiedesign.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til metodebeskrivelsen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Vurderingen af de fleste endepunkter i studiet laves af investigator, som potentiel kan give bias, når der er tale om et open-label studiedesign. Risikoen vurderes dog til at være lav, da studieresultaterne ikke indikerer nogle afvigelser.



Table 7. Vurdering af risiko for bias ALESIA, NCT02838420

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Block-stratificeret randomisering af patienter ved brug af et interaktivt voice- eller web-baseret system.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Open-label studie, men studieresultaterne indikerer ikke afvigelser i hverken allokering eller adhærence til interventionen, der kan resultere i bias.
Manglende data for effektmål	Lav	Der foreligger data for studiets effektmål. Alle data rapporteres for ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Sygdomsprogression vurderet af investigator og uafhængig review-komité. Da studiet var open-label, kan det potentielt have påvirket vurderingen af studiets endepunkter. Der ses forskel i opgørelsen af PFS mellem investigator og uafhængig komité, men CI overlapper. Overlevelse vil ikke påvirkes af open-label studiedesign.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Data rapporteres i henhold til metodebeskrivelsen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Vurderingen af de fleste endepunkter i studiet laves af investigator, som potentiel kan give bias, når der er tale om et open-label studiedesign. Risikoen vurderes dog til at være lav, da studieresultaterne ikke indikerer nogle afvigelser.