

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft

Vers. 2.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. lorlatinib, version 2.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. lorlatinib
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog vedr. lægemidlets værdi
4. Medicinrådets vurdering vedr. lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, version 2.0
5. Ansøgers endelige ansøgning, inkl. tillæg til den oprindelige ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, version 1.1

Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering

Lorlatinib

ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for lorlatinib til voksne patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, hvis sygdom er progredieret efter alectinib eller ceritinib som først ALK-TKI behandling (klinisk spørgsmål 1), og hvis sygdom er progredieret efter crizotinib og mindst én anden ALK-TKI (klinisk spørgsmål 2), samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	105736
-----------------------	--------

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

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

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



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser.....	3
2.	Opsummering.....	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	6
3.2	Problemstilling	6
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	7
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	7
4.1.1	Modelbeskrivelse	8
4.1.2	Analyseperspektiv	12
4.2	Omkostninger	12
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	12
4.2.2	Hospitalsomkostninger	14
4.2.3	Bivirkningsomkostninger	16
4.2.4	Patientomkostninger	18
4.2.5	Efterfølgende behandling	19
4.3	Følsomhedsanalyser	19
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	20
5.	Resultater	21
5.1	Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	21
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	22
6.	Budgetkonsekvenser.....	24
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	24
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	26
6.2.1	Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	27
7.	Diskussion	27
7.1	Usikkerheder	27
8.	Referencer	29
9.	Bilag	30
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	30
9.2	Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	30



1. Liste over forkortelser

AE	Uønsket hændelse
AIP	Apotekernes indkøbspris
ALK	Anaplastisk lymfomkinase
BSA	Legemsoverfladeareal
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HR	Hazard ratio
NSCLC	Ikke-småcellet lungekræft
OS	Overlevelse
PD	Progression
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
TKI	Tyrosinkinasehæmmer



2. Opsummering

Baggrund

Lorlatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis sygdom er progredieret efter alectinib eller ceritinib som første ALK-TKI-behandling, eller hvis sygdom er progredieret efter crizotinib og mindst én anden ALK-TKI. Omkring 44 nye patienter pr. år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Pfizer.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med lorlatinib over en tidshorizont på 7 år. Lorlatinib sammenlignes med platinbaseret kemoterapi til patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft i 2. og 3. linjebehandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for lorlatinib ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for klinisk spørgsmål 1 og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med platinbaseret kemoterapi for klinisk spørgsmål 2, over en tidshorizont på 7 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning hhv. 214.000 DKK pr. patient og 215.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lorlatinib som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 2. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. ca. 9,1 mio. DKK og ca. 0,9 mio. DKK i år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for lorlatinib. Tidshorizonten og den reelle behandlingstidslængde for lorlatinib og komparator har stor betydning for analysens resultat.



3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Pfizer (herefter omtalt som ansøger), som er markedsføringstilladelsesindehaver af lorlatinib, indsendte den 25. februar 2020 en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af lorlatinib som standardbehandling i 2. og 3. linje på danske hospitaler til patienter med uhelbredelig NSCLC og ALK-translokation. På Medicinrådets møde den 20. juni 2020 valgte Medicinrådet ikke at anbefale lorlatinib hverken som 2. eller 3. linjebehandling, idet sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet ville være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekt og bivirkninger.

På baggrund af nye data fra et globalt *Early Access Program* (EAP) og en ny pris besluttede Medicinrådet den 13. november 2020 at tage sagen op til revurdering. Som et led i denne proces revurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet.

Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

3.1 Patientpopulation

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 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 behandlingen. En af dem er anaplastisk lymfomkinase (ALK)-translokation. Dette er en fusion af to gener i kræftcellerne, som fremmer malignitet. I 2017 havde 0,9 % ud af alle testede lungekræfttilfælde i Danmark ALK-translokation, svarende til 43 patienter.

Der blev i 2017 registreret 417 danskere med lungekræft stadium IIIB og 2.098 med stadium IV. I 2017 var 1-års overlevelseshraten fra diagnostidspunktet for patienter med lungekræft stadie IIIB på 51 % og stadie IV på 27,7 %. Overlevelsen for patienter med NSCLC og ALK-translokationen er dog betydelig 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 var der en median progressionsfri overlevelse (PFS) på mindst 25,7 måneder.

Nuværende behandling til 1. linje til patienter med uhelbredelig ALK-positiv NSCLC er alectinib. Før alectinib blev godkendt, udgjorde crizotinib 1. linjebehandling. Størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation vil blive behandlet med alectinib i 1. linje.



De danske patienter, som er kandidater til behandling med lorlatinib, vil således overvejende have modtaget alectinib i 1. linje (klinisk spørgsmål 1). Derudover er der en mindre gruppe patienter, som er behandlet med crizotinib i 1. linje og evt. alectinib i 2. linje. Patienter, som ikke tåler alectinib, vil blive behandlet med crizotinib i 1. linje, hvor ceritinib og brigatinib (afventer godkendelse) vil være mulige behandlinger i 2. linje. Ifølge EMA-indikationen kan disse patienter behandles med lorlatinib i 3. 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. 2. linjebehandling efter alectinib er derfor på nuværende tidspunkt platinbaseret kemoterapi eller evt. check-point inhibitor immunterapi, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for uhelbredelig ikke-planocellulær NSCLC.

Fagudvalget har vurderet, at omkring 39 patienter, som har en ALK-translokation, årligt er kandidater til behandling med lorlatinib.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret platinbaseret kemoterapi som komparatorer til lorlatinib for begge populationer (kliniske spørgsmål) specificeret i afsnit 3.1, se Tabel 1.

Tabel 1. Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
Patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverede ALK-translokation, som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med enten alectinib eller ceritinib	Platinbaseret kemoterapi
Patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverede ALK-translokation, som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med crizotinib og mindst én anden ALK-TKI	Platinbaseret kemoterapi

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af lorlatinib som standardbehandling på danske hospitaler af de nævnte indikationer.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af lorlatinib og specificeret følgende kliniske spørgsmål:



Klinisk spørgsmål 1:

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

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi jf. populationerne i de to kliniske spørgsmål. Den ene patientpopulation i analysen er patienter med ALK-positiv NSCLC, der har modtaget alectinib eller ceritinib 1. linje behandling (klinisk spørgsmål 1), og den anden patientpopulation har modtaget crizotinib som 1. linjebehandling og en anden ALK TKI 2. linjebehandling (klinisk spørgsmål 2). I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 2. linjebehandling og 3. linjebehandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft.

Sammenligningen af lorlatinib og platinbaseret kemoterapi er lavet på baggrund af et single-arm fase II-studie af lorlatinib (studie 1001 [1][2][3]), stratificeret i 6 forskellige kohorter (grupper, betegnes EXP 1-6) fordelt på baggrund af tidligere behandlinger og antal behandlingslinjer forud for studiet. Til den sundhedsøkonomiske analyse for lorlatinib er der anvendt patientpopulationerne EXP-3B, EXP-4 og EXP5. EXP-3B inkluderer patienter, der har progression efter én ALK-TKI (andre end crizotinib) med eller uden tidligere behandlinger med kemoterapi. EXP-4 inkluderer patienter, der har progression efter to tidligere behandlinger med ALK-TKI med eller uden tidligere behandlinger med kemoterapi. EXP-5 inkluderer patienter der har progression efter tre tidligere ALK-hæmmere med eller uden et antal tidligere behandlinger med kemoterapi.

For at basere data på et større antal patienter og dermed mindske usikkerheden har ansøger lavet en samlet analyse baseret på de tre populationer EXP-3B, EXP-4 og EXP-5 betegnet subgruppe 2 og EXP-4 og EXP-5 betegnet subgruppe 3. Subgruppe 1 inkluderede kohorter, som lorlatinib ikke fik EMA-indikation til.

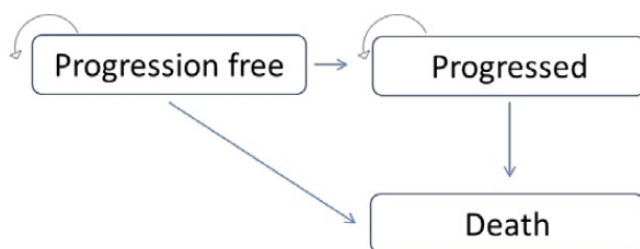


Da studiet 1001 er et single-arm studie, har ansøger lavet en indirekte sammenligning, hvor studierne ALUR[4] og ASCEND-5 [5] er anvendt til komparator. Kohorterne i disse studier inkluderer patienter, der tidligere både har modtaget kemoterapi og crizotinib i tidligere behandlingslinjer, dvs. to linjer af behandling. Resultatet af denne giver en hazard-ratio (HR) på 0,36 mellem lorlatinib og komparator. HR-værdien på 0,36 er beregnet på PFS, da der ikke er modne OS-data. HR-værdien benyttes både på PFS- og OS-data for komparator. Beregningerne er anvendt til PFS (behandlingslængden) og OS for komparator. Som nævnt i vurderingsrapporten inkluderer studierne ALUR[4] og ASCEND-5 [5] kun pemetrexed eller docetaxel givet som monoterapi og ikke i kombination med carboplatin eller cisplatin.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en partition-survival model, der estimerer omkostninger baseret på den tid patienten er i behandling, samt om patienten befinder sig i de forskellige forløb af sygdommen.

Ansøger anvender subgruppe 2 til begge kliniske spørgsmål og har ekstrapoleret data for tiden patienter er i behandling (ToT), progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS), se Figur 1.

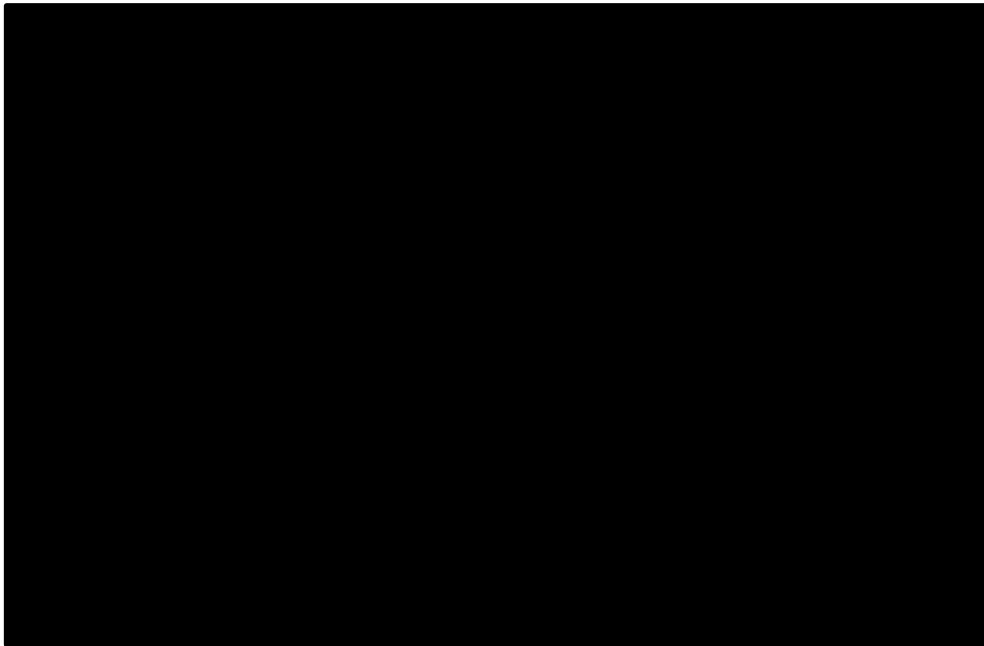


Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen

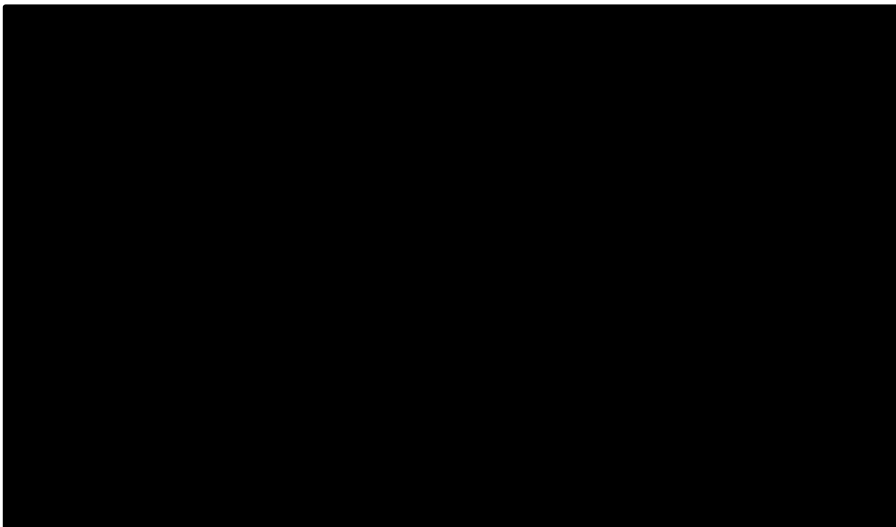
Ansøger har også anvendt *half-cycle-korrektion* i sin model for at korrigere for transitioner midt i en cyklus. Denne korrektion antager, at patienter i gennemsnit skifter fra et sygdomsstadie til et andet (transitionerer) halvvejs gennem en cyklus.

For ekstrapoleringerne for lorlatinib har ansøger valgt log-normal som parametriske funktion for ToT, generalized gamma for PFS og generalized gamma for OS, se Figur 2, Figur 4 og Figur 6. For ekstrapolering af komparator er HR-justeringen anvendt på studiedata fra lorlatinib, se Figur 3 og Figur 5. Det er i modellen derudover muligt at vælge, at ToT er ekstrapoleret med en eksponentiel funktion påsat medianværdierne fra studierne, eller at ToT er lig PFS.

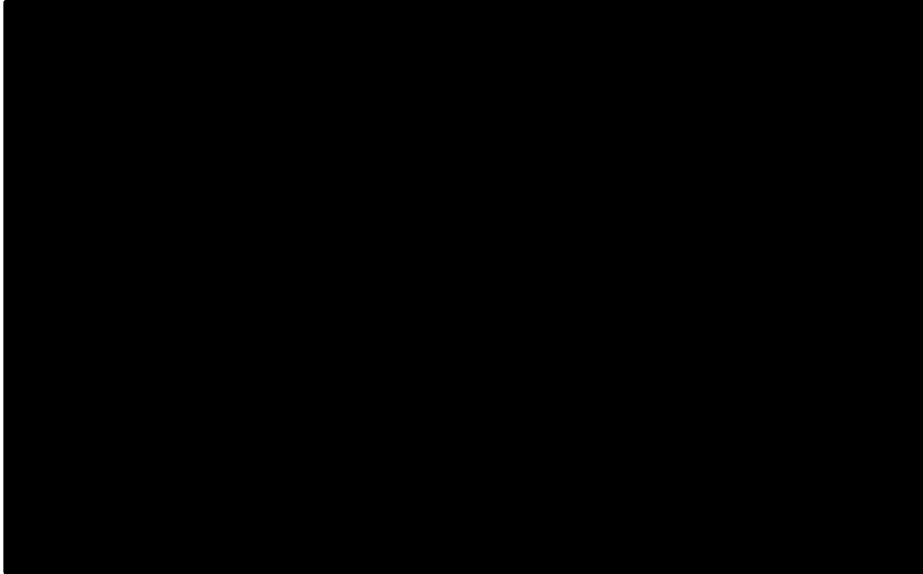
Platinbaseret kemoterapi gives som cisplatin eller carboplatin, hvor der i modellen antages 50/50-fordeling mellem disse. Behandlingen gives i kombination med pemetrexed i fire cyklusser, hvorefter der gives vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed.



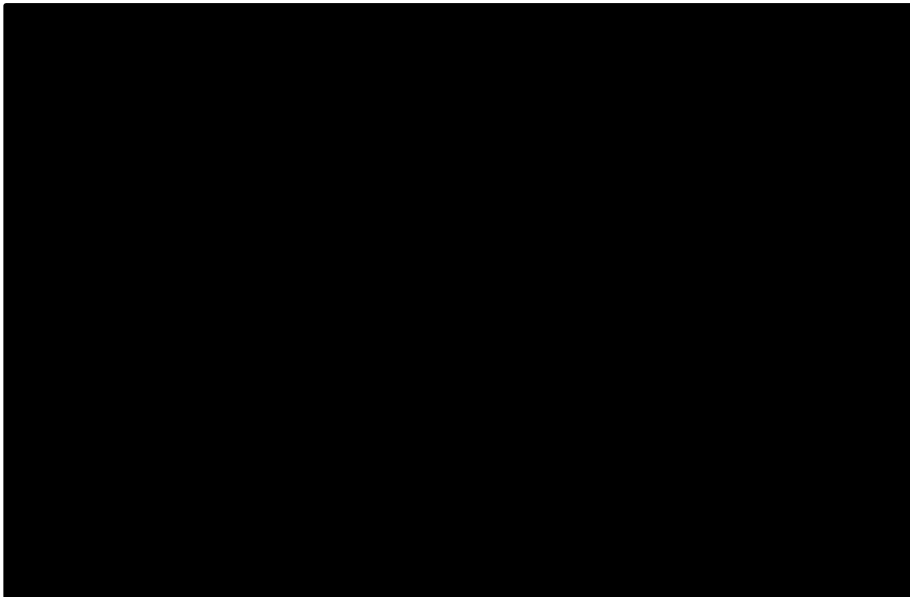
Figur 2. Ekstrapolerede parametriske kurver for PFS for lorlatinib



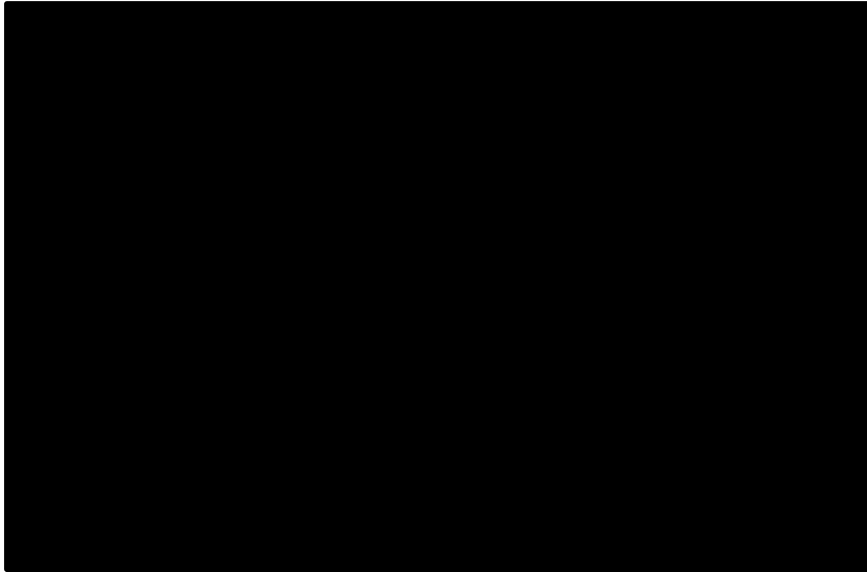
Figur 3. Ekstrapolerede parametriske kurver for PFS for lorlatinib og komparator



Figur 4. Ekstrapolerede parametriske kurver for OS for lorlatinib



Figur 5. Ekstrapolerede parametriske kurver for OS for lorlatinib og komparator



Figur 6. Ekstrapolerede kurver for ToT for lorlatinib

Ansøger har baseret behandlingslængden for lorlatinib og komparator på den mediane ToT. Der argumenteres for, at denne tid bedst vil afspejle den tid, den kliniske vurdering af lægemidlet baseres på, og modellen har derfor en tidshorisont på 10 måneder, som er den mediane behandlingstid for lorlatinib.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet mener ikke, at den mediane ToT afspejler den reelle tid, hvor der er omkostninger forbundet med behandling. Desuden anvender den foreslåede model ikke en tidshorisont, hvor de ekstrapolerede kurver når til et punkt, hvor få patienter er tilbage. Derfor anvender sekretariatet i stedet en tidshorisont på syv år, hvormed populationen følges, til under 10 % af patienterne er i live. Sekretariatet har valideret de ekstrapolerede kurver med fagudvalget, der vurderer, at generalized gamma er for optimistisk for OS. Sekretariatet anvender derfor den eksponentielle funktion til OS, som ligeledes er den med det bedste statistiske fit. Fagudvalget vurderer desuden, at fordi det studie, den sundhedsøkonomiske model baserer sig på, er et fase II-studie, vil patienter i dansk klinisk praksis højst sandsynligt være i dårligere performance status og have mere komorbiditet, og derfor er den parametriske funktion for PFS for optimistisk. Denne ændres derfor til log-normal.

Vedr. populationen i klinisk spørgsmål 2 (der har modtaget crizotinib som 1. linjebehandling og en ALK TKI i 2. linjebehandling) har fagudvalget vurderet, at patientpopulationen i subgruppe 3 afspejler populationen bedre, og sekretariatet anvender denne subgruppe til denne population.

Sekretariatet har modtaget følsomhedsanalyser, der belyser forskellen i behandlingslængden mellem lorlatinib og komparator ved at justere HR-værdien for forskellen i behandling. HR-værdien fra den indirekte sammenligning mellem studierne ALUR og ASCEND-5 gav en HR-værdi på 0,36. 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. Der er lavet følsomhedsanalyser med en justeret HR-værdi på 0,5, 0,7 og 1,0. Fagudvalget vurderer, at følsomhedsanalysen med en HR-værdi på 0,7 giver et mere klinisk plausibelt billede. Dette skøn er foretaget på baggrund af PFS i studiet Lin et. al. [6], som er omkring dobbelt så lang som ALUR og ASCEND-5, jf. Bilag 1 i Medicinrådets vurderingsrapport af lorlatinib. Sekretariatet anvender derfor HR-værdien på 0,7 i sin hovedanalyse. Denne tilgang er forbundet med betydelig usikkerhed. Usikkerheden af de justerede HR-værdier vises som følsomhedsanalyser.

Sekretariatet vælger i hovedanalysen at anvende den gennemsnitlige behandlingstid for lorlatinib og komparator. Sekretariatet anvender eksponentiel funktion for OS. Sekretariatet vælger desuden at anvende subgruppe 3 til patientpopulationen i klinisk spørgsmål 2 og den justerede HR-værdi på 0,7 i hovedanalysen.

4.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 måneder (0,83 år), som er den mediane ToT. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at behandling med lorlatinib bør svare til den mediane behandlingstid fra studiet. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet mener ikke, at den mediane ToT og dermed tidshorisonten afspejler den reelle tid, hvor der vil være forskel i omkostninger mellem behandlingerne, jf. 2.1.1. Sekretariatet ændrer diskonteringsrenten, så den stemmer overens med Finansministeriets anbefalede diskonteringsrente på 3,5 %.

Sekretariatet ændrer tidshorisonten til syv år og diskonteringsrenten til 3,5 %.

4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har desuden anvendt omkostninger til efterfølgende behandling i analysen. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger altid på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). Standarddosis for lorlatinib er 100 mg én gang dagligt. Lorlatinib findes som 25 mg og 100 mg tabletter. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.



Komparator angives som følgende:

Carboplatin doseres som 400 mg/m² og gives som i.v. hver 4. uge. Cisplatin doseres som 50-100 mg/m² i.v. hver 3.-4 uge. Pemetrexed doseres som 500 mg/m² som i.v. hver 21. dag.

Ved lægemidler doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) anvender ansøger det gennemsnitlige BSA fra RADS' baggrundsnotat om behandling af ikke-småcellet lungekræft, som er 1,89 m².

Der antages, at fordelingen af patienter, der modtager hhv. cisplatin og carboplatin, er fordelt 50/50. Derudover gives pemetrexed i kombination i fire cyklusser, hvorefter pemetrexed gives som vedligeholdelsesbehandling. Se Tabel 2 for anvendte lægemiddelpriser.

Tabel 2. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2021)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Lorlatinib	100 mg	30 stk.	████████	Amgros
	25 mg	120 stk.	████████	
	25 mg	90 stk.	████████	
Pemetrexed	100 mg	1 htgl.	████████	Amgros
	500 mg	1 htgl.	████████	
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	████████	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	████████	
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	████████	Amgros
	1 mg/ml	100 ml	████████	
Docetaxel	20 mg/ml	1 ml	████████	Amgros
	80 mg/4 ml	4 ml	████████	
	160 mg/8ml	8 ml	████████	

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger.



4.2.2 Hospitalsomkostninger

Da lorlatinib administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet nogen administrationsomkostninger. For platinbaseret kemoterapi har ansøger inkluderet hospitalsomkostninger til administration af lægemidlerne. Det er gjort i form af DRG-taksten 04MA98 2020, se Tabel 3.

Tabel 3. Omkostninger til lægemiddeladministration

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
I.v. kemoterapi	1.799	04MA98	Ambulante DRG-takser 2020

Ansøger antager forskellige monitoreringsomkostninger mellem behandling af lorlatinib og behandling med platinbaseret kemoterapi samt forskel mellem sygdomsstadierne PFS og progression (PD). Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne, hvor der er inkluderet omkostninger til lægebesøg, sygeplejerske og scanninger.

Antagelserne er baseret på information, som ansøger har fået fra en kliniker og beregnes, som det ses i Tabel 4 og Tabel 5.

