

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 stadietinddeling 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-TKIen 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 uhelbredelig 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 uhelbredelig ALK-positiv NSCLC [10]. Indtil anbefalingen af alectinib udgjorde crizotinib førstelinjebehandlingen for patienter med uhelbredelig 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 uhelbredelig 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 estimater 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 (fagudvalgs koordinator) 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