Tabel 4. Ansøgers antagelser vedrørende monitorering i PFS og PD-stadiet for lorlatinib

Ressource	Andel af patienter	Frekvens pr. måned	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst
PFS-stadiet				
Ambulant besøg	100 %	0,33	1.799	04MA98
Cancersygeplejerske	0 %	0	1.799	04MA98
Besøg på skadestue	5 %	0,5	1.799	04MA98
Ikke planlagt hospitalsbesøg	5 %	0,5	45.794	04MA07
MRI-scanning	85 %	0,12	2.768	30PRO2
Radiografi	10 %	1	5.729	27MP10
CT-scanning	100 %	0,33	2.032	30PR06
PD-stadiet				
Ambulant besøg	70 %	1,1	1.799	04MA98



Cancersygeplejeske	75 %	1,1	1.799	04MA98
Besøg på skadestue	10 %	1,0	1.799	04MA98
Ikke planlagt hospitalsbesøg	10 %	1,0	45.794	04MA07
MRI-scanning	70 %	0,12	2.768	30PRO2
Radiografi	15 %	0,5	5.729	27MP10
CT-scanning	100 %	0,33	2.032	30PR06
Ultralyd	5 %	0,12	1.851	30PR10

Tabel 5. Ansøgers antagelser vedrørende monitorering i PFS og PD-stadiet for platinbaseret kemoterapi

Ressource	Andel af patienter	Frekvens pr. måned	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst
PFS-stadiet				
Lægebesøg	100 %	0,33	1.799	04MA98
Sygeplejerske (Cancer)	100 %	0,33	1.799	04MA98
Skadestue	15 %	1,0	1.799	04MA98
Indlæggelse	15 %	1,0	45.794	04MA07
MRI-scanning	85 %	0,12	2.768	30PRO2
Radiografi	15 %	1	5.729	27MP10
CT-scanning	100 %	0,33	2.032	30PR06
PD-stadiet				
Lægebesøg	100 %	0,33	1.799	04MA98



Sygeplejerske (cancer)	100 %	0,33	1.799	04MA98
Skadestue	25 %	1,0	1.799	04MA98
Indlæggelse	25 %	1,0	45.794	04MA07
MRI-scanning	85 %	0,12	2.768	30PRO2
Radiografi	20 %	0,5	5.729	27MP10
CT-scanning	100 %	0,33	2.032	30PRO6
Ultralyd	10 %	0,12	1.851	30PR10

Ansøger antager desuden en terminal omkostning på 75.572 kr., som beregnes ud fra 30 dages palliativ behandling for lungekræftspatienter. DRG-taksten er 04MA07.

Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender omkostninger til behandling af lorlatinib og komparator som anvist ovenfor til begge kliniske spørgsmål, selvom det ene kliniske spørgsmål refererer til patienter i 2. linjebehandling og det andet kliniske spørgsmål refererer til patienter i 3. linjebehandling. Der er anvendt monitoreringsomkostninger ud fra en patient i 2. linjebehandling. Dette betyder, at monitorering for 3. linjebehandling formentlig er underestimeret. Ansøger belyser denne usikkerhed i en følsomhedsanalyse. Fagudvalget vurderer, at den palliative behandling kun er ca. syv dages indlæggelse. Sekretariatet justerer derfor den terminale omkostning.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer terminalpleje til kun at afspejle syv indlæggelsesdage og opdaterer de anvendte DRG-takster, så de stemmer overens med DRG 2021.

4.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger fra lorlatinib på baggrund af studie 1001 [1][2][3], mens ALUR[4] og ASCEND-5[5] er anvendt for platinbaseret kemoterapi. Ansøgers model benytter sandsynligheder for bivirkning af grad 3 eller mere, som forekommer i mere end 5 % af patienterne, se Tabel 6. Omkostningerne inkluderes som en engangsomkostning i starten af modellen.



Tabel 6. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med lorlatinib og platinbaserede kemoterapi

AE	Lorlatinib [%]	Platinbaserede kemoterapi [%]
Anæmi	5,1	1,4
Asteni	-	5,4
Åndenød	5,8	4,8
Træthed	0,7	5,4
Febril neutropeni	-	5,4
Hyperkolesterolemie	16,6	-
Hypertriglyceridæmi	16,6	-
Stigning i Lipase	8,8	-
Neutropeni	0,7	14,3
Fald i neutrofile celler	0,3	5,4
Vægtøgning	5,4	-

Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger, har ansøger estimeret ud fra information, som ansøger har fået fra en kliniker, om andelen af patienter, der oplever behandlingskrævende bivirkninger, samt enhedsomkostningen for bivirkningen baseret på 2020 DRG-takster. Ansøger har i forbindelse med blodprøvetagning antaget en omkostning på 130 kr. Se Tabel 7 for vægtede omkostninger for bivirkninger.

Tabel 7. Vægtede omkostning for bivirkninger ved lorlatinib og platinbaserede kemoterapi

AE	Behandlingskrævende	Håndtering	Enhedsomkostning [DKK]	Vægtet omkostning [DKK]
Anæmi	80 %	Indlæggelse	22.589	18.071
Asteni	15 %	Ambulant	8.164	1.225
Åndenød	20 %	Ambulant	8.164	2.449



Træthed	15 %	Ambulant	7.632	1.225
Febril neutropeni	100 %	Indlæggelse	37.603	37.603
Hyperkolesterolæmi	90 %	Ambulant	1.540	1.386
Hypertriglyceridæmi	90 %	Ambulant	1.525	1.386
Stigning i lipase	15 %	Ambulant	5.468	820
Neutropeni	80 %	75 % Indlæggelse 25 % Ambulant	37.603 3.149	25.081
Fald i neutrofile celler	30 %	25 % Indlæggelse 75 % Ambulant	37.603 3.149	3.765
Vægtøgning	80 %	Ambulant	3.080	2.464

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet opdaterer de anvendte DRG-takster, så de stemmer overens med DRG 2021, og accepterer ellers ansøgers tilgang.

4.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrering af lægemidler, monitoreringsbesøg på hospitalet og besøg på hospitalet for håndtering af bivirkninger. Dette inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en timeomkostning på 182,72 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg. Antagelserne for besøg er baseret på information, som ansøger har fået fra en kliniker. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 8.

Tabel 8. Ansøgers estimat af effektiv patienttid

	Patienttid [minutter]
Lægebesøg	30
Sygeplejerskebesøg	30
Skadestue	360
Indlæggelse	7.675 (127,92 timer)



MRI scanning	30
Radiografi	20
CT scanning	30
Ultralyd	20

Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender en enhedsomkostningen for patienttid på 182,72 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer timeomkostningen til 179 kr. i sekretariatets hovedanalyse.

4.2.5 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da det forventes, at efterfølgende behandling er afspejlet i OS. Omkostningerne for efterfølgende behandling er en engangsomkostning, når patienten kommer i PD-stadiet. Patienter, der har modtaget lorlatinib, vil modtage platinbaseret kemoterapi i efterfølgende behandling, og patienter, som har modtaget platinbaseret kemoterapi, vil modtage docetaxel som efterfølgende behandling. Docetaxel doseres som 100 mg/m² som i.v.-infusion over 1 time og gives hver 3. uge. Se Tabel 2 for lægemiddelomkostninger. Der anvendes samme administrationsomkostning for docetaxel som for platinbaseret kemoterapi.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Behandling med lægemidler i post-progression
- Anvendelse af subgruppe 3 til begge kliniske spørgsmål
- Behandling med platinbaseret kemoterapi sat til 6 cyklusser
- Antager, at 50 % af patienterne i komparator-arm i 2. linjebehandling og 3. linjebehandling modtager TKI'er
- Forskellige HR-værdier



- Efterfølgende behandling ekskluderes
- Lægemedelspild 15 %
- +/-50 % for monitoreringsomkostninger, bivirkninger, administration og patienttidsomkostninger
- Forskellig tidshorisont på 4, 5, 7 og 25 år.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer ansøgers følsomhedsanalyser som relevante.

Der præsenteres ikke følsomhedsanalysen, hvor behandling gives efter progression, da fagudvalget vurderer, at man ikke vil anvende lægemidlet efter progression. Sekretariatet præsenterer følsomhedsanalysen, hvor patienter får TKI-behandling i efterfølgende linjer, da det er et muligt scenarie.

Følsomhedsanalyserne med de justerede HR-værdier vil blive præsenteret, da det har stor betydning for behandlingens længde for komparator og samtidig er meget usikkert, da det er baseret på et estimat.

Følsomhedsanalysen uden efterfølgende behandling præsenteres, da det har betydning for analysens resultat.

Sekretariatet præsenterer følsomhedsanalysen med 6 cyklusser, da det kan være plausibelt i dansk klinisk praksis.

Ligeledes præsenterer sekretariatet følsomhedsanalyserne for +/-50 % ændring i omkostninger for administrering, bivirkninger og patienttid, da det har betydning for analysens resultat.

Sekretariatet præsenterer følsomhedsanalyserne for en tidshorisont på 4 år og 25 år, da tidshorisonten har stor betydning for analysens resultat.

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyser, der belyser usikkerhederne for efterfølgende behandling ved ekskludering samt behandling med TKI'er i komparator-arm, 6 cyklusser platinbaseret kemoterapi, justerede HR-værdier, forskellige tidshorisonter og ændringer i omkostninger for administration, bivirkninger og patienttid.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 9 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.

Tabel 9. Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Komparator	Platinbaseret kemoterapi	Platinbaseret kemoterapi
Modeltype	Partitioned survival model	Partitioned survival model



Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	0,83 år	7 år
Diskonteringsrate	4 %	3,5 %
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostning Hospitalsomkostning Bivirkningsomkostning Patientomkostning Efterfølgende behandling	Lægemedielomkostning Hospitalsomkostning Bivirkningsomkostning Patientomkostning Efterfølgende behandling
Parametriske funktioner valgt for PFS	Generalized gamma	Log-normal
Parametriske funktioner valgt for OS	Generalized gamma	Exponentiel
Parametriske funktioner valgt for ToT	Log-normal	Log-normal
Administrationsform	Oralt for lorlatinib I.v. for kemoterapi	Oralt for lorlatinib I.v. for kemoterapi
Effekt mål	ToT baseret på medianen	ToT ekstrapoleret baseret på PFS
Markedsoptag	50 %	95 %
Håndtering af usikkerhed	One-way følsomhedsanalyse	One-way følsomhedsanalyse

5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Tidshorisonten er 7 år.
- Parametrisk funktion for OS er ændret til eksponentiel.
- Parametrisk funktion for PFS er ændret til log-normal.
- Subgruppe 3 er anvendt til klinisk spørgsmål 2.
- HR-værdien er ændret til 0,7.
- Terminale omkostninger afspejler 7 dages indlæggelse.
- Patientomkostninger er justeret til 179 kr. pr. time.
- Diskonteringsrenten er ændret til 3,5 %.
- DRG-taksterne er opdateret til 2021 DRG.



Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK for lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi i 2. linje (klinisk spørgsmål 1) og ca. [REDACTED] DKK for lorlatinib sammenlignet med platinbaseret kemoterapi i 3. linje (klinisk spørgsmål 2) over en tidshorisont på 7 år. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient hhv. ca. 214.000 DKK og 215.000 DKK for klinisk spørgsmål 1 og 2.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 10 og Tabel 11.

Tabel 10. Resultatet af sekretariatets hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal

	Lorlatinib	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.025	152.587	-69.562
Patientomkostninger	10.290	38.743	-28.452
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 11. Resultatet af sekretariatets hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal

	Lorlatinib	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	83.219	154.151	-70.932
Patientomkostninger	10.265	39.287	-29.022
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet følgende følsomhedsanalyser:

- 50 % af patienterne i komparator-armen modtager TKI'er



- 6 cyklusser af platinbaseret kemoterapi
- Forskellige HR-værdier
- Ekskludering af efterfølgende behandling
- +/- 50 % for monitoreringsomkostninger, bivirkninger, administration og patienttidsomkostninger
- Tidshorisont på 4 år og 25 år.

Se Tabel 12 og Tabel 13 for resultaterne af følsomhedsanalyserne.

Tabel 12. Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser for klinisk spørgsmål 1, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	████████
Ekskludering af efterfølgende behandling	████████
50 % får TKI'er i komparator-arm	████████
6 cyklusser af platinbaseret kemoterapi	████████
HR-værdi 0,5	████████
HR-værdi 1,0	████████
+50 % hospitals- og patientomkostninger	████████
-50 % hospitals- og patientomkostninger	████████
Tidshorisont 4 år	████████
Tidshorisont 25 år	████████

Tabel 13. Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser for klinisk spørgsmål 2, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	████████
Ekskludering af efterfølgende behandling	████████
50 % får TKI'er i komparator-arm	████████
6 cyklusser af platinbaseret kemoterapi	████████



HR-værdi 0,5	██████████
HR-værdi 1,0	██████████
+50 % hospitals- og patientomkostninger	██████████
-50 % hospitals- og patientomkostninger	██████████
Tidshorisont 4 år	██████████
Tidshorisont 25 år	██████████

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at lorlatinib vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Lorlatinib bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationerne, som denne analyse omhandler.
- Lorlatinib bliver ikke anbefalet som standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer patientantallet for klinisk spørgsmål 1 på baggrund af Medicinrådets protokol for lorlatinib til behandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft, at 39 nye patienter, som tidligere har modtaget alectinib, årligt er kandidater til lorlatinib. Ansøger estimerer ligeledes patientantallet for klinisk spørgsmål 2 på baggrund af Medicinrådets protokol for lorlatinib, hvor 0-5 patienter årligt kandididerer til at modtage lorlatinib. Ansøger anvender fire patienter årligt. Ansøger estimerer således, at 43 patienter kandididerer til behandling af lorlatinib årligt.

Ansøger antager, at 95 % vil modtage lorlatinib, og 5 % vil modtage platinbaseret kemoterapi, hvis lorlatinib anbefales, og at 50 % vil modtage hhv. lorlatinib og platinbaseret kemoterapi, hvis lorlatinib ikke anbefales. Ansøger har lavet en følsomhedsanalyse, hvor 95 % vil modtage platinbaseret kemoterapi, og 5 % vil modtage lorlatinib, hvis lorlatinib ikke anbefales.

Tabel 14 og Tabel 15 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for de to kliniske spørgsmål.



Tabel 14. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 1

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	37	37	37	37	37
Platinbaseret kemoterapi	2	2	2	2	2

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	19	19	19	19	19
Platinbaseret kemoterapi	20	20	20	20	20

Tabel 15. Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 2

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	4	4	4	4	4
Platinbaseret kemoterapi	1	1	1	1	1

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	2	2	2	2	2
Platinbaseret kemoterapi	2	2	2	2	2



Sekretariatets vurdering

Ansøgers estimater vedr. antal patienter er i overensstemmelse med de estimater, fagudvalget har præsenteret i protokollen.

Sekretariatet vurderer ikke, at 50 % af patienterne vil blive behandlet med lægemidlet, hvis lorlatinib ikke anbefales. Sekretariatet anvender derfor ansøgers følsomhedsanalyse for markedsoptag, hvor 95 % af patienterne vil modtage platinbaseret kemoterapi, og 5 % af patienterne vil modtage lorlatinib, hvis lorlatinib ikke anbefales.

Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor kun 5 % vil modtage lorlatinib, hvis lorlatinib ikke anbefales.

6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 95 % vil modtage platinbaseret kemoterapi, og 5 % vil modtage lorlatinib, hvis lorlatinib ikke anbefales.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af lorlatinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved brug af lægemidlet i 2. linjebehandling (klinisk spørgsmål 1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 ved brug af lægemidlet i 3. linjebehandling (klinisk spørgsmål 2). Resultatet er præsenteret i Tabel 16 og Tabel 17.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne hhv. ca. 9,1 mio. DKK og ca. 0,9 mio. DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 1 og 2.

Tabel 16. Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 17. Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Totale budgetkonsekvenser	████	████	████	████	████
----------------------------------	------	------	------	------	------

6.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men hvor efterfølgende behandling ikke er inkluderet, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. █████ DKK og █████ DKK i år 5, se Tabel 18 og Tabel 19.

Tabel 18. Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved ekskludering af efterfølgende behandling, klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

Tabel 19. Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved ekskludering af efterfølgende behandling, klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

7. Diskussion

Behandling med lorlatinib er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med platinbaseret kemoterapi, for begge populationer (klinisk spørgsmål 1 og 2). De inkrementelle omkostninger er mest drevet af lægemiddelomkostningerne for lorlatinib.

7.1 Usikkerheder

Der er stor usikkerhed omkring den sundhedsøkonomiske model, da den er baseret på en narrativ sammenligning mellem lorlatinib og platinbaseret kemoterapi. Derfor er der justeret for usikkerheden ved forskellige HR-værdier. Anvendes studierne ALUR og ASCEND, forekom en HR-værdi på 0,36, som betyder, at behandlingstiden for



platinbaseret kemoterapi er kortere end den, der er valgt i hovedanalysen, hvor HR-værdien er sat til 0,7. Der er stor forskel på de inkrementelle omkostninger, alt efter hvilken HR-værdi der vælges til sammenligningen – og jo lavere en HR-værdi, jo højere inkrementelle omkostninger er der forbundet med behandlingen.

Der er stor usikkerhed forbundet med subpopulationen for klinisk spørgsmål 2, da ekstrapolerede data er baseret på et lavere patientantal. Der er ingen klinisk signifikant forskel mellem de to subpopulationer i analysen.

Tidshorizonten har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger efter et vist antal år, da der er få patienter i live efter 7 år. Hvis der vælges en meget kort tidshorizont (f.eks. 1 år), er få af de omkostninger forbundet med behandling og monitorering af sygdommen talt med i de inkrementelle omkostninger.

Monitorering og patientomkostninger har stor betydning på analysens resultat, da lorlatinib gives oralt.

Efterfølgende behandling har lille betydning for analysens resultat, da efterfølgende behandling i analysen har begrænsede omkostninger.



8. Referencer

1. 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.* 2018;19(12):1654–67.
2. 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.
3. 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.* 2020;15(1):55–65.
4. 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.
5. 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.
6. 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.* 2020;15(2):258–65.



9. Bilag

9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK for klinisk spørgsmål 1 og ca. [REDACTED] for klinisk spørgsmål 2 over en tidshorisont på 0,83 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20 og Tabel 21.

Tabel 20. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 1, DKK

	Lorlatinib	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.803	95.265	-52.462
Patientomkostninger	5.341	19.010	-13.669
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 21. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 2, DKK

	Lorlatinib	Platinbaseret kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	43.451	97.780	-54.328
Patientomkostninger	5.412	19.774	-14.362
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen.



Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger, at anvendelse af lorlatinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 1 og 2. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 22 og Tabel 23.

Tabel 22. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 23. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	24.03.2021
Leverandør	Pfizer
Lægemiddel	Lorlatinib (Lorviqua)
EMA-indikation	Lorlatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis sygdom er progredieret efter: - alectinib eller ceritinib som første ALK tyrosinkinasehæmmer (TKI) behandling; eller - crizotinib og mindst én anden ALK-TKI.

Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på lorlatinib:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Genforhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Lorlatinib	100 mg	30 stk.	40.722,40			
Lorlatinib	25 mg	90 stk.	54.266,30			

Amgros har indgået en aftale på lorlatinib indtil d. 31.10.2021. I hele perioden er det muligt at justere prisen når der kommer andre konkurrenter på markedet indenfor samme område (igangsættelse af prisreguleringsmekanismen).

Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text block]

Konklusion

Amgros vurderer, at prisen på lorlatinib er høj i forhold til den tilgængelige dokumentation for behandlingen.

[Redacted text block] Fagudvalget har beskrevet flere potentielle effekter af behandlingen, dog uden at disse er blevet dokumenteret.

Relation til markedet

Nedenstående tabel er en oversigt over lægemiddelpriisen for et års behandling for andre lægemidler til samme indikation.

Navn	Generisk	Behandlingslinje	styrke	Antal	Daglig dosis	AIP pris pr. pakning (DKK)	SAIP pr. pakning (DKK)	SAIP 1 års beh. (DKK)
Alecensa	Alectinib	1. linje	150	224 stk	600 mg x2	36,702	[Redacted]	[Redacted]
Lorviqua	lorlatinib	2. linje	100 mg	30 stk	100 mg	39,704	[Redacted]	[Redacted]
			25 mg	90 stk	75 mg		[Redacted]	[Redacted]
Xalkori	crizotinib	Tidligere 1. linje	250 mg	60 stk	250 mg x2	33,435	[Redacted]	[Redacted]
Alunbrig	Brigatinib	2. linje efter Crizotinib	180 mg	28 stk	180 mg	38,017	[Redacted]	[Redacted]

Status fra andre lande

Norge har godkendt lorlatinib til behandling af ALK-positiv avanceret ikke-småcellet lungekræft i december 2020¹.

¹ [Lorlatinib \(Lorviqua\) \(nyemetoder.no\)](https://www.nyemetoder.no)



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

Pfizer Danmark

Til Medicinrådet

Ballerup den 4. marts 2021

Vi takker for den kliniske revurdering af lorlatinib til behandling af uhelbredelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft samt den reviderede sundhedsøkonomiske afrapportering.

Vi har ingen indvendinger i forhold til kategoriseringen af klinisk merværdi, da den er på linje med vores egen konklusion. Ligeledes accepterer vi den sundhedsøkonomiske afrapportering. Vi har dog følgende bemærkninger til begge dokumenter:

- Lorlatinib er det eneste EMA-godkendte produkt, der har demonstreret klinisk effekt ift. sygdomsprogression og hjernemetastaser efter alectinib som 1. linje standardbehandling.
- I forbindelse med vurderingen af klinisk merværdi bemærker vi
 - at Fagudvalget estimerer, at lorlatinib kan have en bedre effekt på CNS-progression end platinbaseret kemoterapi. Dette vil være relevant for 40-75% af patienterne afhængig af behandlingslinje.
 - at Fagudvalget vurderer, at patienter generelt tolererer ALK-TKI'er bedre end platinbaseret kemoterapi.
 - at fagudvalget er enige i vores konklusion om, at det præsenterede Real World-evidens understøtter data fra det kliniske studie, og dermed er med til at reducere usikkerheden omkring lorlatinibs effekt.
- Klinisk merværdi kan, baseret på Medicinrådets metoder, ikke kategoriseres, da der ikke eksisterer kvantitativ prospektiv evidens på komparator, der er defineret som platinbaseret kemoterapi. Problemet er altså i høj grad manglende evidens på nuværende 2. linje standardbehandling.
- Vi er enige i fagudvalgets vurdering af, at behandlingsvalg i senere linjer, hvor der ikke foreligger evidens for nuværende standardbehandling, bør baseres på en individuel vurdering.
- Ifølge den sundhedsøkonomiske afrapportering er det et muligt scenarie for komparator, at 50% af patienterne i 2. linje og 3. linje modtager en TKI mens de resterende 50% modtager platinbaseret kemoterapi. Det scenarie reducerer de inkrementelle omkostninger baseret på AIP med 76-78%.



Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf.: 44 20 11 00
Fax: 44 20 11 01
www.pfizer.dk
CVR.nr. 66351912

Pfizer Danmark

- Baseret på den økonomiske hovedanalyse, hvor der er anvendt AIP priser, og hvor behandling med lorlatinib er sammenlignet med platinbaseret kemoterapi, medfører lorlatinib relativt begrænsede inkrementelle omkostninger på ca. 30.000 kr. pr. år.
- I den sundhedsøkonomiske afrapportering fremgår det, at der vil være meromkostninger forbundet med lorlatinib. Vi vil gerne understrege, at dette kun gælder i det scenarie, hvor der antages en bedre effekt (HR = 0,7) ved lorlatinib sammenlignet med komparatoren. Samtidigt skriver Rådet i konklusionen, at det ikke findes det sandsynliggjort, at lorlatinib er bedre end nuværende standardbehandling, som er platinbaseret kemoterapi. Vi vil gerne synliggøre overfor Rådet, at i et scenarie hvor effekten af lorlatinib ikke er bedre end platinbaseret kemoterapi (svarende til HR = 1), vil en anbefaling af lorlatinib som standardbehandling i den sundhedsøkonomiske model samlet set medføre en inkrementel besparelse.

På vegne af Pfizer Danmark ApS

Trine Pilgaard
Senior Market Access Manager

Mads Duus Hjortsø
Senior Medical Advisor

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 stadieinddeling 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 tredje generations-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

Medicinrådets protokol for vurdering af lorlatinib til behandling af ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet 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 Medicinrådet 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 Medicinrådets oprindelige vurdering.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

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

I den oprindelige ansøgning søgte ansøger litteratur med søgestrengen fra Medicinrådets 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 ublindat, 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 ublindat 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, ublindat 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 estimer 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 estimerer 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.clc.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

Tabel 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".

Application for the assessment of Lorviqua for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after: alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or crizotinib and at least one other ALK TKI.

Content

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	8
4.2	Main characteristics of included studies	10
5	Clinical questions	23
5.1	What is the clinical added benefit of lorlatinib treatment in NSCLC patients with ALK-translocation previously treated with alectinib or ceritinib compared with platin-based chemotherapy?	23
5.2	What is the clinical added benefit of lorlatinib treatment in NSCLC patients with ALK-translocation previously treated with crizotinib and minimum one other ALK-TKI compared with platin-based chemotherapy?	39
6	Conclusion.....	46
7	Acknowledgement.....	48
8	References	49
9	Appendices	50
9.1	Literature search.....	51
9.2	Secondary screening of full text articles.....	53

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Trine Pilgaard
Title	Senior Market Access Manager
Area of responsibility	Economic
Phone	0045 3117 3028
E-mail	Trine.pilgaard@pfizer.com
Name	Anne Bloch Thomsen
Title	Medical director
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 4420 1100
E-mail	AnneBloch.Thomsen@pfizer.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Lorviqua®
Generic name	Lorlatinib
Marketing authorization holder in Denmark	Pfizer Denmark Aps
ATC code	L01XE44
Pharmacotherapeutic group	anti-neoplastic agents, protein kinase inhibitors
Active substance(s)	Lorlatinib
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablets
Mechanism of action	Lorlatinib is a selective, adenosine triphosphate (ATP)-competitive inhibitor of ALK and c-ros oncogene 1 (ROS1) tyrosine kinases.
Dosage regimen	The recommended dose is 100 mg lorlatinib taken orally once daily.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Lorviqua as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after: <ul style="list-style-type: none"> - alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or - crizotinib and at least one other ALK TKI.
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Film-coated tablets, 120 tablets, 25 mg Film-coated tablets, 30 tablets, 100 mg
Orphan drug designation	No

2 Abbreviations

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
CNS	Central nervous system
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
IC	Intracranial
CI	Confidence interval
IC-TTP	Intracranial time to tumour progression
EMA	European medicines agency
EPAR	European public assessment report
QoL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
RP2D	Recommended phase II dose
RECIST v1.1	Response evaluation criteria in solid tumours
ECOG	Eastern cooperative oncology group
PS	Performance score
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
QD	One a day
SD	Standard deviation
EXP	Expansion
ORR	Objective response rate
BOR	Best overall response
CR	Complete response
PR	Partial response
IC ORR	Intracranial ORR
TTR	Time to tumour response
C1D1	Cycle 1 day 1
EORTC QLQ C30	European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire
ITT	Intention-to-treat
SAP	Statistical analysis plan
PRO	Patient-reported outcome
K-M	Kaplan-Meier
DCR	Disease control rate
AE	Adverse event
SE	Standard error
DTX	Docetaxel
PEM	Pemetrexed
PT	Platinum
NR	Not reached
IRC	Independent review committee

3 Summary

Lorlatinib addresses a population of just 39 patients in Denmark and hence falls into the category of small and rare diseases as defined by the Medicines Council. It has been argued by the Danish Regions that medicinal products for small and rare diseases have difficulties being recommended, as the available evidence is often scarce or uncertain. We therefore appeal to the Medicine Council to allow for a professional and clinical assessment rather than a statistical method in the evaluation.

Lorlatinib addresses major unmet need in pre-treated anaplastic lymphoma kinase (ALK+) non-small-cell lung cancer (NSCLC) population which encounters tenaciously resistant and highly aggressive disease at failure of 2nd generation agents allowing for tumour regression both systemically and in the central nervous system (CNS) regardless of the underlying mechanism of insensitivity to available therapy. Lorlatinib therefore allows prolongation of therapy sequence with beneficial impacts on quality of life and substitutes toxic and ineffective chemotherapy (platin + pemetrexed) which is today's only resort in this setting.

Overall, results of the pivotal Study 1001 indicate that lorlatinib treatment provides a clinically meaningful benefit to patients with ALK-positive advanced NSCLC as evidenced by rapid, deep, and durable systemic and intracranial (IC) responses. Lorlatinib has demonstrated efficacy in patients who have experienced disease progression during treatment with second-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, and the ability to cross the blood-brain barrier.

Lorlatinib demonstrated clinically meaningful overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients previously treated with one or more ALK inhibitors, including second-generation targeted agents. Median OS was 21.1 months (95% CI: 12.3-NR) in EXP-3B and 19.2 months (95% CI: 15.4-NR) in pooled cohort EXP-4:5. Median PFS was 5.5 months (95% CI: 2.9-8.2) for EXP-3B and 6.9 months (95% CI: 2.9-8.2) for the pooled cohort EXP-4:5. Lorlatinib thereby demonstrated clinical meaningful higher OS and PFS than chemotherapy in both populations and historically OS data for chemotherapy post-progression after crizotinib of 6.4 months. The findings are further substantiated by the ORR results for lorlatinib (EXP-3: 33.3%; EXP-4:5: 38.7%) compared to 6.9% and 2.9% for chemotherapy in ASCEND-5 and ALUR, respectively. In a retrospective observational study median overall survival from diagnosis was significantly longer for patients receiving next-generation ALK-TKIs, such as lorlatinib, than either those receiving subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs, such as platinum-based chemotherapy, after progression on crizotinib (89.6 months [95% CI: 53.5-NR] versus 28.2 months [95% CI: 22.-33.0])[1]. A result that indicates that sequential treatment with next-generation ALK-TKIs may provide improvement in survival compared to chemotherapy.

One of the most valuable effects of lorlatinib is its efficacy against brain metastases which do not respond to previous blood-brain barrier-penetrant agents or patient who previously have responded, and then have progressed with brain metastases. In previously treated patients (EXP3B-EXP5), including those failing therapy with 2nd generation CNS-active ALK TKIs, lorlatinib delivered a significant improvement of intracranial time to tumour progression (IC-TTP) with 15.7 months (95% CI: 11.0-15.7) for EXP-4 and not reached within the study data cut-off for cohort EXP-3B and EXP-5. The findings are further substantiated by the IC-ORR results for lorlatinib (EXP-3B: 55,6%; EXP-4:5: 53,1%) compared to 0% for chemotherapy in ALUR, and 15,5% for PT/pem-based chemotherapy in Lin et al. 2019. Bauer et al. 2020 reported that the cumulative incidence rates of non-CNS progression at 12 months in patients who received ≥ 1 prior second-generation ALK TKI (EXP-3B:5) was higher versus that for CNS progression in patients both with and without baseline CNS metastases (35% vs. 23% (n = 94) and 55% vs. 12% (n = 45), respectively.

The safety profile of lorlatinib is, according to the European Public Assessment Report (EPAR), in line with what could be expected from an ALK-inhibitor. Most toxicities were clinically manageable with dose modifications.

Lorlatinib demonstrated clinically meaningful improvements in Global QoL functioning, which were also maintained over time.

Among patients whose disease has progressed on second-generation TKIs, chemotherapy is the standard of care, and outcomes are poor, with a median PFS of <2 months. Therefore, lorlatinib offers a much-needed treatment option for patients who have progressed systemically and/or intracranially on 2nd generation ALK TKIs. Lorlatinib has shown efficacy in patients with acquired resistance mutations in the ALK kinase domain, as well as with ALK-positive patients with brain metastases - both of which are patient groups with a high unmet need and significant burden of disease.

4 Literature search

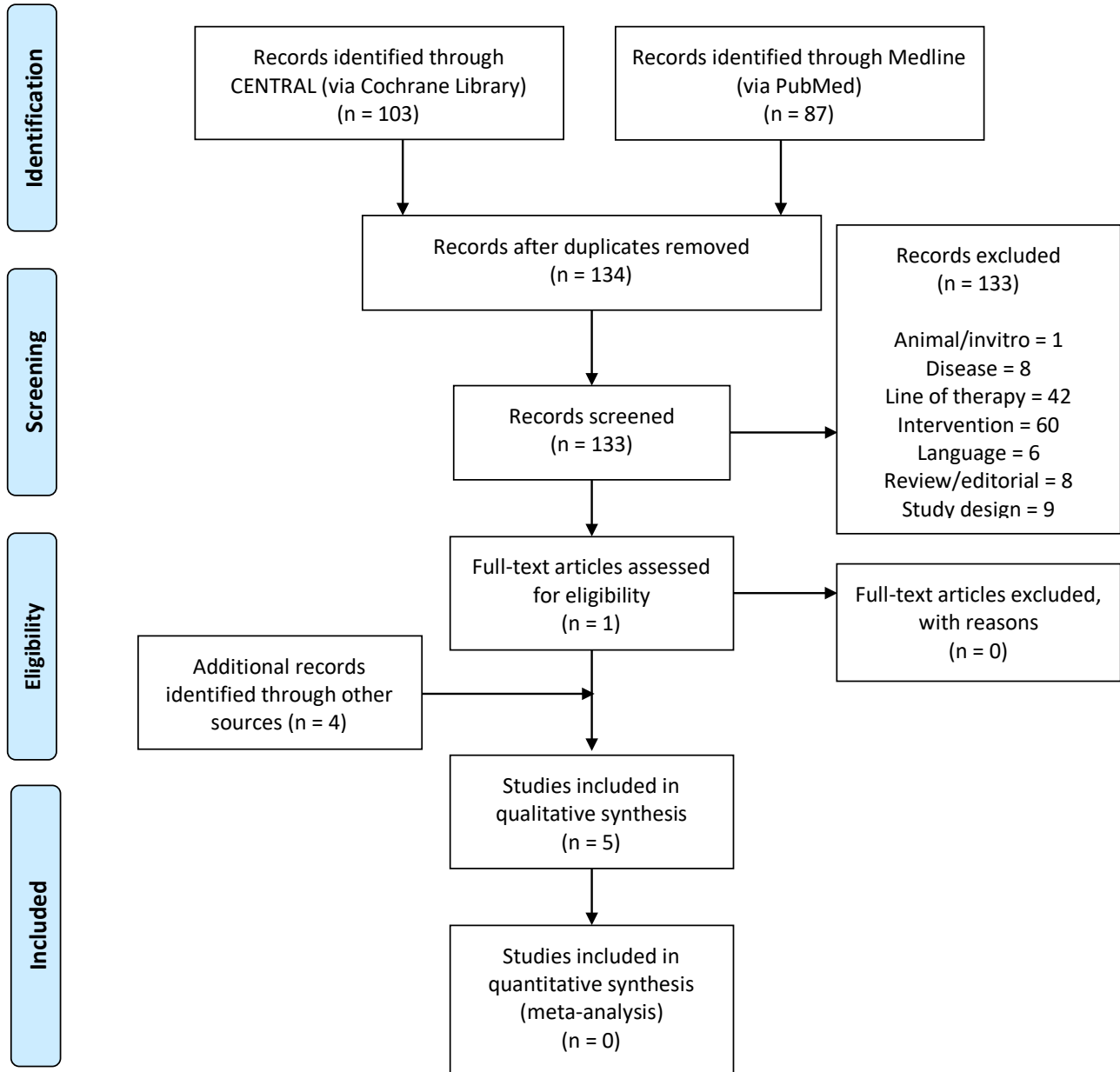
The following electronic databases were searched 09.10.2019 for randomised controlled (RCT) and observational studies: MEDLINE via PubMed and CENTRAL via Cochrane Library. The search strategy was carried out as defined in the protocol and no date limit was applied to the electronic searches. Results of the searches are illustrated in Table 21, Table 22 and Table 23.

Primary screening was performed by two reviewers who independently reviewed each reference (title and abstract) identified by the literature search, applied basic study selection criteria, and decided on whether to include or exclude the reference at that stage. Secondary screening included obtaining the full-text articles for potentially relevant studies identified by primary screening of titles and abstracts. These were independently reviewed by two reviewers against each eligibility criterion.

The systematic database searches identified 189 records. A de-duplication step was performed to remove studies that overlapped across the databases; 55 of the studies were identified as duplicates and excluded. The remaining 133 studies were screened based on the information reported in their titles and/or abstracts. Of these, 132 records were excluded, and 1 record was included. The 1 record was further assessed for eligibility for this review by full-text screening, which resulted in exclusion of 0 publications and inclusion of 1 publication. Additionally, 3 record was identified through other sources. Thus, a total of 4 articles were included in this review. Relevant data were then extracted from 2 RCTs reported in 2 publications and 2 observational studies. Figure 1 presents the PRISMA flow diagram of studies identified for clinical review.

The systematic literature search was updated 24.02.2020, which resulted in no new publications. One additional record was identified through other sources.

FIGURE 1 PRISMA FLOW DIAGRAM



4.1 Relevant studies

The two relevant publications identified through the SLR are the phase 1 and 2 studies from the lorlatinib clinical trial program and form the basis of this application. In addition, the EPAR is included as a reference for lorlatinib as requested by the protocol.

None of the identified studies included a direct comparison between the intervention and the comparator regime defined in the protocol. None of the identified studies investigated platinum-based chemotherapy

in the treatment lines, second line after alectinib/ceritinib or third line after crizotinib and minimum one other ALK-TKI, as defined in the protocol. Hence, no RCT data is available for the comparator treatment regime. Two observational studies were identified as being relevant since both included platinum-based chemotherapy after one or more ALK-TKI.

In the absence of direct and indirect comparisons of lorlatinib with platinum-based chemotherapy the best available estimate for chemotherapy in second line after alectinib/ceritinib were estimated to be the single-agent chemotherapy arms (docetaxel or pemetrexed) in the ALUR and ASCEND-5 trials. No data was identified for third line after crizotinib and minimum one other ALK-TKI.

TABLE 1 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study, Solomon et al., <i>The Lancet Onc</i> , 2018.[2]	<i>Study 1001</i>	NCT01970865	Start date: January 8, 2014 Actual primary completion date: March 15, 2017	<i>1 and 2</i>
Lorlatinib in ALK- or ROS1-rearranged non-small cell lung cancer: an international, multicenter, open-label phase 1 trial, Shaw et al., <i>The Lancet Onc.</i> , 2017.[3]		NCT01970865	Start date: January 8, 2014 Actual primary completion date: March 15, 2017	<i>1 and 2</i>
Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study, Novello et al., <i>Ann Oncol.</i> ,2018[4]	<i>ALUR</i>	NCT02604342	Start date: November 3, 2015 Actual Primary Completion Date: January 26, 2017	<i>1 and 2</i>
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, Shaw et al., <i>Lancet Oncol</i> , 2017[5]	<i>ASCEND-5</i>	NCT01828112	Start date: June 28, 2013 Actual Primary Completion Date: January 26, 2016	<i>1 and 2</i>
Observational				
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, Duruisseaux et al., <i>Oncotarget</i> , 2017[1]	<i>IFCT-1302 CLINALK</i>	NA	NR	<i>1 and 2</i>
Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK inhibitors, Lin et al., <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 2019[6]	NA	NA	All data updated as of February 15, 2019	<i>1 and 2</i>

4.2 Main characteristics of included studies

4.2.1 Study 1001

Trial name	Study 1001
NCT number	NCT01970865
Objective	<p>Phase 1 primary objective: Assess the safety and tolerability of lorlatinib as a single agent at increasing dose levels in patients with advanced ALK- or ROS1-positive NSCLC in order to estimate and select the recommended phase II dose (RP2D)</p> <p>Phase 2 primary objective: Evaluate overall and IC anti-tumour activity of single-agent lorlatinib at RP2D in patients with advanced ALK- or ROS1-positive NSCLC</p>
Publications – title, author, journal, year	<p>Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study, Solomon et al., <i>The Lancet Onc</i>, 2018.[2]</p> <p>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, <i>Lancet Oncol</i>, Shaw et al., 2017[7].</p> <p>Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F, <i>NEJM</i>, Shaw et al., 2016[8].</p> <p>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, Bauer <i>et al.</i>, <i>Targeted Oncology</i>, 2020.[9]</p>
Study type and design	<p>Ongoing Phase 1/2, open-label, multicentre, multiple-dose, dose escalation, safety, PK, PD, and anti-tumour activity study of lorlatinib as a single agent in adult patients with metastatic (Stage IV) ALK-positive or ROS1-positive NSCLC.</p> <p>Data from a pivotal phase 1-2 study are provided. Both parts of the study were open-label, nonrandomised, single-arm study with no comparator.</p> <p>In the Phase 1 part, 41 patients were included, and in the Phase 2 part, 197 patients with ALK-positive NSCLC were included across 5 cohorts. However, the relevant study population for the sought indication were cohort EXP-3B:5 (n=139), which consisted of patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Previously treated with a prior second-generation ALK-TKI with or without chemotherapy (EXP3B [n=28]); – Previously treated with 2 or more ALK-TKIs (pooled cohorts EXP-4 [n=65] and EXP-5 [n=46])
Follow-up time	Data from this study were initially based on the data cut-off date of 15 March 2017, at which time the study was ongoing, but enrolment in both phases was complete. During the procedure, updated efficacy results were provided with data cut-off date of 02 February 2018, allowing for a median follow-up of 9.9 months of the pooled cohorts EXP-4 and 5.[10]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Evidence of histologically or cytologically confirmed diagnosis of metastatic NSCLC (Stage IV, AJCC v7.0) that carries an ALK rearrangement or a ROS1 rearrangement. All patients (ALK positive and ROS1 positive) must have archival tissue sample available and collected prior to enrolment. – Disease Status Requirements: Phase 1: ALK-positive NSCLC and ROS1-positive patients must either be treatment naïve in the advanced setting or have had disease progression after at least 1 previous ALK/ROS1 inhibitor therapy(ies). Phase 2: ALK-positive NSCLC patients must either be or have had: Treatment naïve (i.e., no prior chemotherapy in the metastatic disease setting and no prior ALK inhibitor therapy allowed) [EXP-1]. Disease progression after crizotinib only. No prior chemotherapy is allowed in the metastatic disease setting [EXP-2]. Disease progression after crizotinib and 1 or 2 prior regimens of chemotherapy in the metastatic disease setting [EXP-3A]. Disease progression after 1 prior ALK inhibitor therapy other than crizotinib. Patients may have had any number of prior chemotherapy regimens in any disease setting [EXP3B]. Disease progression after 2 prior ALK inhibitor therapies. Patients may have had any

	<p>number of prior chemotherapy regimens in any disease setting [EXP-4]. Disease progression after 3 prior ALK inhibitor therapies. Patients may have had any number of prior chemotherapy regimens in any disease setting [EXP-5].</p> <ul style="list-style-type: none"> - ROS1-positive NSCLC patients may be: Treatment naïve (i.e., no prior chemotherapy in the metastatic disease setting and no prior ROS inhibitor therapy). Any number of prior therapies (i.e., chemotherapy and/or ROS inhibitor therapies). - Tumour Requirements: All Patients must have at least one measurable target extracranial lesion according to RECIST v1.1. In addition, patients with asymptomatic CNS metastases (including patients asymptomatic by means of stable or decreasing doses of steroids within the last 2 weeks prior to study entry) will be eligible. Patients who have leptomeningeal disease (LM) or carcinomatous meningitis (CM) are eligible. - Age ≥18 years (or ≥20 years of age if required by local regulation). - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS): 0, 1, or 2. - Adequate bone marrow, pancreatic, renal and liver function. - Acute effects of any prior therapy resolved to baseline severity or to CTCAE Grade ≤1 except for AEs that in the investigator' judgment did not constitute a safety risk for the patient. - Serum pregnancy test (for females of childbearing potential) negative at Screening (before the patient was allowed to receive the investigational product [IP]). A patient was of childbearing potential if, in the opinion of the investigator, she was biologically capable of having children and was sexually active. <p><u>Exclusion Criteria:</u> Patients were ineligible to participate in this study if any of the following criteria were met:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiation therapy (except palliative to relieve bone pain) within 2 weeks of study entry. Whole brain radiation must have completed at least 4 weeks prior to study entry. - Systemic anti-cancer therapy completed within a minimum of 5 half-lives of study entry. - Prior therapy with an antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways, including, but not limited to, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 antibody. - Active and clinically significant bacterial, fungal, or viral infection including hepatitis B, hepatitis C, known human immunodeficiency virus, or acquired immunodeficiency syndrome related illness. - Clinically significant cardiovascular disease (that is, active or <3 months prior to enrolment): cerebral vascular accident/stroke, myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure (New York Heart Association Classification Class ≥ II), second-degree or third-degree AV block (unless paced) or any AV block with PR >220 msec. Ongoing cardiac dysrhythmias of NCI CTCAE Grade ≥2, uncontrolled atrial fibrillation of any grade, bradycardia defined as <50 bpm (unless patient is otherwise healthy such as long-distance runners, etc.), machine-read ECG with QTc >470 msec, or congenital long QT syndrome. - History of extensive, disseminated, bilateral or presence of Grade 3 or 4 interstitial fibrosis or interstitial lung disease including a history of pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis and pulmonary fibrosis. - Current use or anticipated need for food or drugs that are known strong or moderate CYP3A4 inhibitors, inducers and substrates; drugs that are CYP2C9 substrates; drugs that are sensitive CYP2B6 substrates; drugs that are strong CYP2C19 inhibitors; drugs that are strong CYP2C8 inhibitors; and drugs that are P-gp substrates. 																									
Intervention	198 patients were administered 100 mg lorlatinib orally QD continuously in 21-day cycles. Patients self-administered lorlatinib in the outpatient setting.																									
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="485 1767 884 1834">Demographics/characteristics</th> <th data-bbox="884 1767 1027 1834">EXP-3B (n=28)</th> <th data-bbox="1027 1767 1171 1834">EXP-4 (n=65)</th> <th data-bbox="1171 1767 1315 1834">EXP-5 (n=46)</th> <th data-bbox="1315 1767 1458 1834">EXP-3B:5 (n=139)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="485 1834 884 1872">Mean (SD) age, years</td> <td data-bbox="884 1834 1027 1872">55.0 (11.6)</td> <td data-bbox="1027 1834 1171 1872">52.2 (11.8)</td> <td data-bbox="1171 1834 1315 1872">51.5 (11.2)</td> <td data-bbox="1315 1834 1458 1872">52.5 (11.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1872 884 1910">Gender, n (%)</td> <td data-bbox="884 1872 1027 1910"></td> <td data-bbox="1027 1872 1171 1910"></td> <td data-bbox="1171 1872 1315 1910"></td> <td data-bbox="1315 1872 1458 1910"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1910 884 1948">Female</td> <td data-bbox="884 1910 1027 1948">16 (57.1)</td> <td data-bbox="1027 1910 1171 1948">37 (57.0)</td> <td data-bbox="1171 1910 1315 1948">25 (54.3)</td> <td data-bbox="1315 1910 1458 1948">78 (56.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1948 884 1986">Male</td> <td data-bbox="884 1948 1027 1986">12 (42.9)</td> <td data-bbox="1027 1948 1171 1986">28 (43.1)</td> <td data-bbox="1171 1948 1315 1986">21 (45.7)</td> <td data-bbox="1315 1948 1458 1986">61 (43.9)</td> </tr> </tbody> </table>	Demographics/characteristics	EXP-3B (n=28)	EXP-4 (n=65)	EXP-5 (n=46)	EXP-3B:5 (n=139)	Mean (SD) age, years	55.0 (11.6)	52.2 (11.8)	51.5 (11.2)	52.5 (11.6)	Gender, n (%)					Female	16 (57.1)	37 (57.0)	25 (54.3)	78 (56.1)	Male	12 (42.9)	28 (43.1)	21 (45.7)	61 (43.9)
Demographics/characteristics	EXP-3B (n=28)	EXP-4 (n=65)	EXP-5 (n=46)	EXP-3B:5 (n=139)																						
Mean (SD) age, years	55.0 (11.6)	52.2 (11.8)	51.5 (11.2)	52.5 (11.6)																						
Gender, n (%)																										
Female	16 (57.1)	37 (57.0)	25 (54.3)	78 (56.1)																						
Male	12 (42.9)	28 (43.1)	21 (45.7)	61 (43.9)																						

	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Race, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>White</td> <td>7 (25.0)</td> <td>32 (49.2)</td> <td>27 (58.7)</td> <td>66 (47.5)</td> </tr> <tr> <td>Black</td> <td>1 (3.6)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>16 (57.1)</td> <td>23 (35.4)</td> <td>14 (30.4)</td> <td>53 (38.1)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>1 (3.6)</td> <td>3 (4.6)</td> <td>2 (4.3)</td> <td>6 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>Unspecified</td> <td>3 (10.7)</td> <td>7 (10.8)</td> <td>3 (6.5)</td> <td>13 (9.4)</td> </tr> <tr> <th colspan="5">ECOG PS, n (%)</th> </tr> <tr> <td>0</td> <td>14 (51.9)</td> <td>25 (38.5)</td> <td>21 (45.7)</td> <td>60 (43.5)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>13 (48.1)</td> <td>37 (56.9)</td> <td>22 (47.8)</td> <td>72 (52.2)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (4.6)</td> <td>3 (6.5)</td> <td>6 (4.3)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases present, n (%)</td> <td>13 (46.4)</td> <td>44 (67.7)</td> <td>37 (80.4)</td> <td>93 (66.9)</td> </tr> <tr> <th colspan="5">Prior cancer treatment, n (%)</th> </tr> <tr> <td>Surgery</td> <td>16 (57.1)</td> <td>33 (50.8)</td> <td>29 (63.0)</td> <td>78 (56.1)</td> </tr> <tr> <td>Radiotherapy</td> <td>12 (42.9)</td> <td>49 (75.4)</td> <td>34 (73.9)</td> <td>95 (68.3)</td> </tr> <tr> <td>Systemic therapies</td> <td>28 (100.0)</td> <td>65 (100.0)</td> <td>46 (100.0)</td> <td>139 (100.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EXP = expansion; ITT = intention-to-treat; n = number of patients; PS = performance status; SD = standard deviation</p>	Race, n (%)					White	7 (25.0)	32 (49.2)	27 (58.7)	66 (47.5)	Black	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	Asian	16 (57.1)	23 (35.4)	14 (30.4)	53 (38.1)	Other	1 (3.6)	3 (4.6)	2 (4.3)	6 (4.3)	Unspecified	3 (10.7)	7 (10.8)	3 (6.5)	13 (9.4)	ECOG PS, n (%)					0	14 (51.9)	25 (38.5)	21 (45.7)	60 (43.5)	1	13 (48.1)	37 (56.9)	22 (47.8)	72 (52.2)	2	0 (0.0)	3 (4.6)	3 (6.5)	6 (4.3)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Brain metastases present, n (%)	13 (46.4)	44 (67.7)	37 (80.4)	93 (66.9)	Prior cancer treatment, n (%)					Surgery	16 (57.1)	33 (50.8)	29 (63.0)	78 (56.1)	Radiotherapy	12 (42.9)	49 (75.4)	34 (73.9)	95 (68.3)	Systemic therapies	28 (100.0)	65 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)
Race, n (%)																																																																																	
White	7 (25.0)	32 (49.2)	27 (58.7)	66 (47.5)																																																																													
Black	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)																																																																													
Asian	16 (57.1)	23 (35.4)	14 (30.4)	53 (38.1)																																																																													
Other	1 (3.6)	3 (4.6)	2 (4.3)	6 (4.3)																																																																													
Unspecified	3 (10.7)	7 (10.8)	3 (6.5)	13 (9.4)																																																																													
ECOG PS, n (%)																																																																																	
0	14 (51.9)	25 (38.5)	21 (45.7)	60 (43.5)																																																																													
1	13 (48.1)	37 (56.9)	22 (47.8)	72 (52.2)																																																																													
2	0 (0.0)	3 (4.6)	3 (6.5)	6 (4.3)																																																																													
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																													
Brain metastases present, n (%)	13 (46.4)	44 (67.7)	37 (80.4)	93 (66.9)																																																																													
Prior cancer treatment, n (%)																																																																																	
Surgery	16 (57.1)	33 (50.8)	29 (63.0)	78 (56.1)																																																																													
Radiotherapy	12 (42.9)	49 (75.4)	34 (73.9)	95 (68.3)																																																																													
Systemic therapies	28 (100.0)	65 (100.0)	46 (100.0)	139 (100.0)																																																																													
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR was defined as the percent of patients with Best Overall Response (BOR) of confirmed Complete Response (CR) or confirmed Partial Response (PR) according to RECIST version 1.1. Confirmed responses were those that persisted on repeat imaging at least 4 weeks after the initial documentation of response. • Intracranial ORR (IC ORR) was defined as the percent of patients with CNS metastases at study entry with Best Overall Intracranial Response of confirmed CR or confirmed PR (considering only the lesions having brain as the disease site). <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTR (IC TTR) was defined as the time from Cycle 1 Day 1 (C1D1) to first documentation of objective (intracranial) tumour response (CR or PR) that is subsequently confirmed. • DOR (IC DOR) was defined as the time from the first documentation of objective (intracranial) tumour response, CR or PR, to the first documentation of disease progression or death associated with any cause, whichever occurs first. • Progression-Free-Survival (PFS) was defined as the time from C1D1 to first documentation of objective disease progression or to death on study due to any cause, whichever came first. If tumour progression data include more than 1 date, the first date will be used. • Overall Survival (OS) was defined as the time from C1D1 to the date of death due to any cause. • Probabilities of survival at 1 year and 18 months were defined as the probabilities of survival at 1 year and 18 months, respectively, after the date of first dose. <p>Other analyses conducted in Phase 2 included Disagreement in Response assessment, PROs based on EORTC QLQ C30 (Version 3.0) and its lung cancer module, QLQ LC13, and Biomarker analyses.</p>																																																																																
Method of analysis	<p>No formal statistical hypothesis was planned for Phase 1. In Phase 2, for subpopulations EXP-1:5 the goal of the primary analysis of objective response was to estimate the ORR and their exact 95% confidence intervals (CIs).</p> <p>The intention-to-treat (ITT) analysis set included all enrolled patients with documented ALK gene rearrangement who were treated with at least 1 dose of lorlatinib. The ITT Analysis Set is the primary efficacy analysis set.</p> <p>With the goal of increasing the precision of efficacy endpoints estimation, an additional analysis set (100mg QD pooled group), that was not pre-specified in the Statistical Analysis Plan (SAP),</p>																																																																																

	<p>comprised all 215 previously treated patients with purported ALK-positive NSCLC who received lorlatinib 100 mg QD as a starting dose in the study (Phase 2, n=198). The safety analysis set included all enrolled patients treated with at least 1 dose of lorlatinib (including the Day -7 lorlatinib dose). PRO-evaluable analysis set is defined as all patients in the safety analysis set who completed a baseline and at least 1 post-baseline PRO assessment. The PRO-evaluable analysis set is the primary population for the analysis of change from baseline for PRO assessments (EORTC QLQ-C30 and QLQLC13).</p> <table border="1" data-bbox="486 459 1460 810"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Statistical Method</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR^a</td> <td>Percentage (2-sided 95% CI*)</td> </tr> <tr> <td>IC ORR^a</td> <td>Percentage (2-sided 95% CI*)</td> </tr> <tr> <td>TTR^a, IC TTR</td> <td>Descriptive statistics; n (%)</td> </tr> <tr> <td>DOR^a, IC DOR</td> <td>Kaplan-Meier (K-M) method (median and 2-sided 95% CI)*** Descriptive statistics; n (%)</td> </tr> <tr> <td>PFS^a, OS</td> <td>K-M method (median and 2-sided 95% CI)***</td> </tr> <tr> <td>Probabilities of being event free/survival at 1 year and 18 months</td> <td>K-M method (2-sided 95% CI**)</td> </tr> <tr> <td>PROs</td> <td>Descriptive statistics for absolute scores and change from baseline of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 multiple-item and single-item scale scores</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Using exact method based on binomial distribution. **Using the normal approximation to the log-transformed cumulative hazard function. *** Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley. a. Based on ICR and Investigator assessment. Abbreviations: CI=confidence interval; CNS=central nervous system; DOR=duration of response; K-M=Kaplan-Meier; IC=intracranial; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; PRO=patient-reported outcome; EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13=Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SAP=Statistical Analysis Plan; TTR=time to tumour response.</p>	Endpoint	Statistical Method	ORR ^a	Percentage (2-sided 95% CI*)	IC ORR ^a	Percentage (2-sided 95% CI*)	TTR ^a , IC TTR	Descriptive statistics; n (%)	DOR ^a , IC DOR	Kaplan-Meier (K-M) method (median and 2-sided 95% CI)*** Descriptive statistics; n (%)	PFS ^a , OS	K-M method (median and 2-sided 95% CI)***	Probabilities of being event free/survival at 1 year and 18 months	K-M method (2-sided 95% CI**)	PROs	Descriptive statistics for absolute scores and change from baseline of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 multiple-item and single-item scale scores
Endpoint	Statistical Method																
ORR ^a	Percentage (2-sided 95% CI*)																
IC ORR ^a	Percentage (2-sided 95% CI*)																
TTR ^a , IC TTR	Descriptive statistics; n (%)																
DOR ^a , IC DOR	Kaplan-Meier (K-M) method (median and 2-sided 95% CI)*** Descriptive statistics; n (%)																
PFS ^a , OS	K-M method (median and 2-sided 95% CI)***																
Probabilities of being event free/survival at 1 year and 18 months	K-M method (2-sided 95% CI**)																
PROs	Descriptive statistics for absolute scores and change from baseline of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 multiple-item and single-item scale scores																
Subgroup analyses	NA																

4.2.2 ALUR

Trial name	ALUR
NCT number	NCT02604342
Objective	ALUR was an active-controlled multicentre Phase III open-label study evaluating and comparing the efficacy of alectinib versus chemotherapy in participants with ALK-positive advanced NSCLC who were previously treated with chemotherapy and crizotinib.
Publications – title, author, journal, year	Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study, Novello et al., Ann Oncol.,2018 [4]
Study type and design	<p>Randomized, multicentre, phase III, open-label study of alectinib versus pemetrexed or docetaxel in anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib.</p> <p>Central randomization was performed via a block-stratified randomization procedure using an interactive voice or web-based response system using the following stratification factors: ECOG PS (0/1 versus 2); CNS metastases at baseline (yes versus no); and, for patients with CNS metastases at baseline, history of radiotherapy to the brain (yes versus no).</p> <p>Crossover from chemotherapy to alectinib was permitted following progression.</p> <p>At the investigators' discretion, alectinib could be continued beyond radiologic progression until loss of clinical benefit.</p> <p>A total of 107 participants were included in the intent-to-treat (ITT) population; 72 participants in the alectinib arm and 35 participants in the chemotherapy arm (pemetrexed 500 mg/m² or docetaxel 75 mg/m²).</p> <p>The safety population comprised alectinib, n=70 (97.2%); chemotherapy, n=34 (97.1%); docetaxel n=25, pemetrexed n= 9).</p>

	Crossover from chemotherapy to alectinib was permitted following progression. At the investigators' discretion, alectinib could be continued beyond radiologic progression until loss of clinical benefit.																				
Follow-up time	The primary analysis cut-off was 26 January 2017. Median safety follow-up was 6.5 months (95% CI: 4.7–8.2; alectinib) and 5.8 months (95% CI: 4.2–9.0; chemotherapy).																				
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Patients had histologically/cytologically confirmed advanced, recurrent, or metastatic ALK-positive NSCLC; two prior lines of systemic therapy (including one line of platinum-based doublet chemotherapy (PDC) and one of crizotinib); measurable disease; ECOG PS 0–2. Patients with CNS metastases were allowed if asymptomatic, or symptomatic and ineligible for radiotherapy.</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) NSCLC that is ALK-positive. ALK positivity must have been determined by a validated fluorescence in situ hybridization (FISH) test (recommended probe, Vysis ALK Break-Apart Probe) or a validated immunohistochemistry (IHC) test (recommended antibody, clone D5F3) – Participant had received two prior systemic lines of therapy, which must have included one line of platinum-based chemotherapy and one line of crizotinib – Prior CNS or leptomeningeal metastases allowed if asymptomatic – Participants with symptomatic CNS metastases for whom radiotherapy is not an option will be allowed to participate in this study – Measurable disease by RECIST Version 1.1 prior to the administration of study treatment – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2 – For all females of childbearing potential, a negative pregnancy test must be obtained within 3 days before starting study treatment <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <p>Patients were ineligible to participate in this study if any of the following criteria were met:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Histologically or cytologically confirmed diagnosis of advanced or recurrent (Stage IIIB not amenable for multimodality treatment) or metastatic (Stage IV) NSCLC that is ALK-positive. ALK positivity must have been determined by a validated fluorescence in situ hybridization (FISH) test (recommended probe, Vysis ALK Break-Apart Probe) or a validated immunohistochemistry (IHC) test (recommended antibody, clone D5F3) – Participant had received two prior systemic lines of therapy, which must have included one line of platinum-based chemotherapy and one line of crizotinib – Prior CNS or leptomeningeal metastases allowed if asymptomatic – Participants with symptomatic CNS metastases for whom radiotherapy is not an option will be allowed to participate in this study – Measurable disease by RECIST Version 1.1 prior to the administration of study treatment – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2 – For all females of childbearing potential, a negative pregnancy test must be obtained within 3 days before starting study treatment 																				
Intervention	Participants received docetaxel (Taxotere®) at a dose of 75 mg/m ² or pemetrexed (Alimta®) at a dose of 500 mg/m ² intravenously every 3 weeks, until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal of consent or death.																				
Baseline characteristics	<p>The ALUR study includes baseline demographics/characteristics for both the ITT population and patients in the ITT population with measurable CNS disease at baseline (C-ITT).</p> <p>At baseline, minor stratification imbalances were observed as more patients who received alectinib had ECOG PS 0/1 [66/72 (91.7%) versus 30/35 (85.7%)] and no baseline CNS metastases [25/72 (34.7%) versus 9/35 (25.7%)].</p> <table border="1" data-bbox="486 1865 1433 1982"> <thead> <tr> <th colspan="5">Demographics/characteristics</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">ITT</th> <th colspan="2">C-ITT</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Alectinib</th> <th>Chemo</th> <th>Alectinib</th> <th>Chemo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Demographics/characteristics						ITT		C-ITT			Alectinib	Chemo	Alectinib	Chemo					
Demographics/characteristics																					
	ITT		C-ITT																		
	Alectinib	Chemo	Alectinib	Chemo																	

	(n=72)	(n=35)	(n=50)	(n=26)
Median age, years (min, max)	55.5 (21, 82)	59.0 (37, 80)	55.0 (21, 82)	58.5 (37, 79)
Gender, n (%)				
Female	31 (43.1)	18 (51.4)	23 (46.0)	12 (46.2)
Male	41 (56.9)	17 (48.6)	27 (54.0)	14 (53.8)
Race, n (%)				
White	61 (84.7)	28 (80.0)	43 (86.0)	21 (80.8)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1.4)	0	1 (2.0)	0
Asian	5 (6.9)	7 (20.0)	2 (4.0)	5 (19.2)
Unspecified	5 (6.9)	0	4 (8.0)	0
ECOG PS, n (%)				
0	29 (40.3)	11 (31.4)	18 (36.0)	9 (34.6)
1	37 (51.4)	19 (54.3)	26 (52.0)	13 (50.0)
2	6 (8.3)	5 (14.3)	6 (12.0)	4 (15.4)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Brain metastases				
CNS metastases at baseline, n (%)	47 (65.3)	26 (74.3)	-	-
Previous treatment of CNS metastases	28 (59.6)	15 (57.7)	-	-
Prior cancer treatment, n (%)				
Brain surgery	-	2 (13.3)	-	-
Radiosurgery	2 (7.1)	5 (33.3)	-	-
Whole-brain radiotherapy	23 (82.1)	9 (60.0)	-	-
Other	3 (10.7)	-	-	-
Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intention-to-treat; C-ITT = patients in the ITT population with CNS disease at baseline; n = number of patients; PS = performance status.				
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival (PFS) using RECIST 1.1 as assessed by investigator. Tumour assessments at baseline, every 6 weeks until progressive disease (PD), death or withdrawal from study prior to PD. <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> Percentage of participants with CNS objective response rate (ORR) with measurable CNS metastases at baseline using RECIST 1.1 as assessed by IRC. PFS using RECIST 1.1 as assessed by IRC. Percentage of participants with objective response of CR or PR using RECIST 1.1 as assessed by investigator and IRC Percentage of participants with disease control rate (DCR) using RECIST 1.1 as assessed by investigator and IRC Duration of response (DOR; investigator- and IRC- assessed) Time to CNS progression by baseline CNS disease; CNS DCR CNS DOR in patients with baseline CNS metastases Overall survival (OS) Safety 			

Method of analysis	<p>The ITT population comprised all patients randomized. The safety population comprised all patients who received ≥1 dose of assigned study medication. ITT patients with measurable and/or non-measurable baseline CNS disease comprised the CNS ITT (C-ITT) population; C-ITT patients were further classified into those with measurable (mC-ITT) or non-measurable baseline CNS disease.</p> <p>Primary analysis of investigator assessed PFS (ITT) was carried out using a stratified Cox model including treatment arm variable and stratification factors. Estimates for PFS were obtained using a Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method). Hypothesis testing for the primary end point was carried out (two-sided α at 0.05). If superiority for the primary end point was concluded, subsequent hierarchical testing for the key secondary end point, CNS ORR in patients with measurable baseline CNS metastases, was carried out (70% power at one-sided 5% α)</p>
Subgroup analyses	NA

4.2.3 ASCEND-5

Trial name	ASCEND-5
NCT number	NCT01828112
Objective	The objective of the phase III, multicentre, randomized, open-label study was to compare the antitumor activity of ceritinib vs. chemotherapy in patients previously treated with chemotherapy (platinum doublet) and crizotinib.
Publications – title, author, journal, year	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., Shaw <i>et al.</i> , Lancet Onc, 2017 [5].
Study type and design	<p>Phase III, multicentre, randomized, open-label study of ceritinib versus pemetrexed or docetaxel in ALK-positive NSCLC patients previously treated with platinum-based chemotherapy and crizotinib.</p> <p>Patients were randomized using interactive response technology (IRT) in a 1:1 ratio (block randomisation with a block size of four) to receive either ceritinib or chemotherapy, stratified by WHO performance status (0 vs 1–2) and presence of brain metastases at screening (yes vs no). Patients received either oral ceritinib (750 mg per day, fasted, in continuous 21-day treatment cycles) or chemotherapy (intravenous pemetrexed 500 mg/m² or docetaxel 75 mg/m² [investigator choice], every 21 days). Treatment with ceritinib or chemotherapy continued until disease progression.</p> <p>Crossover from chemotherapy to ceritinib was permitted following progression (confirmed by masked IRC).</p> <p>A total of 231 participants were included in the intent-to-treat (ITT) population; 115 participants in the ceritinib arm and 116 participants in the chemotherapy arm (pemetrexed 500 mg/m² or docetaxel 75 mg/m²). In the chemotherapy arm 40 [34%] patients were allocated to pemetrexed, 73 [63%] to docetaxel, and the remaining three [3%] discontinued before initiation of treatment).</p> <p>The safety population comprised ceritinib, n=115 (100%); chemotherapy, n=113 (97.4%).</p>
Follow-up time	Median follow-up (16.5 months [IQR 11.5–21.4]) was 16.6 months (11.6–21.4) for the ceritinib group and 16.4 months (11.4–21.4) for the chemotherapy group.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients with a histologically or cytologically confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) that is anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive as assessed by the FDA approved Abbott FISH Test. – Patients with stage IIIB or IV diagnosis and must have received one or two prior regimens (including platinum- doublet) of cytotoxic chemotherapy for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. – Patients with at least one measurable lesion as defined by RECIST 1.1. A previously irradiated site lesion may only be counted as a target lesion if there is clear sign of progression since the irradiation – Patients must have received previous treatment with crizotinib for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC. <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <p>Patients were ineligible to participate in this study if any of the following criteria were met:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patients with known hypersensitivity to any of the excipients of LDK378/ceritinib (microcrystalline cellulose, mannitol, crospovidone, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate) – Patients with a history of severe hypersensitivity reaction to pemetrexed or docetaxel or any known excipients of these drugs. – Patients with symptomatic central nervous system (CNS) metastases who is neurologically unstable or has required increasing doses of steroids within the 2 weeks prior to screening to manage CNS symptoms.

Intervention	115 participants were administered ceritinib 750 mg once daily and 116 participants were administered chemotherapy (pemetrexed 500 mg/m ² or docetaxel 75 mg/m ²). In the chemotherapy arm 40 (34%) patients were allocated to pemetrexed and 73 (63%) to docetaxel.																																																																	
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="483 349 1434 387">Demographics/characteristics</th> </tr> <tr> <th data-bbox="483 387 911 465"></th> <th data-bbox="911 387 1177 465">Ceritinib (n=115)</th> <th data-bbox="1177 387 1434 465">Chemo (n=116)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 465 911 544">Median age, years</td> <td data-bbox="911 465 1177 544">54.0 (44.0–63.0)</td> <td data-bbox="1177 465 1434 544">54.0 (47.0–64.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 544 1434 577">Gender, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 577 911 618">Female</td> <td data-bbox="911 577 1177 618">68 (59%)</td> <td data-bbox="1177 577 1434 618">61 (53%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 618 911 658">Male</td> <td data-bbox="911 618 1177 658">47 (41%)</td> <td data-bbox="1177 618 1434 658">55 (47%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 658 1434 692">Race, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 692 911 732">White</td> <td data-bbox="911 692 1177 732">81 (70%)</td> <td data-bbox="1177 692 1434 732">68 (59%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 732 911 772">Asian</td> <td data-bbox="911 732 1177 772">30 (26%)</td> <td data-bbox="1177 732 1434 772">38 (33%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 772 911 813">Other</td> <td data-bbox="911 772 1177 813">2 (2%)</td> <td data-bbox="1177 772 1434 813">5 (4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 813 911 853">Unknown</td> <td data-bbox="911 813 1177 853">2 (2%)</td> <td data-bbox="1177 813 1434 853">5 (4%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 853 1434 887">ECOG PS, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 887 911 927">0</td> <td data-bbox="911 887 1177 927">56 (49%)</td> <td data-bbox="1177 887 1434 927">51 (44%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 927 911 967">1</td> <td data-bbox="911 927 1177 967">50 (43%)</td> <td data-bbox="1177 927 1434 967">60 (52%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 967 911 1008">2</td> <td data-bbox="911 967 1177 1008">9 (8%)</td> <td data-bbox="1177 967 1434 1008">5 (4%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1008 911 1048">3</td> <td data-bbox="911 1008 1177 1048">0 (0.0)</td> <td data-bbox="1177 1008 1434 1048">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 1048 1434 1081">Brain metastases</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1081 911 1122">Brain metastases at screening, n (%)</td> <td data-bbox="911 1081 1177 1122">65 (57%)</td> <td data-bbox="1177 1081 1434 1122">69 (59%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="483 1122 1434 1155">Prior cancer treatment, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1155 911 1196">Whole-brain radiotherapy</td> <td data-bbox="911 1155 1177 1196">41 (36%)</td> <td data-bbox="1177 1155 1434 1196">42 (36%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1196 911 1236">Previous chemotherapy</td> <td data-bbox="911 1196 1177 1236">114 (99%)</td> <td data-bbox="1177 1196 1434 1236">116 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="483 1236 1434 1317">Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intention-to-treat; n = number of patients; PS = performance status.</p>			Demographics/characteristics				Ceritinib (n=115)	Chemo (n=116)	Median age, years	54.0 (44.0–63.0)	54.0 (47.0–64.0)	Gender, n (%)			Female	68 (59%)	61 (53%)	Male	47 (41%)	55 (47%)	Race, n (%)			White	81 (70%)	68 (59%)	Asian	30 (26%)	38 (33%)	Other	2 (2%)	5 (4%)	Unknown	2 (2%)	5 (4%)	ECOG PS, n (%)			0	56 (49%)	51 (44%)	1	50 (43%)	60 (52%)	2	9 (8%)	5 (4%)	3	0 (0.0)	0 (0.0)	Brain metastases			Brain metastases at screening, n (%)	65 (57%)	69 (59%)	Prior cancer treatment, n (%)			Whole-brain radiotherapy	41 (36%)	42 (36%)	Previous chemotherapy	114 (99%)	116 (100%)
Demographics/characteristics																																																																		
	Ceritinib (n=115)	Chemo (n=116)																																																																
Median age, years	54.0 (44.0–63.0)	54.0 (47.0–64.0)																																																																
Gender, n (%)																																																																		
Female	68 (59%)	61 (53%)																																																																
Male	47 (41%)	55 (47%)																																																																
Race, n (%)																																																																		
White	81 (70%)	68 (59%)																																																																
Asian	30 (26%)	38 (33%)																																																																
Other	2 (2%)	5 (4%)																																																																
Unknown	2 (2%)	5 (4%)																																																																
ECOG PS, n (%)																																																																		
0	56 (49%)	51 (44%)																																																																
1	50 (43%)	60 (52%)																																																																
2	9 (8%)	5 (4%)																																																																
3	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																
Brain metastases																																																																		
Brain metastases at screening, n (%)	65 (57%)	69 (59%)																																																																
Prior cancer treatment, n (%)																																																																		
Whole-brain radiotherapy	41 (36%)	42 (36%)																																																																
Previous chemotherapy	114 (99%)	116 (100%)																																																																
Primary and secondary endpoints	<p data-bbox="483 1395 675 1417">Primary endpoints:</p> <ul data-bbox="531 1424 1434 1507" style="list-style-type: none"> • Progression-free survival (PFS) per blinded independent review committee (BIRC). PFS is defined as the time from the date of randomization to the date of the first radiologically documented disease progression or death due to any cause. <p data-bbox="483 1541 703 1563">Secondary endpoints:</p> <ul data-bbox="531 1570 1434 1982" style="list-style-type: none"> • Overall Survival (OS) defined as time from date of randomization to date of death due to any cause. • Overall Response Rate (ORR) defined as the proportion of patients with a best overall response defined as complete response (CR) or partial response (PR); (CR+PR) • Duration of Response (DOR) defined as the time from date of first documented CR or PR to date of first documented disease progression or death due to underlying cancer • Disease Control Rate (DCR) defined as the proportion of patients with best overall response of CR, PR, or stable disease (SD) • Time to Response (TTR) defined as the time from date of randomization to date of first documented response (CR or PR) • Patient Reported Outcomes (PRO) [EORTC QLQ-C30]. • Time to Definitive Deterioration. • Overall Intracranial Response Rate (OIRR) defined as the ORR based on lesions in brain (target, nontarget lesions (and new lesions, if applicable) and calculated as the 																																																																	

	<p>proportion of patients with a best overall confirmed response of CR or PR in the brain per modified RECIST 1.1 as assessed by BIRC neuroradiologist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intracranial Disease Control Rate (IDCR) defined as the DCR based on lesions in brain (target, non-target lesions (and new lesions, if applicable) and calculated as the proportion of patients with a best overall response of CR or PR or SD (or non-CR/non-PD) in the brain per modified RECIST 1.1 as assessed by BIRC neuro-radiologist. • Duration of Intracranial Response (DOIR) defined as the DOR based on lesions in brain (target, non-target lesions (and new lesions, if applicable) and calculated from the time of first documented response of CR or PR to the date of the first documented disease progression in the brain or death due to any cause per modified RECIST 1.1 as assessed by BIRC neuroradiologist.
Method of analysis	<p>The primary endpoint, secondary efficacy endpoints, and PROs were analysed in the intention-to-treat population and analysed the secondary safety outcomes in all patients who received at least one dose of study treatment. Progression-free survival and additional efficacy endpoints (including overall survival, progression-free survival assessed by the investigator, duration of response and patient-reported outcomes assessed by the masked IRC and investigator, and duration of intracranial response assessed by the masked IRC neuroradiologist) were analysed using the Kaplan- Meier method to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.</p> <p>A stratified log-rank test (stratified by randomisation factors) were used for treatment comparisons of progression-free and overall survival. And a Cox regression model (stratified by presence or absence of brain metastases and WHO performance status) were used to estimate the HR and 95% CI. In a pre-planned supportive analysis progression-free survival by patient subgroup (age, sex, race, smoking history, WHO performance status, presence of brain metastases, previous response to crizotinib, and disease burden) were established on the basis of Kaplan-Meier summaries and HRs (together with associated 95% CIs) from stratified Cox models.</p> <p>For the statistical analysis of PROs, descriptive statistics were used to summarise the scored scales at each cycle for the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 questionnaires, the LCSS, and the EQ-5D-5L questionnaire at baseline and during treatment. The Kaplan-Meier method was used to calculate time to deterioration of LCSS and QLQ-LC13 symptom scores of chest pain, cough, or dyspnoea (composite endpoint). Time to definitive symptom deterioration was defined as the time from date of randomisation to the point at which a 10 point or higher increase from baseline in any QLQ-LC13 score and a 15 mm or higher increase from baseline in LCSS occurred, with no later change below this threshold. A Cox regression model, stratified by randomisation stratification factors, was used to estimate the HR, along with a two-sided 95% CI. A repeated measures model was used for longitudinal data to compare the two treatment groups in terms of domain scores under the EORTC QLQ-C30 and QLQ- LC13 questionnaires, the LCSS, and the EQ-5D-5L questionnaire.</p>
Subgroup analyses	NA

4.2.4 Duruisseaux 2017

Trial name	<i>IFCT-1302 CLINALK</i>
NCT number	
Objective	The IFCT-1302 CLINALK study sought to evaluate OS under crizotinib in a large unselected population of ALK-positive NSCLC patients. We also aimed to examine the different systemic treatments' effect on survival following crizotinib and whether next-generation ALK-TKIs improve survival outcomes in this setting
Publications – title, author, journal, year	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, Duruisseaux et al., <i>Oncotarget</i> , 2017 [1]
Study type and design	A retrospective multi-centre medical record review of patients in the French crizotinib expanded access program (EAP) database.

Follow-up time	Median duration of follow-up was 44.4 months (95% CI: 40.6-47.5)																																																		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Crizotinib treatment irrespective of treatment line - ALK positive NSCLC 																																																		
Intervention	318 patients were considered for data analysis One hundred seventy-two patients (54.1%) received crizotinib as second-line treatment, 16 (5.0%) were treated in the front-line setting, 59 (18.6%) in third-line, and 71 (22.3%) in fourth- or further-line setting																																																		
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Demographics/characteristics</th> <th>(n=318)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median (range) age, years</td> <td>58.3 (19.2-88.4)</td> </tr> <tr> <td>Gender, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>161 (50.6)</td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>157 (49.4)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Non-asian</td> <td>294 (98.3)</td> </tr> <tr> <td> Asian</td> <td>5 (1.7)</td> </tr> <tr> <td> Unspecified</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>92 (31.6)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>133 (45.7)</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>43 (14.8)</td> </tr> <tr> <td> 3</td> <td>21 (7.2)</td> </tr> <tr> <td> 4</td> <td>2 (0.7)</td> </tr> <tr> <td> MD</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Stage at diagnosis</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Localized</td> <td>5 (1.6)</td> </tr> <tr> <td> Locally advanced</td> <td>45 (14.1)</td> </tr> <tr> <td> Metastatic</td> <td>268 (84.3)</td> </tr> <tr> <td>Brain metastases present, n (%)</td> <td>111 (34.9)</td> </tr> <tr> <td>Line of therapy before crizotinib, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>16 (5.0)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>172 (54.1)</td> </tr> <tr> <td> ≥2</td> <td>130 (40.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; n = number of patients; PS = performance status; MD = missing data</p>	Demographics/characteristics	(n=318)	Median (range) age, years	58.3 (19.2-88.4)	Gender, n (%)		Female	161 (50.6)	Male	157 (49.4)	Race, n (%)		Non-asian	294 (98.3)	Asian	5 (1.7)	Unspecified	19	ECOG PS, n (%)		0	92 (31.6)	1	133 (45.7)	2	43 (14.8)	3	21 (7.2)	4	2 (0.7)	MD	27	Stage at diagnosis		Localized	5 (1.6)	Locally advanced	45 (14.1)	Metastatic	268 (84.3)	Brain metastases present, n (%)	111 (34.9)	Line of therapy before crizotinib, n (%)		0	16 (5.0)	1	172 (54.1)	≥2	130 (40.9)
Demographics/characteristics	(n=318)																																																		
Median (range) age, years	58.3 (19.2-88.4)																																																		
Gender, n (%)																																																			
Female	161 (50.6)																																																		
Male	157 (49.4)																																																		
Race, n (%)																																																			
Non-asian	294 (98.3)																																																		
Asian	5 (1.7)																																																		
Unspecified	19																																																		
ECOG PS, n (%)																																																			
0	92 (31.6)																																																		
1	133 (45.7)																																																		
2	43 (14.8)																																																		
3	21 (7.2)																																																		
4	2 (0.7)																																																		
MD	27																																																		
Stage at diagnosis																																																			
Localized	5 (1.6)																																																		
Locally advanced	45 (14.1)																																																		
Metastatic	268 (84.3)																																																		
Brain metastases present, n (%)	111 (34.9)																																																		
Line of therapy before crizotinib, n (%)																																																			
0	16 (5.0)																																																		
1	172 (54.1)																																																		
≥2	130 (40.9)																																																		
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival (OS) measured from the date of first crizotinib dose <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective response rate (ORR) according to RECIST 1.1, evaluated by investigators • Disease control rate (DCR) • PFS according to RECIST 1.1 • OS from PD under crizotinib (post-PD survival) • OS from diagnosis of metastatic disease 																																																		
Method of analysis	Variable characteristics were compared with the chi-squared or Fisher's exact tests for qualitative variables and Student's t-test or ANOVA for quantitative variables. The Kaplan-Meier method was																																																		

	used to estimate all OS endpoints. We estimated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) using a Cox model. Univariate Cox models were applied to select the most promising prognostic variables (threshold p=0.20). A multivariate Cox model was then applied using a backwards procedure to adjust for potential confounders. OS was defined as the date of first crizotinib dose to death or final follow-up. Post-PD survival was defined as the date of RECIST-defined PD under crizotinib to death or final follow-up. The cut-off for survival analysis was July 31 st , 2015. All statistical tests were two-sided, and a p value <0.05 was deemed statistically significant. In order to analyse the effect different systemic treatments have on survival following progression on crizotinib, the patients were separated into three groups: best supportive care (BSC) only (n=105, 40%), subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs (n=74, 28.1%), and next-generation ALK-TKIs (n=84, 31.9%).
Subgroup analyses	NA

4.2.5 Lin 2019

Trial name	NA
NCT number	NA
Objective	Determine the efficacy of platinum/pemetrexed-based combination chemotherapy in patients with advanced ALK-positive NSCLC refractory to at least one second-generation ALK TKI.
Publications – title, author, journal, year	Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK inhibitors, Lin et al., Journal of Thoracic Oncology, 2019 [6]
Study type and design	A retrospective multi-centre medical record review of ALK-positive NSCLC patients refractory to ≥ 1 second-generation ALK TKI(s) and had received platinum (PT) /pemetrexed-based chemotherapy. Patients with advanced ALK-positive NSCLC n=58 <ul style="list-style-type: none"> • PT/pem n= 32 • PT/pem/bevacizumab n = 7 • PT/pem/PD-1 inhibitor n = 4 • PT/pem with ALK TKI n = 8 • PT/pem/bevacizumab with TKI n = 6 • PT/pem/PD-1 inhibitor with TKI n = 1
Follow-up time	Median follow-up was 11 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: Patients were eligible if they had been diagnosed with advanced NSCLC with an ALK rearrangement identified by local molecular profiling [e.g., fluorescent in situ hybridization, immunohistochemistry, DNA-based next-generation sequencing (NGS), or targeted RNA sequencing]. Patients had to have previously received at least one second- generation ALK inhibitor with disease progression, and subsequently received platinum. (PT)/pemetrexed (pem)-based combination chemotherapy. PT/pem could have been administered with bevacizumab, programmed cell death 1 (PD-1) or programmed cell death ligand 1 (PD-L1) checkpoint inhibitor, and/or an ALK TKI. Prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy was allowed. Up to two cycles of prior PT-based chemotherapy were allowed, if given before the ALK testing result became available with no evidence of disease progression. Treatment with the third-generation ALK TKI lorlatinib prior to PT/pem-based chemotherapy was not permitted.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • PT/pem n= 32 • PT/pem/bevacizumab n = 7 • PT/pem/PD-1 inhibitor n = 4 • PT/pem with ALK TKI n = 8

	<ul style="list-style-type: none"> • PT/pem/bevacizumab with TKI n = 6 • PT/pem/PD-1 inhibitor with TKI n = 1
Baseline characteristics	<p>The median age at diagnosis of advanced disease was 50 years (range, 22-75 years), the majority of patients (74%) were never smokers, and all patients had adenocarcinoma histology. Most patients (88%) had received at least two prior ALK TKIs. Thirty-three patients (57%) received prior crizotinib followed by a second-generation ALK TKI (ceritinib, alectinib, or brigatinib). Twelve patients (21%) received three or more prior ALK TKIs; in all of these cases, crizotinib was followed by two or three second-generation ALK inhibitors. Most (55; 95%) received PT/pem-based chemotherapy as the immediate next line of therapy following a second-generation ALK inhibitor. All patients had disease progression on the immediately preceding therapy (extracranial only: 39, 67%; CNS only: 4, 7%; CNS and extracranial: 14, 24%; pattern unknown: 1, 2%). The median duration between the time of progression on the last ALK TKI and the initiation of PT/pem chemotherapy was 24 days (range, 3 to 559 days). The median duration on the immediately preceding ALK TKI was 6.2 months (range, 1.5 to 36.9 months)</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR and intracranial response were determined retrospectively using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 based on investigator assessment, with measurable extracranial or intracranial tumor lesions defined per the RECIST version 1.1 criteria (i.e., at least 10 mm in size, or if lymph node, then at least 15 mm in short axis). • PFS was defined as the time from the start of PT/pem-based chemotherapy to first clinical/radiographic progression or death. Patients without documented disease progression were censored at their last follow-up. For those patients without scans available for objective tumor response review, PFS was determined by review of medical records.
Method of analysis	<p>Medical records were reviewed to extract relevant clinical and pathologic data. Fisher's exact test and Wilcoxon rank-sum test were used to compare baseline characteristics between treatment groups. PFS and duration of response were estimated using the Kaplan-Meier method. 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the log-log transformation. The Cox proportional hazards model was used to estimate the hazard ratio (HR) comparing PFS differences between treatment or genotype groups. The cumulative incidence of intracranial progression was estimated with extracranial progression treated as a competing risk, and Gray's test was used to compare patients who received PT/pem with and without an ALK TKI. Median follow-up was calculated using the reverse Kaplan-Meier method</p>
Subgroup analyses	NA

5 Clinical questions

5.1 What is the clinical added benefit of lorlatinib treatment in NSCLC patients with ALK-translocation previously treated with alectinib or ceritinib compared with platin-based chemotherapy?

5.1.1 Presentation of relevant studies

Three RCTs were included in the analysis. Three studies assessed patients who were previously treated with ALK and chemotherapy[2,4,5]; Study 1001 was a single-arm lorlatinib study, ASCEND-5 compared chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) to ceritinib and ALUR compared chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) with alectinib. Both ASCEND-5 and ALUR patients had previously received crizotinib treatment (first generation ALK-TKI), while patients in cohort EXP-3B of Study 1001 had previously received either alectinib or ceritinib treatment (second generation ALK-TKI). In the following only data for the relevant chemotherapy arms of the ALUR and ASCEND trials are presented as the alectinib and ceritinib arms are not in scope of the clinical question. Two observational studies were included in the analysis. Both were retrospective medical chart reviews of patients previously treated with crizotinib or a second-generation ALK TKI. Duruisseaux et al. 2017 compares patients receiving next-generation ALK-TKIs vs those receiving subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs [1]. Lin et al. 2019 investigates the efficacy of platinum- or pemetrexed-based chemotherapy in ALK-positive NSCLC patients refractory to second generation ALK-TKIs.

Study 1001 reported overall and intracranial tumour response as the primary outcome[2]. ASCEND-5 and ALUR reported progression-free survival (PFS) as the primary outcome[4,5]. In these studies, the male/female ratio in the study population was nearly 50:50, and more than half the study population were White (48–80%), followed by Asians (20–38%). In the EXP-3B cohort the majority of the population were Asian 57% and 25% were White. Across the three trials median age ranged from 54 years in the EXP-3B cohort of study 1001[2] to 59 years in the chemotherapy arm of ALUR[4]. Duruisseaux et al. 2017 reported OS measured from the date of first crizotinib dose, whereas Lin et al. 2019 reported PFS and ORR as main outcomes.[1,6]

Brain metastases were observed in 26-74.3% of patients at baseline. The proportion of patients with a brain metastasis was comparable across the treatment groups in all three studies, although the EXP-3B cohort showed a lower proportion of patients with brain metastases than the pooled EXP-3B:5 cohort (46.0% vs. 66.9%), possibly due to EXP-4:5 cohorts have received more treatment lines than EXP-3B[2]. Across the five studies, 31-54% of the patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score (PS) of 0, 46–54% had ECOG PS 1. Study 1001 did not include patients with ECOG PS 2 while ALUR, ASCEND-5 and Duruisseaux et al. 2017 had 4, 14 and 15%, respectively. None of the patients across the studies belonged to ECOG PS 3 or 4 except Duruisseaux et al. 2017 that include 7.2% and 0.7% of patients with ECOG PS 3 and 4. ASCEND-5 reported the performance score according to the WHO performance status. Lin et al. 2019 did not report ECOG PS score[6].

TABLE 2 BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

Study	Treatment	N	Median age (range)	Men n (%)	ECOG performance score			CNS metastases
					0	1	2	
Study 1001 EXP-3B	Lorlatinib	28	54 (33-77)	43%	15 (54%)	13 (46%)	0	13 (46%)

ALUR	Chemotherapy	35	59 (37-80)	49%	11 (31%)	19 (54%)	5 (14%)	26 (74%)
ASCEND-5	Chemotherapy	116	54 (47-64)	47%	51* (44%)	60* (52%)	5* (4%)	69 (59%)
Duruiseaux et al. 2017	Subsequent drugs other than next- generation ALK- TKIs	74	58 (19-88)	49%	92 (32%)	133 (46%)	43 (15%)	111 (35%)
Lin et al. 2019	Platinum/peme- trexed combination chemotherapy	58	50 (22-75)	38%	NR	NR	NR	15 (26%)

*WHO performance status

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CNS = central nervous system.

5.1.2 Results per study

Study 1001

Trial name:	Study 1001[2]			
NCT-number:	NCT01970865			
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median OS	Lorlatinib EXP-3B	28	21.1 (95% CI: 12.3-NR)	K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
OS at 12 months	Lorlatinib EXP-3B	28	69.8% (95% CI: 48.5-83.6)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
OS at 18 months	Lorlatinib EXP-3B	28	61.6% (95% CI: 40.2-77.2)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
Median CNS progression (CNS PFS)	Lorlatinib EXP-3	60	Not reached (95% CI: 6.9-NR)	Intracranial time to tumour progression (IC-TTP). K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
CNS PFS at 12 months	Lorlatinib EXP-3	28	Not reported	-
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 AE	Lorlatinib Safety population	295	All-causality: 62.4% Treatment-related: 41.0%	Adverse events were coded according to MedDRA v.20.0 and graded according to CTCAE v.4.03. [11] Based on the safety pool data from EMA EPAR of all patients administered 100 mg lorlatinib[11].

Median progression-free survival (PFS)	Lorlatinib EXP-3	28	5.5 months (95% CI: 2.9-8.2)	K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
PFS at 12 months	Lorlatinib EXP-3	28	27.3% (95% CI: 12.2-45.0)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
PFS at 18 months	Lorlatinib EXP-3	28	21.9% (95% CI: 8.1-39.9)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
Quality of life (QoL)	Lorlatinib EXP-1:6	255	Cycle 2 mean change: 11.55 Cycle 3 mean change: 10.07 Cycle 5 mean change: 11.42	Mean change from baseline in global QoL EORTC QLQ-C30 in the PRO-evaluable population (EXP-1:6).[11]

5.1.2.1.1 Qualitative review of adverse events

The safety database comprised 332 patients, and of these, 295 patients received the proposed start dose (100mg QD). The median duration of treatment was 10.2 months in Phase 1 and approximately 16 months in the Phase 2 patients. All patients experienced at least one AE, and most of these were treatment-related.[11]

Adverse events (AEs) reported with lorlatinib were generally mild to moderate in severity and manageable through dosing modifications and supportive medical therapy. Safety signals observed in phase 2 were similar to that reported in the phase 1 portion of the study. The most frequently reported adverse reactions were hypercholesterolemia (84.4%), hypertriglyceridemia (67.1%), oedema (54.6%), peripheral neuropathy (47.8%), cognitive effects (28.8%), fatigue (28.1%), weight gain (26.4%) and mood effects (22.7%). Most treatment-related toxicities were grade 1 or 2 in severity, with a lesser amount of grade 3 or worse treatment-related AEs reported. Most of the SAEs were cases of disease progression, or due to other known risks associated with disseminated cancer-disease such as pulmonary embolism and superior vena cava syndrome that are present in an expected number for this patient population.

Dose reductions due to adverse reactions occurred in 23.4% of patients, most common being oedema and peripheral neuropathy. Of the rare serious treatment-related AEs, the cognitive effects were the most frequent (1%). There were few permanent treatment discontinuations related to treatment (2.4%), as illustrated in Table 3, and no treatment-related deaths.[11]

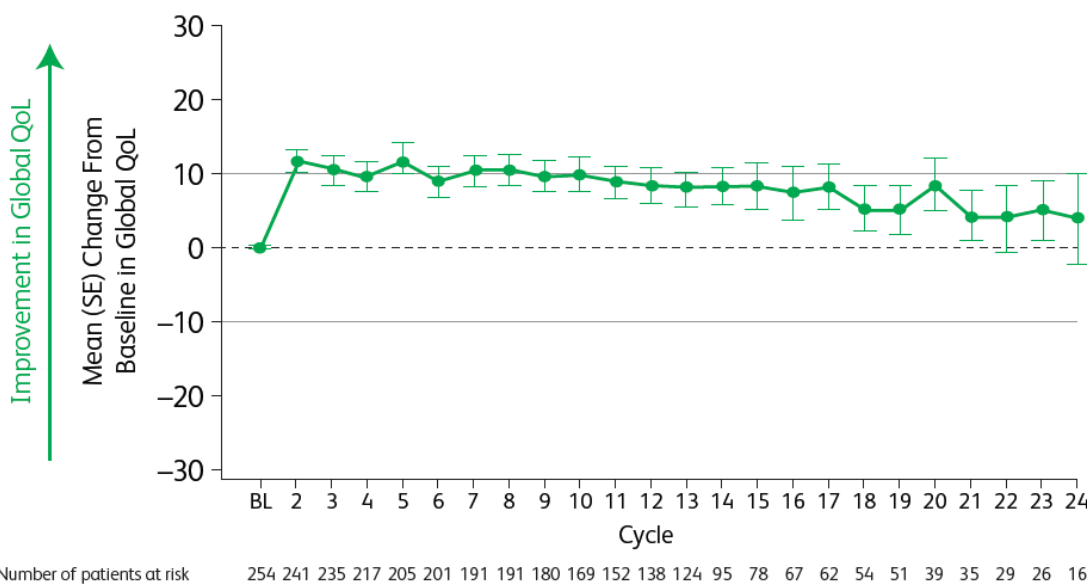
TABLE 3 TREATMENT RELATED ADVERSE EVENTS LEADING TO STUDY DRUG DISCONTINUATION

Preferred term, n (%)	Safety population Lorlatinib (n=295)
Patients with adverse event leading to study drug discontinuation	7 (2.4)
Pneumonitis	1 (0.3)
Affect lability	1 (0.3)
Cognitive disorder	1 (0.3)
Confusional state	1 (0.3)
Hallucination, auditory	1 (0.3)
Hallucination, visual	1 (0.3)
Hydrocephalus	1 (0.3)
Leucocytosis	1 (0.3)
Tinnitus	1 (0.3)

5.1.2.1.2 Quality of life data

Lorlatinib demonstrated clinically meaningful improvements in Global QoL, functioning, and patient-reported outcomes (PROs), which were also maintained over time. Among the many key NSCLC symptoms, the highest proportion of clinically meaningful improvements were reported for fatigue, insomnia, appetite loss, pain, cough, pain in chest, pain in other parts, and dyspnoea, whereas peripheral neuropathy surfaced as the symptom with most frequently worsened scores. Majority of patients also experienced either improved or stable scores for all functioning domains with the most frequently reported betterment in emotional functioning, role functioning, and social functioning. Cognitive functioning remained highly stable during lorlatinib treatment.[11]

FIGURE 2 MEAN CHANGE IN EORTC QLQ-C30 GLOBAL QoL FROM BASELINE



^aPositive scores represent improvements in global QoL from baseline, and negative scores represent worsening of QoL. A clinically meaningful change was defined as a ≥ 10 -point change in scores from baseline. BL, baseline; SE, standard error.

ALUR

Trial name:	ALUR [4]			
NCT-number:	NCT02604342			
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median OS	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	NR (95% CI: 8.6–NR)	Based on results published on Clinicaltrials.gov. Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
OS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	NR	Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
OS at 18 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	NR	Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
Median CNS progression (CNS PFS)	Chemotherapy (DTX/PEM)	26	1.4 months (95% CI: 1.2–1.6)	Based on the cohort of patients with CNS disease at baseline (C-ITT). Estimates for PFS were obtained using a Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
CNS PFS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	26	Not reported	-
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 AE	Chemotherapy (DTX/PEM)	34	41.2%	Adverse events were coded according to MedDRA v.20.0 and graded according to CTCAE v.4.03.[4]
Median progression-free survival (PFS)	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	1.6 months (95% CI: 1.3–4.1)	Estimates for PFS were obtained using a Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
PFS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	0%	According to IRC PFS K-M curve at 12 months. Estimates for PFS were obtained using a Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]
PFS at 18 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	0%	According to IRC PFS K-M curve at 15 months. Estimates for PFS were obtained using a Kaplan–Meier approach, the P-value of log-rank test was calculated with estimated HRs (stratified Cox model) and corresponding 95% CIs (Brookmeyer and Crowley method).[4]

Quality of life (QoL)	Chemotherapy (DTX/PEM)	35	Not reported	-
-----------------------	------------------------	----	--------------	---

5.1.2.1.3 Qualitative review of adverse events

Median safety follow-up was 5.8 months (95% CI: 4.2–9.0) for the chemotherapy arm. One fatal AE deemed unrelated to study treatment was reported with chemotherapy (bacterial pneumonia). Grade ≥ 3 AEs occurred in 41.2% of patients treated with chemotherapy. Incidence of AEs leading to study-drug discontinuation was 8.8% in the chemotherapy arm.[4]

Grade ≥ 3 AEs occurring in more than one patient in the chemotherapy arm were asthenia (2.9%), fatigue (8.8%), anaemia (5.9%), neutropenia (11.8%), febrile neutropenia (5.9%) and stomatitis (5.9%).

Incidence of AEs leading to study-drug discontinuation were 3 (8.8%), which were distributed on constipation, generalised oedema and bacterial pneumonia, as illustrated in Table 4.

TABLE 4 ADVERSE EVENTS LEADING TO STUDY-DRUG DISCONTINUATION

Preferred term, n (%)	Chemotherapy (n=34)
Patients with adverse event leading to study-drug discontinuation	3 (8.8)
Constipation	1 (2.9)
Generalized oedema	1 (2.9)
Bacterial pneumonia	1 (2.9)

ASCEND-5

Trial name:	ASCEND-5[5]			
NCT-number:	NCT01828112			
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median OS	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	20.1 (95% CI: 11.9-25.1)	The Kaplan-Meier method was used to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.[5]
OS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	NR	The Kaplan-Meier method was used to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.[5]
OS at 18 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	NR	The Kaplan-Meier method was used to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.[5]
Median CNS progression (CNS PFS)	Chemotherapy (DTX/PEM)	59	1.5 (95% CI: 1.3-1.8)	Based on PFS data for the subgroup with brain metastases at baseline (n=59). The Kaplan-Meier method was used to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.[5]
CNS PFS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	59	Not reported	-
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 AE	Chemotherapy (DTX/PEM)	113	53%	Calculated based on table in Shaw et al. 2017[5]. Adverse events were coded according to MedDRA v.20.0 and graded according to CTCAE v.4.03.[5]
Median progression-free survival (PFS)	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	1.6 months (95% CI: 1.4–2.8) Pemetrexed: 2.9 months (1.5–5.1) Docetaxel: 1.5 months (1.4–1.8)	The Kaplan-Meier method was used to estimate the median value with the associated 95% CI calculated by the Brookmeyer and Crowley method.[5]
PFS at 12 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	5%	Based on the Kaplan-Meier curve
PFS at 18 months	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	0%	Based on the Kaplan-Meier curve.
Quality of life (QoL)	Chemotherapy (DTX/PEM)	116	Not reported	Mean change in global QoL not reported[5]. For the statistical analysis of PROs, descriptive statistics were used to summarise the scored scales at each cycle for the EORTC QLQ-C30 questionnaire at baseline and during treatment.

5.1.2.1.4 Qualitative review of adverse events

Adverse events suspected to be treatment-related were reported in 89 (79%) of 113 in the chemotherapy arm. The most commonly reported any-grade adverse events in the chemotherapy group were fatigue, nausea, and alopecia. The most frequent (occurring in $\geq 20\%$ of patients) any-grade adverse events suspected to be treatment related in the chemotherapy group was fatigue (24%). The most frequent grade 3–4 adverse events in the chemotherapy group, were neutropenia (15%), asthenia (6%), and dyspnoea (6%). Adverse events requiring dose adjustment or interruption, or delay were reported in 43 (38%) of 113 patients in the chemotherapy arm. The most common adverse events requiring dose adjustment or interruption or delay in the chemotherapy group, were neutropenia (7%), fatigue (6%), and leukopenia (4%). Eight (7%) of 116 in the chemotherapy group discontinued treatment because of adverse events. Of these discontinuations, six (75%) of eight in the chemotherapy group were suspected to be treatment related (two [33%] fatigue, two [33%] asthenia, one [17%] febrile neutropenia, and one [17%] syncope). The five (4%) deaths in the chemotherapy group were all due to disease progression.

TABLE 5 TREATMENT RELATED ADVERSE EVENTS LEADING TO STUDY-DRUG DISCONTINUATION

Preferred term, <i>n</i> (%)	Chemotherapy (<i>n</i> =34)
Patients with adverse event leading to study-drug discontinuation	6 (5.2)
Fatigue	2 (1.7)
Asthenia	2 (1.7)
Febrile neutropenia	1 (0.9)
Syncope	1 (0.9)

Duruiseaux 2017

Trial name:	IFCT-1302 CLINALK[1]			
NCT-number:	NA			
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median post-PD survival	Subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs	74	6.4 (95% CI: 5.1-10.2)	Subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs include chemotherapy (platinum-based, pemetrexed-based, taxane-based and other) or crizotinib. Post-PD survival is defined as survival following the progression on crizotinib.
	Next-generation ALK-TKIs	84	25 (95% CI: 18.6-NR)	Next-generation ALK-TKIs include ceritinib and alectinib. Post-PD survival is defined as survival following the progression on crizotinib.
Median overall survival from diagnosis	Subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs	74	28.2 (95% CI: 22.-33.0)	Subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs include chemotherapy (platinum-based, pemetrexed-based, taxane-based and other) or crizotinib. Overall survival from diagnosis with crizotinib treatment and subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs post-progression on crizotinib.

	Next-generation ALK-TKIs	84	89.6 (95% CI: 53.5-NR)	Next-generation ALK-TKIs include ceritinib and alectinib. Overall survival from diagnosis with crizotinib treatment and subsequent next-generation ALK-TKIs post-progression on crizotinib.
No estimates were reported for the following outcomes: OS at 12 and 18 months, median CNS PFS, CNS PFS at 12 months, proportion of patients with ≥ 1 grade 3-4 AE, median PFS, PFS at 12 and 18 months and Quality of life (QoL).				

Lin 2019

Trial name:	Lin et al. 2019[6]			
NCT-number:				
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median PFS	Platinum and pemetrexed-based chemotherapy	58	4.3 (95% CI: 2.9-5.8)	Kaplan- Meier method. 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the log-log transformation. Patients received the following: PT/pem (32 of 58 patients, 55%) PT/pem/bevacizumab (7 of 58 patients, 12%), PT/pem/PD-1 inhibitor (4 of 58 patients, 7%), PT/pem with ALK TKI (8 of 58 patients, 14%), PT/pem/bevacizumab with TKI (6 of 58 patients, 10%) PT/pem/PD-1 inhibitor with TKI (1 of 58 patients, 2%)
	Platinum and pemetrexed only	32	3.2	Kaplan- Meier method. 32 patients received PT and pem (55%)
No estimates were reported for the following outcomes: median OS, OS at 12 and 18 months, median CNS PFS, CNS PFS at 12 months, proportion of patients with ≥ 1 grade 3-4 AE, PFS at 12 and 18 months and Quality of life (QoL).				

5.1.3 Comparative analyses

Based on the nature of the available evidence any direct or indirect comparison is not feasible. The basis of comparison will be based on a narrative approach, comparing the EXP-3B cohort of Study 1001 with the ALUR and ASCEND-5 trials and the two observational studies (Duruiseaux et al. 2017 and Lin et al. 2019).

Overall survival (OS)

In 1001[2] the updated median duration of follow-up for OS was approximately 20 months for the cohorts EXP-3B:EXP-5. In cohort EXP-3B, the median OS was 21.1 months (95% CI: 12.3-NR) and 60.7% patients were still censored for OS. Most patients 14 (50.0%) were alive and in follow-up at the data cut-off date. The survival probability for EXP-3B at 12 months was 69.8% (95% CI: 48.5-83.6) and 61.6% (95% CI: 40.2-77.2) at 18 months.

In ALUR OS data were immature at data cut-off with 20% of events in the chemotherapy arm. Median OS was not reached (95% CI: 8.6-NR). The median OS estimate might be confounded by the high proportion of cross over to alectinib treatment after progressive disease (70.6%).[4]

In ASCEND-5 OS data were immature at data cut-off with 43% of events in the chemotherapy arm. Median OS was estimated to 20.1 months (95% CI: 11.9-25.1)[5], which is much longer than previously reported for docetaxel (7.9 months) and pemetrexed (8.3 months)[12]. The median OS is likely confounded by the high proportion cross over to ceritinib treatment after progressive disease (69%)[5].

TABLE 6 SUMMARY OF OVERALL SURVIVAL (OS) OUTCOMES PER STUDY

Outcome	Lorlatinib	Chemotherapy	
	Study 1001	ALUR	ASCEND-5
Median OS months (95% CI)	21.1 (12.3-NR)	Not Reached* (8.6–NR)	20.1 (11.9-25.1)
OS at 12 months % (95% CI)	69.8% (48.5-83.6)	Not estimated	Not estimated
OS at 18 months % (95% CI)	61.6% (40.2-77.2)	Not estimated	Not estimated

*Based on published results on www.clinicaltrials.gov

OS = overall survival, CI = confidence interval

In Duruisseaux et al. 2017 [1] median overall survival from diagnosis was significantly longer for patients receiving next-generation ALK-TKIs than either those receiving subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs (89.6 months [95% CI: 53.5-NR] versus 28.2 months [95% CI: 22.-33.0]). The publication does not report separate estimates for the patients receiving platinum-based chemotherapy post-disease progression on crizotinib (n=16). It is important to mention that the survival estimates are from time of diagnosis and cannot directly be compared to the OS estimates from the clinical studies. The estimates can, however, give an impression of the difference in efficacy between next-generation ALK-TKIs vs chemotherapy in the sequential treatment of ALK positive NSCLC patients. Comparing this to the one year survival rate for lung cancer in Denmark (44% for men, and 53% for women), sequencing of ALK-TKIs could benefit patients with ALK+ NSCLC[13].

CNS progression (CNS PFS)

Study 1001 did not include CNS progression in the form of progression-free survival but did include intracranial time to tumour progression (IC-TTP). Contrary to PFS do TTP not count patients who die from other causes but is otherwise a close equivalent to PFS. The median IC-TTP based on independent assessment was not reached (95% CI: 6.9-NR) for cohort EXP-3[11]. Data were not available specifically for cohort EXP-3B.

ALUR included PFS data for the cohort of patients with CNS disease at baseline (C-ITT) (n=26). The median PFS for the chemotherapy arm in the C-ITT cohort was 1.4 months (95% CI: 1.2–1.6). Of the 26 patients with brain metastases 0% achieved CNS ORR.[4]

ASCEND-5 included PFS data for the subgroup with brain metastases at baseline (n=59). The median PFS the chemotherapy arm was 1.5 months (95% CI: 1.3-1.8). Among patients with baseline brain metastases as assessed by the masked IRC, 45 (76%) of 59 patients progressed, with 30 (67%) of 45 progressing in the brain. Of the patients in the chemotherapy group without brain metastasis at baseline, 39 (68%) of 57 patients progressed. Of these 39 patients, four (10%) had intracranial progression only, 32 (82%) had extracranial progression only, and three (8%) had both.[5]

TABLE 7 SUMMARY OF CNS PROGRESSION (CNS PFS) OUTCOMES PER STUDY

Outcome	Lorlatinib	Chemotherapy	
	Study 1001 EXP-3	ALUR	ASCEND-5
Median CNS PFS months (95% CI)	Not Reached* (6.9-NR)	1.4 (1.2–1.6)	1.5 (1.3-1.8)
CNS PFS at 12 months % (95% CI)	Not reported	Not reported	Not reported
CNS PFS at 18 months % (95% CI)	Not reported	Not reported	Not reported

*Intracranial time to tumour progression (IC-TTP).

CNS = central nervous system, PFS= progression-free survival, CI = confidence interval

One of the primary endpoints in Study 1001 was intracranial response rate (IC-ORR). In cohort EXP-3B the IC-ORR was 55,6% (21,2 – 86,3)[1]. Lin et al. reported on the IC-ORR for patients with measurable and/or non-measurable CNS disease at baseline and who had scans evaluable for CNS objective responses. They found that the IC-ORR for patients treated with PT/pem-based chemotherapy was 15,8% (95% CI: 3,4% - 39,6%)[6]. In patients who received ≥ 1 prior second-generation ALK TKI [EXP3B–5 (n = 139)], cumulative incidence rates of non-CNS progression at 12 months was higher versus that for CNS progression in patients both with and without baseline CNS metastases (35% vs. 23% (n = 94) and 55% vs. 12% (n = 45), respectively). Lorlatinib showed substantial intracranial activity in patients with pretreated ALK-positive NSCLC, with or without baseline CNS metastases, whose disease progressed on crizotinib or second-generation ALK TKIs[9].

Adverse events (AEs)

The probability of incurring an AE with lorlatinib and chemotherapy are illustrated in Table 8. For lorlatinib probabilities were taken from Study 1001[2]. The entire safety analysis set was used (n=295) to estimate AEs as these were not anticipated to vary by cohort. For chemotherapy, the incidence of AEs was informed

by ALUR and ASCEND-5[4,5]. As data for treatment-related AEs were not consistently available for all treatments, all-cause AEs were applied (as these were consistently reported between treatments). For the chemotherapy arm a weighted average of the AEs was calculated.

TABLE 8 ALL-CAUSE ADVERSE EVENTS (AEs)

		Lorlatinib	Chemotherapy
Trial population size (n)		295	147
AEs (%)*	Anaemia	5.1%	1.4%
	Asthenia	NE	5.4%
	Dyspnoea	5.8%	4.8%
	Fatigue	0.7%	5.4%
	Febrile neutropenia	NE	5.4%
	Hypercholesterolemia	16.6%	NE
	Hypertriglyceridemia	16.6%	NE
	Lipase increased	8.8%	NE
	Neutropenia	0.7%	14.3%
	Neutrophil count decreased	0.3%	5.4%
	Weight increased	5.4%	NE
Reference	Study 1001[2,11]	ALUR[4] and ASCEND-5[5]	

AE = adverse event; N = number; NE = not experienced

*AEs that were spelled differently but are clearly the same have been recoded

Generally, treatment with lorlatinib was associated with adverse events requiring less hospitalisation. Most of the adverse events can be managed in an outpatient setting leading to a reduced burden to the individual hospital wards. Treatment with lorlatinib was associated with less asthenia, febrile fatigue, febrile neutropenia and neutropenia compared with chemotherapy. Treatment with chemotherapy were associated with less anaemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, lipase increase and weight increase.

Adverse events of grade 3-4 of all-causality occurred in a higher proportion of patients compared with the chemotherapy arms in ALUR and ASCEND-5, as illustrated in Table 9. Treatment-related AEs were only reported in Study 1001. The chemotherapy arms in both ALUR and ASCEND-5 consisted of single-agent therapy, which can be reasonably assumed to be less toxic than platin-based combination chemotherapy, as seen in the first-line study of carbo- or cisplatin in combination with pemetrexed in PROFILE 1014 and used in Danish clinical practice [14]. Hence, the frequency of Grade 3-4 AE's are underestimated in the chemotherapy arm.

TABLE 9 SUMMARY PROPORTION OF PATIENTS WITH ≥ 1 GRADE 3-4 AE PER STUDY

Outcome	Lorlatinib	Chemotherapy	
	Study 1001 n=295[11]	ALUR n=34	ASCEND-5 n=113
Proportion of patients with ≥ 1 grade 3-4 AE %	62.4%	41.2%*	53%

Outcome	Lorlatinib	Chemotherapy	
	Study 1001 n=295[11]	ALUR n=34	ASCEND-5 n=113
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 treatment- related AE %	41.0%	Not reported	Not reported

*Grade 3-5 AEs

AE = adverse event

Discontinuation of study drug due to treatment related AEs occurred in 2.4% of patients treated with lorlatinib within the safety population (n=295)[11] and in 8.8% and 5.2% in ALUR and ASCEND-5, respectively. Data for discontinuation due to treatment related AEs was not available in the ALUR, consequently we included data for treatment discontinuation irrespective of treatment related. Discontinuation of study drug due to treatment related AEs across the three trials are illustrated in Table 10.

TABLE 10 TREATMENT RELATED ADVERSE EVENTS LEADING TO STUDY DRUG DISCONTINUATION ACROSS TRIALS

Preferred term, n (%)	Safety population Lorlatinib (n=295)	ALUR* Chemotherapy (n=34)	ASCEND-5 Chemotherapy (n=116)
Patients with adverse event leading to study drug discontinuation	7 (2.4)	3 (8.8)	6 (5.2)
Constipation	0	1 (2.9)	0
Generalized oedema	0	1 (2.9)	0
Pneumonitis	1 (0.3)	1 (2.9)	0
Fatigue	0	0	2 (1.7)
Asthenia	0	0	2 (1.7)
Febrile neutropenia	0	0	1 (0.9)
Syncope	0	0	1 (0.9)
Affect lability	1 (0.3)	0	0
Cognitive disorder	1 (0.3)	0	0
Confusional state	1 (0.3)	0	0
Hallucination, auditory	1 (0.3)	0	0
Hallucination, visual	1 (0.3)	0	0
Hydrocephalus	1 (0.3)	0	0
Leukocytosis	1 (0.3)	0	0
Tinnitus	1 (0.3)	0	0

*Treatment related adverse events leading to study drug discontinuation were not available in the ALUR publication, consequently we included data for treatment discontinuation irrespective of treatment related.

Progression-free survival (PFS)

In cohort EXP-3B, the median PFS was 5.5 months (95% CI: 2.9-8.2) and 37.0% patients were still censored for PFS. The progression-free survival probability for EXP-3B at 12 months was 27.3% (95% CI: 12.2-45.0) and 21.9% (95% CI: 8.1-39.9) at 18 months.

ALUR reported a median PFS as assessed by IRC of 1.6 months (95% CI: 1.3–4.1) for the chemotherapy arm. Based on the Kaplan-Meier curve in Novello et al. 2018 the PFS probability at 12 months can be estimate to 0%.[4]

ASCEND-5 reported a median PFS as assessed by IRC of 1.6 months (95% CI: 1.4–2.8) with 89 (77%) of 116 patients having an event. Based on the Kaplan-Meier curve in Shaw et al. 2017 the PFS probability at 12 months can be estimate to approximately 5%[5].

TABLE 11 SUMMARY OF PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) OUTCOMES PER STUDY

Outcome	Lorlatinib	Chemotherapy	
	Study 1001	ALUR	ASCEND-5
Median PFS months (95% CI)	5.5 (2.9-8.2)	1.6 (1.3–4.1)	1.6 (1.4-2.8)
PFS at 12 months % (95% CI)	27.3% (12.2-45.0)	0%*	Approx. 5%*
PFS at 18 months % (95% CI)	21.9% (8.1-39.9)	0%*	0%*

*Based visual inspection of the KM curve

PFS = progression-free survival, CI = confidence interval

In Duruisseaux et al. 2017 [1] post-progressive disease (PD) survival was significantly longer for patients receiving next-generation ALK-TKIs than either those receiving subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs (25.0 months [95% CI: 18.6-NR] versus 6.4 months [95% CI: 5.1-10.2]). The publication does not report separate estimates for the patients receiving platinum-based chemotherapy post-disease progression on crizotinib (n=16).

In Lin et al. 2019[6] a median overall PFS of 4.3 months (95% CI, 2.9 to 5.8 months) was reported for the entire cohort treated with PT/pem-based chemotherapy and 3.2 months for the subgroup only treated with PT/pem. The publication does not report separate estimates for the patients previously treated with one TKI (n=7). The median PFS is shorter than the 6.7-7.0 months previously observed in treatment-naïve patients[14,15]. This finding suggests that ALK-positive tumours may be less sensitive to chemotherapy once they have become resistant to ALK TKI(s) and that chemotherapy demonstrates a modest clinical activity in patients with advanced ALK- positive NSCLC refractory to second-generation ALK TKI[6].

Quality-of-life (QoL)

Mean change in global QoL of the EORTC QLQ-C30 instrument was only reported in Study 1001. Treatment with lorlatinib showed consistent mean change above 10 points in global QoL of the EORTC QLQ-C30 instrument from baseline across cycle 2, 3 and 5. The majority of patients had either improved (42.4%) or stable (38.0%) global QoL scores during treatment. Similarly, most patients had improved or stable scores for each of the functional domains.[11]

In the PROFILE 1007 study QoL data for the chemotherapy arm (docetaxel or pemetrexed) was reported with the EORTC QLQ-C30 instrument for patients previously treated with a platinum-based regimen. Chemotherapy resulted in a decreased mean change from baseline of 5 points in the global QoL

domain.[16] As these patients were previously treated with and tolerated chemotherapy the effect of chemotherapy on QoL in the populations in scope of this application might be less beneficial.

5.2 What is the clinical added benefit of lorlatinib treatment in NSCLC patients with ALK-translocation previously treated with crizotinib and minimum one other ALK-TKI compared with platin-based chemotherapy?

5.2.1 Presentation of relevant studies

One study, Study 1001, was included in the analysis. No other clinical studies were identified that included the patient populations and treatments lines as specified in the protocol. The two observational studies included patients treated with chemotherapy after minimum two ALK-TKIs ([Duruiseaux et al. 2017: 59 patients (18.6%) in third line, and 71 patients (22.3%) in fourth- or further-line setting] and [Lin et al. 2019: 39 patients (67%) after 2 prior ALK-TKIs, and 12 patients (21%) after ≥ 3 prior ALK-TKIs]). None of the observational studies reports outcome estimates separate for the specific sub-groups, hence the relevant estimates are identical with the data presented in clinical question 1.

Study 1001 was a single-arm lorlatinib study. Patients in the EXP-4 and EXP-5 cohorts of Study 1001 had previously received 2 or 3 prior ALK inhibitor therapies, respectively.

Study 1001 reported overall and intracranial tumour response as the primary outcome[2]. In the study, the male/female ratio in the study population was nearly 50:50, and more than half the study population were White. The median age was 51 years in the EXP-4:5 cohort[2]. Brain metastases were observed in 75% of patients at baseline.

TABLE 12 BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS OF THE INCLUDED STUDIES

Study	Treatment	N	Median age (range)	Men n (%)	ECOG performance score			CNS metastases
					0	1	2	
Study 1001 EXP-4:5	Lorlatinib	111	51 (29-83)	44%	46 (41%)	59 (53%)	6 (5%)	83 (75%)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, CNS = central nervous system.

5.2.2 Results per study

Study 1001

Trial name:	Study 1001[2]			
NCT-number:	NCT01970865			
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Description of method(s)
Median OS	Lorlatinib EXP-4:5	111	19.2 (95% CI: 15.4-NR)	K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
OS at 12 months	Lorlatinib EXP-4:5	111	67.3% (95% CI: 57.6-75.4)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
OS at 18 months	Lorlatinib EXP-4:5	111	54.2% (95% CI: 44.0-63.2)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
Median CNS progression (CNS PFS)	Lorlatinib EXP-4 EXP-5	EXP-4:65 EXP-5:46	15.7 (95%CI: 11.0-15.7) NR (95% CI: 8.3-NR)	Intracranial time to tumour progression (IC-TTP). K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
CNS PFS at 12 months	Lorlatinib EXP-4:5	-	Not reported	-
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 AE	Lorlatinib Safety population	295	All-causality: 62.4% Treatment-related: 41.0%	Adverse events were coded according to MedDRA v.20.0 and graded according to CTCAE v.4.03. [11] Based on the safety pool data from EMA EPAR of all patients administered 100 mg lorlatinib[11].
Median progression-free survival (PFS)	Lorlatinib EXP-4:5	111	6.9 (95% CI: 5.4-9.5)	K-M method (median and 2-sided 95% CI). Confidence intervals for the median and quartiles using the method of Brookmeyer and Crowley.[11]
PFS at 12 months	Lorlatinib EXP-4:5	111	33.3% (95% CI: 24.2-42.6)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
PFS at 18 months	Lorlatinib EXP-4:5	111	23.1% (95% CI: 15.2-32.0)	K-M method (median and 2-sided 95% CI).[11]
Quality of life (QoL)	Lorlatinib EXP-1:6	255	Cycle 2 mean change: 11.55 Cycle 3 mean change: 10.07 Cycle 5 mean change: 11.42	Mean change from baseline in global QoL EORTC QLQ-C30 in the PRO-evaluable population (EXP-1:6).[11]

5.2.2.1.1 Qualitative review of adverse events

The safety data relevant for clinical question 2 is identical to the data presented in 6.1.2.1.1 as all safety data is based on the same safety database.

5.2.2.1.2 Quality of life data

The QoL data relevant for clinical question 2 is identical to the data presented in 6.1.2.1.2 as all QoL data is based on the overall study population from Study 1001.

5.2.3 Comparative analyses

Based on the nature of the available evidence any direct or indirect comparison is not feasible. The basis of comparison will be based only on the EXP-4:5 cohort of Study 1001.

Overall survival (OS)

In 1001[2] the updated median duration of follow-up for OS was approximately 20 months for the cohorts EXP-3B:5. In pooled cohort EXP-4:5, the median OS for the 111 ALK-positive NSCLC patients was 19.2 months (95% CI: 15.4-NR). A total of 55 (49.5%) patients were censored for OS. Most patients were censored 47 (42.3%) because they were alive at the data cut-off date. The survival probability for EXP4:5 at 12 months was 67.3% (95% CI: 57.6-75.4) and at 18 months was 54.2% (95% CI: 44.0-63.2).

TABLE 13 SUMMARY OF OVERALL SURVIVAL (OS) OUTCOMES

Outcome	Lorlatinib
	Study 1001
Median OS months (95% CI)	19.2 (15.4-NR)
OS at 12 months % (95% CI)	67.3% (57.6-75.4)
OS at 18 months % (95% CI)	54.2% (44.0-63.2)

NR = not reached, OS = overall survival, CI = confidence interval

CNS progression (CNS PFS)

Study 1001 did not include CNS progression in the form of progression-free survival but did include intracranial time to tumour progression (IC-TTP). Contrary to PFS do TTP not count patients who die from other causes but is otherwise a close equivalent to PFS. The median IC-TTP based on independent assessment was 15.7 months (95%CI: 11.0, 15.7) for cohort EXP-4, and NR (95% CI: 8.3, NR) for cohort EXP-5[11].

TABLE 14 SUMMARY OF CNS PROGRESSION (CNS PFS) OUTCOMES

Outcome	Lorlatinib
	Study 1001
Median CNS PFS months (95% CI)	EXP-4: 15.7* (11.0-15.7) EXP-5: NR* (8.3-NR)
CNS PFS at 12 months % (95% CI)	Not reported
CNS PFS at 18 months % (95% CI)	Not reported

*Intracranial time to tumour progression (IC-TTP).

NR = not reached, CNS = central nervous system, PFS= progression-free survival, CI = confidence interval

One of the primary endpoints in Study 1001 was intracranial response rate (IC-ORR). In cohort EXP-3B the IC-ORR was 55,6% (21,2 – 86,3)[1]. Lin et al. reported on the IC-ORR for patients with measurable and/or non-measurable CNS disease at baseline and who had scans evaluable for CNS objective responses. They found that the IC-ORR for patients treated with PT/pem-based chemotherapy was 15,8% (95% CI: 3,4% -

39,6%)[6]. In patients who received ≥ 1 prior second-generation ALK TKI [EXP3B–5 (n = 139)], cumulative incidence rates of non-CNS progression at 12 months was higher versus that for CNS progression in patients both with and without baseline CNS metastases (35% vs. 23% (n = 94) and 55% vs. 12% (n = 45), respectively).[9]

Adverse events (AEs)

The probability of incurring an AE with lorlatinib is illustrated in Table 16. For lorlatinib probabilities were taken from Study 1001[2]. The entire safety analysis set was used (n=295) to estimate AEs as these were not anticipated to vary by cohort.

TABLE 15 ALL-CAUSE ADVERSE EVENTS (AEs)

		Lorlatinib
Trial population size (n)		295
AEs (proportion)	Anaemia	5.1%
	Asthenia	NE
	Dyspnoea	5.8%
	Fatigue	0.7%
	Febrile neutropenia	NE
	Hypercholesterolemia	16.6%
	Hypertriglyceridemia	16.6%
	Lipase increased	8.8%
	Neutropenia	0.7%
	Neutrophil count decreased	0.3%
	Weight increased	5.4%

Reference

Study 1001[2,11]

Abbreviations: AE = adverse event; N = number; NE = not experienced

TABLE 16 SUMMARY PROPORTION OF PATIENTS WITH ≥ 1 GRADE 3-4 AE

Outcome	Lorlatinib
	Study 1001[11] n=295
Proportion of patients with ≥ 1 grade 3-4 AE %	62.4%
Proportion of patients with ≥ 1 grade 3-4 treatment-related AE %	41.0%

AE = adverse event

Discontinuation of study drug due to treatment related AEs occurred in 2.4% of patients treated with lorlatinib within the safety population (n=295)[11]. Discontinuation of study drug due to treatment related AEs are illustrated in Table 18.

TABLE 17 TREATMENT RELATED ADVERSE EVENTS LEADING TO STUDY DRUG DISCONTINUATION

Preferred term, n (%)	Safety population Lorlatinib (n=295)[11]
Patients with adverse event leading to study drug discontinuation	7 (2.4)
Constipation	0
Generalized oedema	0
Pneumonitis	1 (0.3)
Fatigue	0
Asthenia	0
Febrile neutropenia	0
Syncope	0
Affect lability	1 (0.3)
Cognitive disorder	1 (0.3)
Confusional state	1 (0.3)
Hallucination, auditory	1 (0.3)
Hallucination, visual	1 (0.3)
Hydrocephalus	1 (0.3)
Leukocytosis	1 (0.3)
Tinnitus	1 (0.3)

Progression-free survival (PFS)

In pooled cohort EXP-4:5, the median PFS was 6.9 months (95% CI: 2.9-8.2). The progression-free survival probability for EXP-4:5 at 12 months was 33.3% (95% CI: 24.2-42.6) and 23.1% (95% CI: 15.2-32.0) at 18 months.

TABLE 18 SUMMARY OF PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) OUTCOMES PER STUDY

Outcome	Lorlatinib
	Study 1001
Median PFS months (95% CI)	6.9 (5.4-9.5)
PFS at 12 months % (95% CI)	33.3% (24.2-42.6)
PFS at 18 months % (95% CI)	23.1% (15.2-32.0)

PFS = progression-free survival, CI = confidence interval

Quality-of-life (QoL)

Mean change in global QoL of the EORTC QLQ-C30 instrument was only reported in Study 1001. Treatment with lorlatinib showed consistent mean change above 10 points in global QoL of the EORTC QLQ-C30

instrument from baseline across cycle 2, 3 and 5. The majority of patients had either improved (42.4%) or stable (38.0%) global QoL scores during treatment. Similarly, most patients had improved or stable scores for each of the functional domains.[11]

6 Conclusion

Lorlatinib addresses a population of just 39 patients in Denmark and hence falls into the category of small and rare diseases as defined by the Medicines Council. It has been argued by the Danish Regions that medicinal products for small and rare diseases have difficulties being recommended, as the available evidence is often scarce or uncertain. We therefore appeal to the Medicine Council to allow for a professional and clinical assessment rather than a statistical method in the evaluation.

Single-arm trials are commonly implemented in oncology indications with a limited patient pool and acute unmet medical need and allow for quicker patient access to new treatments. Indeed, EMA regulatory approval for all four second line ALK TKIs were initially based on findings from Phase 1/2 single-arm trials.

While there were low patient numbers in each of the EXP cohorts of study 1001, the different cohorts and patient numbers within them reflect the varied pre-treatment patterns that would be seen in clinical practice. Lorlatinib demonstrated treatment benefit across cohorts, and although the trial was not designed to demonstrate that any of these groups responded significantly better than the others, patients in all groups benefited from lorlatinib.

Lorlatinib demonstrated clinically meaningful OS and PFS in patients previously treated with one or more ALK inhibitors, including second-generation targeted agents. Median OS was 21.1 months (95% CI: 12.3-NR) in EXP-3B and 19.2 months (95% CI: 15.4-NR) in pooled cohort EXP-4:5. Median PFS was 5.5 months (95% CI: 2.9-8.2) for EXP-3B and 6.9 months (95% CI: 2.9-8.2) for the pooled cohort EXP-4:5. Lorlatinib thereby demonstrated clinically meaningful higher OS and PFS than chemotherapy in both populations and historically OS data for chemotherapy post-progression after crizotinib of 6.4 months[1]. The findings are further substantiated by the ORR results for lorlatinib (EXP-3: 33.3%; EXP-4:5: 38.7%)[11] compared to 6.9% [5] and 2.9% [4] for chemotherapy in ASCEND-5 and ALUR, respectively. In a retrospective observational study median overall survival from diagnosis was significantly longer for patients receiving next-generation ALK-TKIs, such as lorlatinib, than either those receiving subsequent drugs other than next-generation ALK-TKIs, such as platinum-based chemotherapy, after progression on crizotinib (89.6 months [95% CI: 53.5-NR] versus 28.2 months [95% CI: 22.-33.0])[1]. A result that indicates that sequential treatment with next-generation ALK-TKIs may provide improvement in survival compared to chemotherapy.

One of the most valuable effects of lorlatinib is its efficacy against brain metastases which do not respond to previous blood-brain barrier-penetrant agents or patient who previously have responded, and then have progressed with brain metastases. In all previously treated patients (EXP3B-EXP5), including those failing therapy with 2nd generation CNS-active ALK TKIs, lorlatinib delivered a significant improvement of intracranial time to tumour progression (IC-TTP) with 15.7 months (95% CI: 11.0-15.7) for EXP-4 and not reached within the study data cut-off for cohort EXP-3B and EXP-5. The findings are further substantiated by the IC-ORR results for lorlatinib (EXP-3B: 55,6%; EXP-4:5: 53,1[11] compared to 0% [4]for chemotherapy in ALUR, and 15,8% in Lin et al[6]. Bauer et al. reported that the cumulative incidence rates of non-CNS progression at 12 months in patients who received ≥ 1 prior second-generation ALK TKI [EXP-3B:5] was higher versus that for CNS progression in patients both with and without baseline CNS metastases (35% vs. 23% (n = 94) and 55% vs. 12% (n = 45), respectively[9].

The safety profile of lorlatinib is, according the EMA EPAR, in line with what could be expected from an ALK-inhibitor and offers compared to chemotherapy a more favourable toxicity profile than the current standard of care.

Most toxicities were clinically manageable with dose modifications and compared to chemotherapy, lorlatinib offers a factorable toxicity profile.

Lorlatinib demonstrated clinically meaningful improvements in Global QoL functioning, which were also maintained over time.

Among patients whose disease has progressed on second-generation TKIs, chemotherapy is the standard of care, and outcomes are poor, with a median PFS of <2 months. Therefore, lorlatinib offers a much-needed treatment option for patients with resistance to current ALK TKIs, due to acquired mutations in the ALK kinase domain, and patients with brain metastases, both of which are patient groups with a high unmet need and significant burden of disease. A much-needed treatment option that has been recognised in the latest ESMO treatment guideline for metastatic NSCLC[17].

TABLE 19 OVERVIEW OF RESULTS

Outcome	Lorlatinib		Chemotherapy	
	Study 1001 EXP-3	Study 1001 EXP-4:5	ALUR	ASCEND-5
Median OS months (95% CI)	21.1 (12.3-NR)	19.2 (15.4-NR)	NR* (8.6–NR)	20.1 (11.9-25.1)
OS at 12 months % (95% CI)	69.8% (48.5-83.6)	67.3% (57.6-75.4)	Not estimated	Not estimated
OS at 18 months % (95% CI)	61.6% (40.2-77.2)	54.2% (44.0-63.2)	Not estimated	Not estimated
Median CNS PFS months (95% CI)	NR** (6.9-NR)	EXP-4: 15.7* (11.0-15.7) EXP-5: NR* (8.3-NR)	1.4 (1.2–1.6)	1.5 (1.3-1.8)
CNS PFS at 12 months % (95% CI)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
CNS PFS at 18 months % (95% CI)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Proportion of patients with ≥1 grade 3-4 AE	All-causality: 62.4% Treatment-related: 41.0%	All-causality: 62.4% Treatment-related: 41.0%	All-causality: 41.2% Treatment-related: NR	All-causality: 53% Treatment-related: NR
Treatment related AEs leading to study drug discontinuation	2.4%	2.4%	8.8%	5.2%
Median PFS months (95% CI)	5.5 (2.9-8.2)	6.9 (5.4-9.5)	1.6 (1.3–4.1)	1.6 (1.4-2.8)
PFS at 12 months % (95% CI)	27.3% (12.2-45.0)	33.3% (24.2-42.6)	0%***	0%***
PFS at 18 months % (95% CI)	21.9% (8.1-39.9)	23.1% (15.2-32.0)	0%***	0%***
Quality-of-life (QoL)	Cycle 2 mean change: 11.55 Cycle 3 mean change: 10.07 Cycle 5 mean change: 11.42	Cycle 2 mean change: 11.55 Cycle 3 mean change: 10.07 Cycle 5 mean change: 11.42	Not estimated	Not estimated

*Based on published results on www.clinicaltrials.gov ** Intracranial time to tumour progression (IC-TTP) *** Based on visual inspection of KM curve.

NR = not reached, OS = overall survival, CI = confidence interval, CNS = central nervous system, PFS= progression-free survival, CI = confidence interval, AE = adverse event

7 Acknowledgement

Dr. Jon Alexander Lykkegaard has supported the clinical application with insights into Danish clinical practice and reviewed the final application.

8 References

1. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennequier 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* [Internet]. 2017 Mar 28;8(13):21903–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423535>
2. 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 Dec 1 [cited 2019 Sep 11];19(12):1654–67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204518306491>
3. 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* [Internet]. 2017 Dec;18(12):1590–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074098>
4. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 12];29(6):1409–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668860>
5. 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* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Sep 11];18(7):874–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602779>
6. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, Yeap BY, Chin E, Rooney M, et al. Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK inhibitors. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019 Oct; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.014>
7. 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* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Sep 12];18(12):1590–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074098>
8. Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, Gainor JF, Bergqvist S, Brooun A, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2019 Sep 12];374(1):54–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698910>
9. 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 Feb 14;15(1):55–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>
10. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA EPAR Lorviqua [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. European Medicines Agency (EMA). Lorviqua EMA EPAR [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf

12. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 May 1;22(9):1589–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
13. NORDCAN. NORDCAN Kræftstatistik - Lunge (inkl. luftrør) [Internet]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=180&country=208>
14. 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 Dec 4;371(23):2167–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1408440>
15. Soria J-CC, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-LL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (london, england)* [Internet]. 2017;(no pagina(10072)):917-929. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01298225/full>
16. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jun 20;368(25):2385–94. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214886>
17. ESMO. ESMO mNSCLC Guideline [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 14]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/Management-of-advanced-metastatic-NSCLC#figure-5>

9 Appendices

9.1 Literature search

TABLE 20 RCT SEARCH MEDLINE VIA PUBMED

Search	Query	Items found
#18	Search (#16 AND #17)	57
#17	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1185683
#16	Search (#14 NOT #15)	238
#15	Search ("case reports"[pt] OR "comment"[pt] OR "editorial"[pt] OR "guideline"[pt] OR "systematic review"[pt] OR "review"[pt])	5647180
#14	Search ((#4 AND #7) AND (#10 OR #13))	451
#13	Search (#11 OR #12)	129
#12	Search (lorlatinib[tiab] or "PF-06463922"[tiab] or PF06463922[tiab])	126
#11	Search "7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile" [nm]	49
#10	Search (#8 OR #9)	111789
#9	Search (platinum[tiab] or cisplatin*[tiab] or "cis-platin*" [tiab] or carboplat*[tiab] or Paraplatin*[tiab])	99909
#8	Search ("Platinum Compounds"[mh] OR "Cisplatin"[mh] OR "Carboplatin"[mh])	60011
#7	Search (#5 OR #6)	217439
#6	Search (ALK*[tiab] OR "anaplastic lymphoma kinase"[tiab] OR (ALK*[tiab] AND positive[tiab]))	217227
#5	Search "Anaplastic Lymphoma Kinase"[mh]	2927
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)	72399
#3	Search nsclc[tiab]	39424
#2	Search (lung*[tiab] AND ((cancer*[tiab] or carcin*[tiab] or neoplasm*[tiab] or tumour*[tiab] or tumor*[tiab]) AND ((non-small[tiab] or nonsmall[tiab]) AND cell[tiab])))	61504
#1	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]	49709

TABLE 21 OBSERVATIONAL SEARCH MEDLINE VIA PUBMED

Search	Query	Items found
#23	Search (#22 NOT #18)	30
#22	Search (#16 AND #21)	45
#21	Search (#19 OR #20)	3108595
#20	Search (Case control[tiab] or (cohort[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or cohort analy*[tiab] or (Follow-up[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or (observational[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or longitudinal[tiab] or retrospective[tiab] or cross sectional[tiab])	1815626
#19	Search ("Epidemiologic studies"[mh:noexp] or "case control studies"[mh] or "cohort studies"[mh] or "Cross-sectional studies"[mh:noexp])	2356112
#18	Search (#16 AND #17)	57
#17	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1185683
#16	Search (#14 NOT #15)	238
#15	Search ("case reports"[pt] OR "comment"[pt] OR "editorial"[pt] OR "guideline"[pt] OR "systematic review"[pt] OR "review"[pt])	5647180
#14	Search ((#4 AND #7) AND (#10 OR #13))	451
#13	Search (#11 OR #12)	129
#12	Search (lorlatinib[tiab] or "PF-06463922"[tiab] or PF06463922[tiab])	126
#11	Search "7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4- (metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile" [nm]	49
#10	Search (#8 OR #9)	111789
#9	Search (platinum[tiab] or cisplatin*[tiab] or "cis-platin*" [tiab] or carboplat*[tiab] or Paraplatin*[tiab])	99909
#8	Search ("Platinum Compounds"[mh] OR "Cisplatin"[mh] OR "Carboplatin"[mh])	60011
#7	Search (#5 OR #6)	217439
#6	Search (ALK*[tiab] OR "anaplastic lymphoma kinase"[tiab] OR (ALK*[tiab] AND positive[tiab]))	217227
#5	Search "Anaplastic Lymphoma Kinase"[mh]	2927
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)	72399
#3	Search nsclc[tiab]	39424
#2	Search (lung*[tiab] AND ((cancer*[tiab] or carcin*[tiab] or neoplasm*[tiab] or tumour*[tiab] or tumor*[tiab]) AND ((non-small[tiab] or nonsmall[tiab]) AND cell[tiab])))	61504
#1	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]	49709

TABLE 22 SEARCH COCHRANE CENTRAL

ID	Search	Hits
#1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	3808
#2	lung:ti,ab,kw	65021
#3	(non-small or nonsmall):ti,ab,kw	12378
#4	(cancer* or carcin* or neoplasm* or tumour* or tumor*):ti,ab,kw	198318
#5	#2 and #3 and #4	12323
#6	nsclc:ti,ab,kw	8434
#7	#1 or #5 or #6	12910
#8	[mh "Anaplastic Lymphoma Kinase"]	30
#9	(ALK* or "anaplastic lymphoma kinase"):ti,ab,kw	10937
#10	(ALK* AND positive):ti,ab,kw	1119
#11	#8 or #9 or #10	10937
#12	[mh "Platinum Compounds"]	4657
#13	[mh "Cisplatin"]	4581
#14	[mh "Carboplatin"]	2023
#15	(platinum or cisplatin* or "cis-platin*" or carboplat* or Paraplatin*):ti,ab,kw	21464
#16	(lorlatinib or "PF-06463922" or PF06463922):ti,ab,kw	19
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	21478
#18	#7 and #11 and #17	384
#19	("conference abstract" OR review):pt	177807
#20	NCT*:au	144183
#21	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	273332
#22	#19 or #20 or #21	451233
#23	#18 NOT #22	103

9.2 Secondary screening of full text articles

Author, year	Title	Study design	NCT-number	Included /excluded	Reason for exclusion
Shaw 2017[7]	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	Multicentre, open-label, single-arm phase 1 trial	NA	Included	
Solomon 2018[2]	Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study	Single-arm phase 2 trial	NA	Included	

Tillæg til:

Application for the assessment of Lorviqua for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after: alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or crizotinib and at least one other ALK TKI.

Kontaktinformation

Name	Trine Pilgaard
Title	Senior Market Access Manager
Area of responsibility	Economic
Phone	0045 3117 3028
E-mail	Trine.Pilgaard@pfizer.com
Name	Mads Hjortsø
Title	Sr. Medical Advisor
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 2868 2350
E-mail	Mads.Hjortso@pfizer.com

Baggrund for tillæg til eksisterende ansøgning

Medicinrådet har i sin anbefaling vedrørende ibrugtagning af lorlatinib til uheldelig ALK-positiv ikke små-cellet lungekræft besluttet ikke at anbefale lorlatinib som standardbehandling. Medicinrådet konkluderede at den samlede værdi af lorlatinib baseret på det eksisterende metodeværk ikke kunne kategoriseres, og der på grund af datagrundlaget var usikkerhed omkring effekten og bivirkningerne. I anbefalingen fremgår det, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Standardbehandling for patienter med uheldelig ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft er i dag platinbaseret kemoterapi. Denne behandling er vidt udbredt om end der kun foreligger begrænset evidens for denne kombinations effekt i 2L, og ingen evidens i 3L. Dette forhold har yderligere besværliggjort vurderingen af klinisk merværdi.

Lorlatinib blev godkendt af FDA i 2018 og af EMA i 2019 og er godkendt til standardbehandling i flere lande, herunder Sverige, UK, Tyskland, Frankrig og Irland.

Vi bringer i nærværende tillæg til eksisterende ansøgning data for 399 patienter behandlet i et globalt Early Access Program (EAP, studiedesign, metode til dataindsamling mv. beskrevet i [1-2]). Data fra EAPet understøtter og bekræfter data fra det oprindelige study 1001 [8] med lorlatinib i forhold til følgende endepunkter: Overlevelse, PFS, responsrater og aktivitet ved CNS-metastaser på tværs af behandlingslinjer. Vi mener på denne baggrund, at Medicinrådet bør genoverveje beslutningen om ikke at anbefale brugen af lorlatinib i patienter med ALK-translokeret ikke-småcellet lungekræft, jvf. EMA indikationen.

Litteratursøgning

Den 11. september 2020 foretog vi en ny litteratursøgning baseret på søgestrengen angivet i den oprindelige protokol for lorlatinib. I den opdaterede søgning blev filteret for både 'randomized clinical trial' og komparatorerne udeladt, og i stedet inkluderede vi 'real world evidence'. Ved en systematisk gennemgang af de fundne publikationer har vi fundet nye referencer, der estimerer effekten af lorlatinib fra EAP (søgestreng, Prisma flow diagram og endelig litteraturliste, Bilag 1). I tillæg til de fundne publikationer har vi tilføjet nye data præsenteret på internationale kongresser, herunder World Congress on Lung Cancer (WCLC) 2019 og European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020.

For yderligere at belyse lorlatinibs sikkerhedsprofil, har vi også inkluderet sikkerhedsdata fra 1L CROWN-studiet, der blev præsenteret ved Presidential Symposium på ESMO 2020.

Patientpopulation i lorlatinib EAP er sammenlignelig med study 1001 og danske patienter

De enkelte publikationer rapporterer fra forskellige dele af EAPet og er beskrevet i detaljer i bilag 2.

Sammenlagt er der i de 6 publikationer, der udgår fra EAPet, rapporteret data fra 399 patienter på tværs af behandlingslinjer idet lorlatinib som et led i EAP først kunne tilbydes, når alle andre lokalt godkendte behandlingstilbud var udtømte. Stringens i forhold til rækkefølgen af behandlinger er derfor ikke nødvendigvis den samme som anvendes i dansk klinisk praksis, ligesom patientpopulationerne heller ikke nødvendigvis er identiske med dem, der ses i Danmark. Endvidere er det ikke alle publikationer, der rapporterer på alle relevante patientkarakteristika og effektmål, og ikke alle effektmål har været tilgængelige for alle patienter. På trods af disse forbehold tegner EAPet et billede af en populationen i forholdsvis dårlig prognose, der har været igennem flere behandlingslinjer. Nedenstående tabel er en sammenfatning af patientkarakteristika for ALK-positive patienter fra de 6 referencer, hvor det har været muligt at ekstrahere data.

Patientkarakteristika i EAP (se bilag 2)	Antal patients
Lorlatinib som 2L TKI	29 patienter
Lorlatinib som 3L+ TKI	349 patienter
Tidligere modtaget alectinib/2nd gen ALK-TKI	270/320 = 84,4%
Tidligere modtaget crizotinib	293/320 = 91,6%
Hjernemetastaser ved lorlatinib behandlingsstart	285/385 = 74,0%

Studierne beskriver alle en patientpopulation med median alder mellem 53 og 60 (i study 1001 [8] var medianalderen hhv. 54 og 51 i EXP-3B og EXP 4-5), lidt flere kvinder end mænd, en højere andel af patienterne i EAP'et var i dårligere almentilstand (PS=2, 17-27% i EAP) sammenlignet med study 1001 (0% i EXP 3B og 5% i EXP4-5) [8] og en stor del af patienterne havde hjernemetastaser ved behandlingsstart. Samlet er der tale om en ældre patientpopulation med en dårligere almen tilstand og dårlig prognose, der allerede har været igennem flere behandlinger. Det er en patientpopulation der ses i danske klinikker.

Rapportering af effektmål fra EAP'et

Vi har samlet data fra de forskellige studier i bilag 2, og rapporterer samlede responsrater mv. Samlingen af data er da også udelukkende deskriptiv, og der vil derfor ikke blive lavet formelle statistiske beregninger af data.

OS

Overlevelse er rapporteret specifikt for lorlatinib i to af studierne [3, 4] for hhv. 37 og 197 patienter. Her er median OS hhv. 24,7 og 32,9 måneder, hvilket er sammenlignelig med den mediane overlevelse, der er rapporteret i study 1001 (hhv. 21.1 og 19.2 måneder i EXP 3B og EXP 4-5) . Data fra EAPet understreger således den OS effekt, der er præsenteret i study 1001.

Uønskede hændelser af grad 3-4

Uønskede hændelser er rapporteret i to af studierne [34], der samlet viser, at 27,8% af patienterne oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4. Dette er væsentligt lavere end den rapporterede andel patienter der oplevede uønskede hændelser i study 1001 [8] (62,9%). Vi har derfor inkluderet det nyligt præsenterede 1L studie CROWN i beskrivelsen af bivirkningsprofilen for lorlatinib. Bivirkningsprofilen for lorlatinib i CROWN er konsistent med den, der er beskrevet i study 1001. Bivirkninger var generelt milde til moderate og håndterbare, hvor hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, vægtøgning, samt kognitive effekter er blandt de mest markante bivirkninger [9]. Hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi kan oftest håndteres ved brug af statiner, og de kognitive bivirkninger kan håndteres ved at pausere behandlingen eller reducere dosis (Bauer et al. 1).

I CROWN studiet ophører 6,7% af patienterne behandlingen på grund af bivirkninger. Dette kan sammenlignes med 3,2% i study 1001 [8]

Samlet set understreger det nye datasæt fra EAPet samt data fra CROWN, at bivirkningsprofilen for lorlatinib er konsistent og der er ikke observeret nye bivirkninger.

CNS-aktivitet

Hjernemetastaser er et velkendt problem for patienter med lungekræft, og det ses ofte i den ALK-positive population. Lorlatinib er designet specifikt til at have effekt i CNS og 74% af den population i EAP'et, hvor data var tilgængelige, havde hjernemetastaser ved behandlingsstart. Samlet havde 41,8% af disse patienter intrakranielt respons ved behandling med lorlatinib. Det er lidt lavere, end hvad der er observeret i study 1001, hvilket kan skyldes at patienterne i EAPet har været igennem flere behandlingslinjer.

Samlet set bekræfter dette, at lorlatinib er aktivt i CNS, selv i en svært behandlet patientpopulation med dårlig prognose.

PFS

Progressionsfri overlevelse er opgjort i alle studier og der rapporteres mediane PFS (mPFS) fra 5,1-14,8 måneder, mens de fleste studier rapporterer PFS på omkring 8 måneder. Det er værd at bemærke, at de to største studier [2] og [4], med hhv. 76 og 197 patienter, begge rapporterer mPFS over 9 måneder. I study 1001 [8] var mPFS hhv. 5,5 og 6,9 måneder i de to arme.

Data fra EAPet viser sammenlignelig, eller i de fleste tilfælde højere PFS end hvad der er fundet i study 1001, hvilket bekræfter PFS effekten af lorlatinib.

ORR/DCR

Der er i EAPet rapporteret en samlet responsrate på 161/348 patienter = 46,3%, hvilket er højere end observeret i study 1001 (hhv. 42,9 og 39,6% i EXP3B og EXP4-5). I denne patientpopulation, der har været igennem mange tidligere behandlingslinjer, var lorlatinib i stand til at kontrollere sygdommen ved 271/348 patienter = 77,9% som kan sammenlignes med 71,4-73% i study 1001 [8].

Dette bekræfter de fundne resultater i study 1001, og understreger på tværs af patientpopulationer den konsistente effekt ved behandling med lorlatinib.

Diskussion

Samlet er der i EAP'et præsenteret data på 399 patienter ud over de 139, der er beskrevet i study 1001. Patientpopulation i EAP'et er langt overvejende 3L+ med en stor del af patienterne i performance status 2, og dermed er populationen ikke identisk med den, der er beskrevet i protokollen. Data viser imidlertid en bemærkelsesværdig konsistent effekt på tværs af linjer og populationer, der er sammenlignelig med study 1001. Således er EAPets rapporterede responsrater, PFS og overlevelse som minimum på niveau med det i study 1001 observerede. Dette tyder på at den effekt, der ses i studiet, kan genskabes i almindelig klinisk praksis.

46 – 75% af patienterne med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft vil få sygdomsprogression i hjernen på et tidspunkt i deres sygdomsforløb. I de studier hvor data om CNS var tilgængeligt, havde 74% af patienterne i EAP'et hjernemetastaser ved behandlingsstart med lorlatinib, der netop er designet til at passere blod-hjernebarrieren og være effektiv i CNS. For patienter hvor data var tilgængeligt viste 41,8% intrakranielt respons. Lorlatinib vil derfor være et mulig behandlingstilbud for patienter med progression i CNS, hvor kemoterapi har begrænset effekt efter 2. generations ALK-TKI'er (IC-ORR =15,8% (Lin et al.)). Lorlatinibs evne til at holde patienterne fri for nye hjernemetastaser er undersøgt som en del af study 1001. Her oplevede 88% af patienterne uden hjernemetastaser ved behandlingsstart at forblive fri for CNS metastaser 12 måneder inde i studiets opfølgningstid (Bauer et al. 2).

Konklusion

Nærværende analyse af ny real-world evidence viser at lorlatinib bidrager med klinisk merværdi til patienter med ALK-translokeret ikke-småcellet lungekræft i almindelig klinisk praksis. Det vil med nuværende datagrundlag fortsat ikke være muligt at kategorisere merværdien jvf. Medicinrådets metode, men nærværende opgørelse over real-world evidence bidrager til at substantivere det samlede datagrundlag, og tilliden til data bør derfor øges. Med 6 nye publikationer, der alle understreger den

kliniske gevinst ved behandling med denne 3. generations ALK-hæmmer, bør danske patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekræft tilbydes lorlatinib i stedet for kemoterapi, som er et mindre virksomt behandlingstilbud for hvilken der foreligger begrænset eller slet ingen evidens. Det er desuden værd at gøre opmærksom på, at lorlatinib, som fagudvalget tidligere har angivet, vil give patienterne en ekstra behandlingslinje, jvf. Medicinrådets vurderingsrapport.

Bilag 1 Litteratursøgning: Søgestreng, Prisma flow-diagram og endelig litteraturliste

Pubmed search

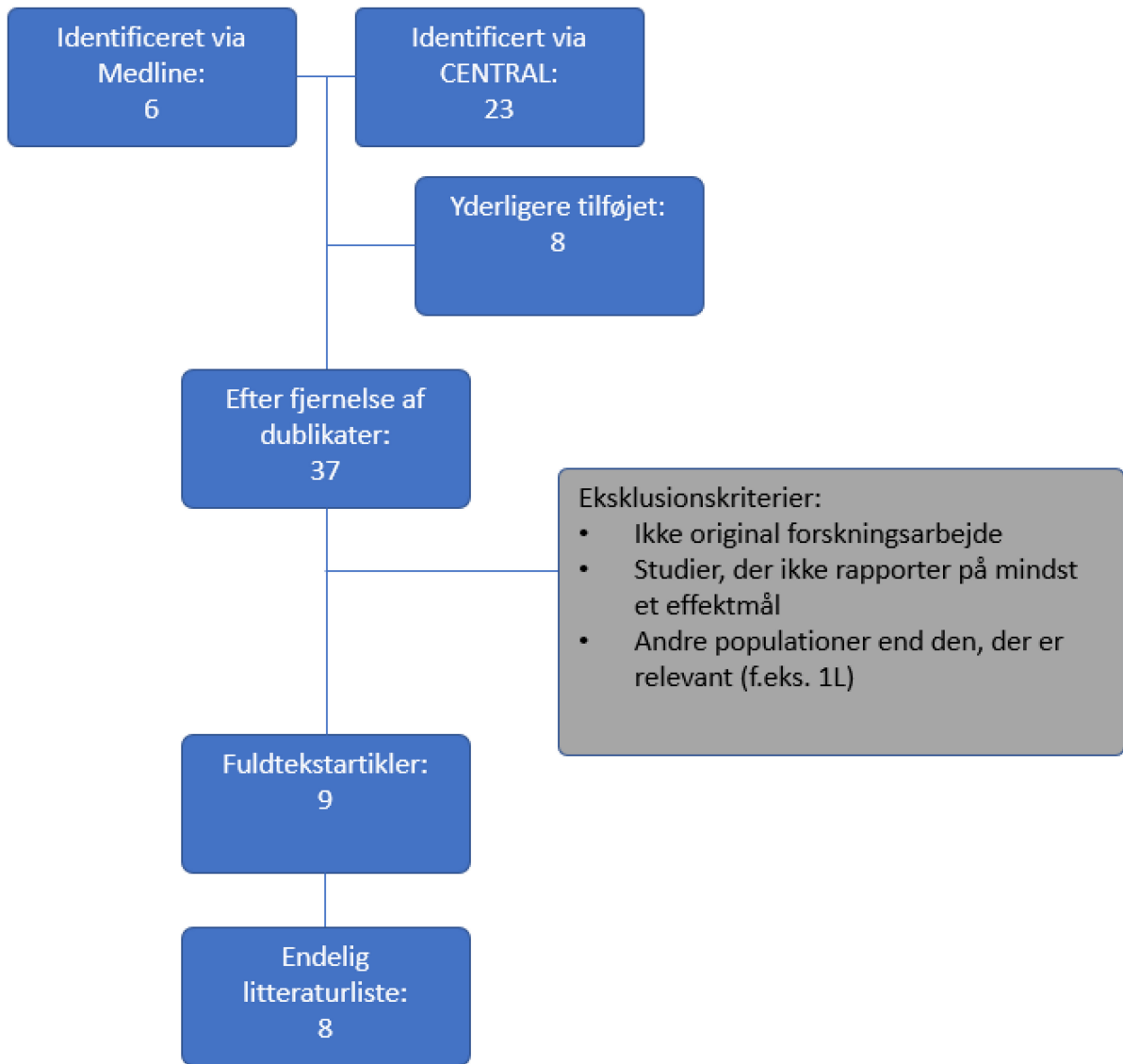
Search number	Query	Results
20	#19 NOT #15	6
19	#13 AND #18	8
18	#16 OR #17	3,341,141
17	Case control[tiab] or (cohort[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or cohort analy*[tiab] or (Follow-up[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or (observational[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or longitudinal[tiab] or retrospective[tiab] or cross sectional[tiab]	1,988,244
16	"Epidemiologic studies"[mh:noexp] or "case control studies"[mh] or "cohort studies"[mh] or "Cross-sectional studies"[mh:noexp]	2,511,928
15	#13 AND #14	2
14	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	1,252,938
13	#11 NOT #12	60
12	"case reports"[pt] OR "comment"[pt] OR "editorial"[pt] OR "guideline"[pt] OR "systematic review"[pt] OR "review"[pt]	5,944,083
11	(#4 AND #7) AND (#10)	131
10	#8 OR #9	183
9	lorlatinib[tiab] or "PF-06463922"[tiab] or PF06463922[tiab]	183
8	"7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile"[nm]	0
7	#5 OR #6	10,078
6	ALK*[tiab] OR "anaplastic lymphoma kinase"[tiab] OR (ALK*[tiab] AND positive[tiab])	9,847
5	"Anaplastic Lymphoma Kinase"[mh]	3,271
4	#1 OR #2 OR #3	79,181
3	nsclc[tiab]	43,965
2	lung*[tiab] AND ((cancer*[tiab] or carcin*[tiab] or neoplasm*[tiab] or tumour*[tiab] or tumor*[tiab]) AND ((non-small[tiab] or nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]))	67,496

1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]	53,700
---	--------------------------------------	--------

Cochrane search

Search number	Query	Results
13	#7 and #11 and #12	23
12	(lorlatinib or "PF-06463922" or PF06463922):ti,ab,kw	25
11	#8 or #9 or #10	11,269
10	(ALK* AND positive):ti,ab,kw	1,146
9	(ALK* or "anaplastic lymphoma kinase"):ti,ab,kw	11,269
8	"[mh "Anaplastic Lymphoma Kinase"] (metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile"[nm]	41
7	#1 or #5 or #6	13,559
6	nsclc:ti,ab,kw	8,960
5	#2 and #3 and #4	12,953
4	(cancer* or carcin* or neoplasm* or tumour* or tumor*):ti,ab,kw	205,261
3	(non-small or nonsmall):ti,ab,kw	13,007
2	lung:ti,ab,kw	67,761
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	4,264

Prisma flow-diagram



Endelig litteraturliste

Ref nr.	Reference	Resultat/kommentar
1	Peled N, et al, GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. Lung Cancer 2020 DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.022	Ekskluderet: Da flere af forfatterne har bidraget med data til [3-4] og [7], som alle indeholder data fra Early Access Programmer (EAP) i henholdsvis Frankrig, Tyrkiet og Tyskland, har vi udelukket denne publikation for at undgå dobbeltrapportering.
2	Zhu 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, Journal of Thoracic Oncology, 2020	Inkluderet
3	Frost et al, Lorlatinib in pretreated ALK/ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the German early access program, ESMO 2020 (poster 1368P)	Inkluderet
4	Baldacci et al, Lorlatinib for advanced ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): efficacy and safety data from IFCT-1803 LORLATU Expanded Access Program (EAP) cohort, ESMO 2020	Inkluderet
5	Hochmair et al, Treatment observations and clinical experience with Lorlatinib in pretreated ALK or ROS1 rearranged NSCLC patients, WCLC 2019 (#P2. 14-46)	Inkluderet
6	Lee 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 2019 DOI: 10.1016/j.clc.2018.12.020	Inkluderet
7	Kilickap et al, Lorlatinib in ALK-or ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Experience from an Early Access Program in Turkey, WCLC 2019	Inkluderet
8	Study 1001, Lorlatinib EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf	Originale data også anvendt i den oprindelige ansøgning.
9	Lorlatinib vx Crizotinib in the First-line Treatment of Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the Phase 3 CROWN Study. Solomon et al, ESMO 2020	Inkluderet for at bidrage med bivirkningsdata

Derudover refereres til

- Bauer et al 1. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib, The Oncologist 2019;24:1–8
- Bauer et al 2, 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, Targeted Oncology 2020
- Lin et al, Efficacy of Platinum/Pemetrexed Combination Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC Refractory to Second-Generation ALK Inhibitors. J Thorac Oncol. 2020;15(2):258–65.

Bilag 2 Data-ekstraktion fra publikationerne

	CROWN [9]	Study 1001 EXP-3B [8]	Study 1001 EXP4-5 [8]	RWE samlet	Zhu et al. [2]	Frost et al. [3]	Baldacci et al. [4]	Hochmair et al. [5]	Lee et al. [6]	Kilickap et al. [7]
EAP					Sydøstasien og USA	Tyskland	Frankrig	Østrig	Sydkorea	Tyrkiet
N, ALK+	149	28	111	399	76	37	197	24	10	55
N, ROS-1+								8	2	8
2L, n/N				29	10/76		8/197			11/63
3L+, n/N				349	66/76	32/37	189/197		10/10	52/63
Tidl. Alectinib /2nd gen. TKI, n/N				270/320 = 84,4%	43/76	34/37	183/197		10/10	
Tidl. Crizotinib, n/N				293/320 = 91,6%	66/76	35/37	182/197		10/10	
Alder, median		54	51		53		60,6	57,3 (mean)	55	
Mænd, %		43	44		43	51,4	43,1	34,4	33	49,2
ECOG 0-1/2, %		100/0	94/5			73/27	72,9/27,1		83/17	
Hjernemetastaser ved lorlatinib behandlingsstart, n/N		13/28 = 46%	83/111 = 75%	285/385 = 74%	64/76	26/37	152/197		9/12	34/63
OS, median (95 CI), md		21,1 (12,3; NR)	19,2 (15,4; NR)	NA		24,7 (8,1; 41,3)	32,9 (18,7; NR)			
AE, grad 3-4	108/149 = 72,5%	62,9%		65/234 = 27,8%		8/37	57/197			
Behandlingsophør grundet AEs	10/149 = 6,7%	3,1%								0
PFS, median (95 CI), md		5,5 (2,9; 8,2)	6,9 (5,4;9,5)	NA	9,3 (6,5;NR)	7,1 (4,9; 9,3)	9,7 (5,6;12,0)	7,8	6,5	2L: 14,8 3L+: 5,1
ORR		12/28 = 42,9%	44/111 = 39,6%	161/348 = 46,3%	21/64		91/197	11/32	6/9	32/46
DCR		20/28 = 71,4%	81/111 = 73,0%	271/348 = 77,9%	51/64		156/197	16/32	8/9	40/46
IC-ORR		6/9 = 66,7 %	25/48 = 52,1%	100/239 = 41,8%	18/52		79/184		3/3	

Medicinrådets protokol for vurdering af lorlatinib til behandling af ALK- positiv ikke-småcellet lungekræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	1. oktober 2019
Dokumentnummer	58224
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 1. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Lorlatinib	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	11
8	Andre overvejelser	12
9	Referencer	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14
11	Versionslog	15
12	Bilag 1	16

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Lorviqua®
Generisk navn	Lorlatinib
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XE44
Virkningsmekanisme	Anaplastisk lymfom kinase (ALK)- og ROS proto-oncogene 1 (ROS1)-kinase-hæmmer
Administration/dosis	Tablet 100 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger
EMA-indikation	Lorlatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis sygdom er progredieret efter: <ul style="list-style-type: none"> - alectinib eller ceritinib som første ALK tyrosinkinasehæmmer (TKI) behandling; eller - crizotinib og mindst én anden ALK-TKI.

2 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>Adverse event</i>)
ALK:	Anaplastisk lymfom kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ARR:	Absolut risikoreduktion
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
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 vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
OR:	Odds ratio (<i>Odds ratio</i>)
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RR:	Relativ risiko
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer (<i>Tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM:	Klassifikationssystem for stadietopdeling af lungekræft (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>)

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af lorlatinib som mulig standardbehandling af patienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv, ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende lorlatinib modtaget den 26.03.2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af den kliniske merværdi af lorlatinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem lorlatinib og platinbaseret kemoterapi. Dette gælder både de absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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]. Stadietinddelingen 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]. Stadiet III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Metastatisk lungekræft betegnes som stadiet IV, og er uhelbredelig. Nogle patienter med lungekræft i stadiet III betragtes også som havende uhelbredelig lungekræft og behandles som patienter i stadiet IV. Der findes to overordnede typer lungekræft; småcellet lungekræft (SCLC) 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 behandlingen. En af dem er anaplastisk lymfom kinase (ALK)-translokation [4,5]. Dette er en fusion af to gener i kræftcellerne som fremmer malignitet. I 2017 havde 0,9 % ud af alle testede lungekræftstilfælde i Danmark ALK-translokation, svarende til 43 patienter.

Der blev i 2017 registreret 417 danskere med lungekræft stadium IIIB sygdom og 2.098 med stadium IV sygdom [1]. I 2017 var 1-års overlevelsesraten fra diagnosetidspunktet for patienter med lungekræft stadiet IIIB på 51 % og for stadiet IV på 27,7 % [1]. Overlevelsen for patienter med NSCLC og ALK-translokation er dog 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 var der en median progressionsfri overlevelse på mindst 25,7 måneder [6,7].

Omkring halvdelen af patienter med NSCLC og en aktiverende ALK-translokation vil i deres sygdomsforløb få metastaser til centralnervesystemet (CNS) [5,8]. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske symptomer og kognitiv påvirkning.

4.1 Nuværende behandling

Målet med behandling af uheldelig NSCLC er livsforlængelse og symptomlindring. Behandlingen baseres på forskellige biomarkører, herunder ALK-translokation. Den 30. maj 2018 anbefalede Medicinrådet alectinib som mulig standardbehandling i første linje [9], og tilsvarende beskriver Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)s kliniske retningslinjer alectinib som førstelinjebehandling til patienter med uheldelig ALK-positiv NSCLC [10]. Indtil anbefalingen af alectinib udgjorde crizotinib førstelinjebehandlingen for patienter med uheldelig ALK-positiv NSCLC. I Medicinrådets behandlingsvejledning (godkendt august 2019) er alectinib også førstevalg til behandling i første linje. Fagudvalget forventer, at langt størstedelen af de danske patienter med ALK-translokation vil blive 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. Evt. vil enkelte patienter, som ikke tåler alectinib blive behandlet med crizotinib i første linje. For disse patienter er ceritinib og brigatinib (afventer anbefaling fra Medicinrådet) 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, eller evt. *check-point inhibitor* immunterapi, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning for uheldelig ikke-planocellulær NSCLC.

4.2 Lorlatinib

Lorlatinib er en tredje generations ALK-TKI, der virker gennem hæmning af både ALK samt ROS1. Disse molekyler er strukturelt sammenlignelige og spiller en afgørende rolle for celle vækst og differentiering. Ved at hæmme ROS1 og ALK reduceres aktiviteten af de signaleringskaskader, der har betydning for cellernes overlevelse og proliferation [11] og som er særligt aktive i NSCLC med ALK-translokation. På den måde mindsker lorlatinib tumors vækst samt spredning.

Lorlatinib fik en betinget markedsføringstilladelse af *European Medicines Agency* (EMA) i maj 2019, for indikationen: som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv), fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), ved sygdomsprogression efter behandling med:

- alectinib eller ceritinib, som den første ALK tyrosinkinasehæmmer (TKI) behandling, eller
- crizotinib og mindst en anden ALK TKI.

Lorlatinib administreres peroralt. Standarddosis er 100 mg én gang dagligt. Lorlatinib findes som 25 mg og 100 mg tabletter. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller intolerable bivirkninger.

Fagudvalget regner med et frafald på ca. 10 % efter targeteret førstelinjebehandling (som i dag er alectinib, se afsnit 4.1) og vurderer derfor, at omkring 39 patienter (ud af estimeret på ca. 43 patienter som har en ALK-translokation) årligt er kandidater til behandling med lorlatinib.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende ALK-translokation, som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med enten alectinib eller ceritinib.

Intervention

Lorlatinib (tablet 100 mg én gang dagligt)

Komparator

Platinbaseret kemoterapi

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter med uhelbredelig NSCLC og aktiverende ALK-translokation, som tidligere har modtaget systemisk behandling for deres sygdom med crizotinib og mindst én anden ALK-TKI.

Intervention

Lorlatinib (tablet 100 mg én gang dagligt)

Komparator

Platinbaseret kemoterapi

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 opsummerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel (MKRF), en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover

blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi, i de tilfælde hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median overlevelse eller andel patienter der overlever 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point	Ikke relevant eller $\geq 2,5$ %-point
CNS-progression (CNS-PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel i CNS-PFS eller andel patienter uden CNS-progression efter 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point	Ikke relevant eller $\geq 2,5$ %-point
Uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 AE's.	5 %-point	$\geq 2,5$ %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	Narrativ vurdering	Ikke relevant
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median forskel i PFS (PFS-evaluering fra uafhængig komité prioriteres) eller andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr.	3 mdr. eller 5 %-point	Ikke relevant eller $\geq 2,5$ %-point

Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30	10 point	≥ 5 point
--------------	--------	--------------------------------	---	----------	-----------

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre andet er anført. AE: 'Adverse event' (uønsket hændelse).

For alle effektmål, både for intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. For bivirkninger ønskes den længst mulig opfølgningstid, også hvis der foreligger data, som rækker ud over perioden af de kliniske studier.

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Da lokal fremskreden og metastatisk NSCLC er uhelbredelig, vurderes forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet som afgørende. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. Der findes mange relevante effektmål for overlevelse, heriblandt 1-års overlevelse, men i denne sammenhæng er median OS vurderet som det mest relevante effektmål.

Der mangler præcise estimater af den mediane overlevelse forbundet med den nuværende andenlinje-behandling tilsvarende indikationen for lorlatinib. Et fransk nationalt registerstudie viste dog, at patienter som først behandles med crizotinib og dernæst platinbaseret kemoterapi havde en median overlevelse på 6,4 måneder målt fra ophør af behandling med crizotinib [12]. Fagudvalget bemærker, at ikke alle patienter i denne kategori modtog platinbaseret kemoterapi og at behandlingsregiment ikke var helt sammenligneligt med dansk praksis, hvorfor estimatet er forbundet med usikkerhed. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en forskel i andel patienter på 5 %-point for 12 mdr. overlevelse som klinisk relevant.

CNS-progression

ALK-positiv NSCLC metastaserer til CNS hos ca. halvdelen af patienterne, hvilket medfører betydelig morbiditet. Derfor anser fagudvalget CNS-progression som et kritisk effektmål.

Effektmålet omfatter både CNS-progression hos patienter med CNS-metastaser på inklusionstidspunktet, samt patienter der får CNS-metastaser under behandlingen. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel, når CNS-progression opgøres som et *time-to-event* effektmål, hvilket foretrækkes. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en forskel i andel patienter uden CNS-progression efter 12 mdr. på 5 %-point som klinisk relevant.

Uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet [13]. På den baggrund vurderes det, at uønskede hændelser er et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker data på nedenstående måleenheder.

Uønskede hændelser grad 3-4

Fagudvalget finder, at forskellen i andelen af patienter, som i løbet af opfølgningstiden oplever én eller flere hændelser af grad 3 eller 4, er relevant for vurderingen. Hændelser af grad 3-4 er defineret i henhold til National Cancer Institute CTCAE version 4.03 [13].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der får hændelser af grad 3-4, er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at foretage en gennemgang af alle uønskede hændelser der opstår ved behandling med lorlatinib og platinbaseret kemoterapi 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. Fagudvalget vil specielt fokusere på de hændelser, som adskiller sig mellem de to grupper.

Vigtige effektmål

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) v1.1 [14] eller dødsfald.

Patienter tåler generelt 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. Derfor vurderer fagudvalget, at PFS er et vigtigt effektmål.

Der mangler estimer af PFS hos patienter, der modtager andenlinjebehandling tilsvarende indikationen for lorlatinib. Fagudvalget skønner dog, at PFS for disse patienter er sammenlignelig med PFS for patienter med aktiverende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-mutation, som modtager platinbaseret kemoterapi efter progression på en førstegenerations EGFR-TKI. Studiedata fra denne patientgruppe viser en median PFS på 4,4 måneder efter endt førstelinjebehandling [15]. På den baggrund finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS mellem lorlatinib og platinbaseret kemoterapi er klinisk relevant. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en forskel i andel patienter uden progression efter 12 mdr. på 5 %-point som klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for NSCLC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) [16,17].

EORTC QLQ-C30 består af 30 spørgsmål omhandlende funktionsniveau, symptomer samt selvevalueret globalt helbred og livskvalitet. Data fra hvert domæne konverteres til en scoringsskala fra 0-100 [18]. Fagudvalget vil i deres vurdering tage udgangspunkt i resultater for global livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring, defineret som 5-10 point på den globale skala [19]. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point, da dette vil overstige mindstegrænsen for en lille ændring.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor lorlatinib er sammenlignet direkte med platinbaseret kemoterapi.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af lorlatinib og platinbaseret.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af lorlatinib og platinbaseret kemoterapi. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af lorlatinibs effekt og efter primærstudier af effekten af platinbaseret kemoterapi. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Sekretariatet har udarbejdet en søgestreng til en søgning, som skal gennemføres ad to omgange (bilag 1). Ansøger skal først søge efter randomiserede, kontrollerede kliniske studier (første søgning). Hvis ansøger ikke identificerer sådanne studier, som kan inkluderes i ansøgningen, skal ansøger søge efter observationelle studier (anden søgning). Ansøger forventes at begrunde udvælgelse af studier detaljeret samt redegøre for, hvor direkte de inkluderede studier, interventioner (for komparator) og populationer svarer til hvad der forventes i dansk klinisk praksis (se afsnit 4.1).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: studier med andre populationer end de valgte ekskluderes. Studier som rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål inkluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget har en forventning om, at der i dansk klinisk praksis nærmest udelukkende vil være patienter som falder ind under den første del af indikationsbeskrivelsen, dvs. anvendelse af lorlatinib efter alectinib (se afsnit 4.1).

9 Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register årsrapport [internet]. 2017. s. 1–150. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/83/4683_dlcr_årsrapport_2017-netudgave.pdf
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. Am Jt Comm Lung Cancer Staging.

2009;1–2.

4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032.
5. 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.
6. ASCO. ASCO 2018: Updated ALEX Trial Results on Alectinib in Treatment-Naive ALK Mutation-Positive NSCLC [internet]. 2018 [citeret 27. maj 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.ascopost.com/News/58914>
7. 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*. 2017;377(9):829–38.
8. Remon J, Besse B. Brain Metastases in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Incidence and Treatment. *Front Oncol*. 2018;8(April):1–15.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
10. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft. 2018.
11. Rotow J, Bivona T. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17.
12. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennequier 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.
13. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criterias for Advers Events v4.0 (CTCAE) [internet]. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. s. 1–194. Tilgængelig fra: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
14. 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*. 2009;45(2):228–47.
15. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–40.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
17. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023–8.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand	Indstillet af
Christa Haugaard Nyhus Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Halla Skuladottir Overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Stefan Starup Jeppesen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Lotte Engell-Nørregård Afdelingslæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Henrik Hager Overlæge	Inviteret af formanden
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab
Peder Fabricius Ledende overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Annie Lorenzen Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Finn Klausen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lisbeth Søbæk Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Hjalte Holm Andersen (projektdeltager) Vibe Charlotte Nylander (projektdeltager) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgskoordinator) Bettina Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	9. oktober 2019	Fejl i søgestrategi rettet.

12 Bilag 1

MEDLINE (via PubMed)

#1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh]	Søgetermer for populationen
#2	lung*[tiab] AND ((cancer*[tiab] or carcin*[tiab] or neoplasm*[tiab] or tumour*[tiab] or tumor*[tiab]) AND ((non-small[tiab] or nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]))	
#3	nsclc[tiab]	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	"Anaplastic Lymphoma Kinase"[mh]	
#6	ALK*[tiab] OR "anaplastic lymphoma kinase"[tiab] OR (ALK*[tiab] AND positive[tiab])	
#7	#5 OR #6	
#8	"Platinum Compounds"[mh] OR "Cisplatin"[mh] OR "Carboplatin"[mh]	Søgetermer for komparator
#9	platinum[tiab] or cisplatin*[tiab] or "cis-platin*" [tiab] or carboplat*[tiab] or Paraplatin*[tiab]	
#10	#8 OR #9	
#11	"7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo(4,3-h)(2,5,11)benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile"[nm]	Søgetermer for interventionen
#12	lorlatinib[tiab] or "PF-06463922"[tiab] or PF06463922[tiab]	
#13	#11 OR #12	
#14	(#4 AND #7) AND (#10 OR #13)	Søgestreng for indirekte sammenligning
#15	"case reports"[pt] OR "comment"[pt] OR "editorial"[pt] OR "guideline"[pt] OR "systematic review"[pt] OR "review"[pt]	Eksklusion af ikke relevante publikationstyper
#16	#14 NOT #15	
#17	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])	Cochrane RCT filter
#18	#16 AND #17	Endelig søgning RCT
#19	"Epidemiologic studies"[mh:noexp] or "case control studies"[mh] or "cohort studies"[mh] or "Cross-sectional studies"[mh:noexp]	Søgefilter til identification af observationelle studier
#20	Case control[tiab] or (cohort[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or cohort analy*[tiab] or (Follow-up[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or (observational[tiab] AND (study[tiab] or studies[tiab])) or longitudinal[tiab] or retrospective[tiab] or cross sectional[tiab]	
#21	#19 OR #20	
#22	#16 AND #21	Endelig søgning på observationelle studier inkl. eksklusion af tidligere screenede RCT'er
#23	#22 NOT #18	

CENTRAL (via Cochrane Library)

#1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"]	Søgetermer for populationen
#2	lung:ti,ab,kw	
#3	(non-small or nonsmall):ti,ab,kw	
#4	(cancer* or carcin* or neoplasm* or tumour* or tumor*):ti,ab,kw	
#5	#2 and #3 and #4	
#6	nsclc:ti,ab,kw	
#7	#1 or #5 or #6	
#8	[mh "Anaplastic Lymphoma Kinase"]	
#9	(ALK* or "anaplastic lymphoma kinase"):ti,ab,kw	
#10	(ALK* AND positive):ti,ab,kw	
#11	#8 or #9 or #10	
#12	[mh "Platinum Compounds"]	Søgetermer for komparator
#13	[mh "Cisplatin"]	
#14	[mh "Carboplatin"]	
#15	(platinum or cisplatin* or "cis-platin*" or carboplat* or Paraplatin*):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#16	(lorlatinib or "PF-06463922" or PF06463922):ti,ab,kw	
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	Søgestreng for indirekte sammenligning
#18	#7 and #11 and #17	
#19	("conference abstract" OR review):pt	Ikke relevante publikationstyper
#20	NCT*:au	
#21	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#22	#19 or #20 or #21	
#23	#18 NOT #22	Endelig søgning