

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_066

Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer

Vurdering av innsendt dokumentasjon

21-04-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemidlet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemidlet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV LORVIQUA

Hva er Lorviqua?

Lorviqua er et legemiddel som brukes til behandling av voksne med langtkomne stadier av en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Lorviqua inneholder virkestoffet lorlatinib som hemmer et enzym som kalles anaplastisk lymfomkinase (ALK). Lorviqua gis kun til lungekreftpasienter der sykdommen skyldes en endring i genet for ALK. I denne vurderingen ser vi bare på bruk av Lorviqua hos pasienter som ikke har fått en ALK-hemmer fra før. Det vurderes om Lorviqua skal kunne brukes istedenfor Alunbrig eller Alecensa, som brukes hos disse pasientene i dag.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Symptomer på lungekreft kan være hoste, kortpustethet, blod i spyttet, stadige luftveisinfeksjoner og smerter i brystet og mellom skulderbladene. Lungekreft er en alvorlig sykdom, og når lungekreften er langt kommet er det vanligvis ikke mulig å bli frisk, men legemidler som Lorviqua kan forlenge livet. Den vanligste formen for lungekreft kalles ikke-småcellet lungekreft. En liten undergruppe av pasientene med ikke-småcellet lungekreft har endringer i ALK-genet. Ca. 50 nye pasienter som tilhører denne undergruppen blir oppdaget hvert år.

Hvem kan få behandling med Lorviqua?

Lorviqua skal bare gis til voksne pasienter som har langt kommet ikke-småcellet lungekreft og som har endringer i ALK-genet. I denne vurderingen ser vi bare på bruk hos pasienter som ikke allerede har fått behandling med en ALK-hemmer.

Hva er nytten av Lorviqua?

Hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har endringer i ALK, gjør endringene i ALK at kreftcellene deler seg raskere og ukontrollert. Lorviqua hemmer ALK, og dermed hindre kreftcellene i å dele seg. Alunbrig og Alecensa som vi sammenligner Lorviqua med er også ALK-hemmere som virker på samme måte.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Lorviqua ved ikke-småcellet lungekreft med endring i ALK-genet er undersøkt i flere kliniske studier. I studiene ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Lorviqua eller med et annet legemiddel som heter krizotinib (Xalkori). Etter et år så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde fått forverring av sykdommen, hvor mange som var døde, og hvor mange som hadde fått en respons på behandlingen. Resultatene viste at Lorviqua hadde bedre effekt enn krizotinib for alle disse målingene. Det er ikke gjort kliniske studier hvor Lorviqua sammenlignes med Alecensa eller Alunbrig, som er den behandlingen de fleste pasientene får i dag, men det er gjort andre kliniske studier med Alecensa og Alunbrig hvor de også er sammenlignet med krizotinib.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er ikke-småcellet lungekreft? Du kan lese om ikke-småcellet lungekreft på helsenorge.no.

Legemiddelfirmaet Pfizer har brukt statistiske metoder for å sammenligne effekten av behandling med Lorviqua mot effekten av behandling med Alecensa og Alunbrig.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og sammenligningene som Pfizer har gjort. Resultatene viser at Lorviqua ikke er dårligere enn Alecensa og Alunbrig i å utsette sykdomsutvikling. Resultatene viste videre at Lorviqua kanskje kan gi litt flere bivirkninger enn Alecensa og Alunbrig. Lorviqua gir imidlertid andre bivirkninger enn Alecensa og Alunbrig. Det kan dermed være nyttig å kunne gi de ulike legemidlene til ulike pasienter avhengig av hvilke bivirkninger de tåler.

Hva koster Lorviqua?

Det koster rundt 70 000 kroner for behandling med Lorviqua i én måned. Det tilsvarer rundt 840 000 hvert år. Pasientene mottar behandlingen så lenge den virker, altså fram til progresjon (forverring) av kreftsykdommen, dvs. fra få måneder til få år. I tillegg kommer kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling ved kreftsykdom.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

I denne saken har Legemiddelverket ikke vurdert forholdet mellom nytten og kostnaden av Lorviqua. Vi har bare vurdert om Lorviqua er like effektivt og trygt å bruke som Alecensa og Alunbrig.

Hvem avgjør om Lorviqua skal tas i bruk?

Legemiddelverket sin rolle i Nye metoder er å utarbeide metodevurderinger av legemidler. Disse utredningene utgjør en del av saksgrunnlaget som ligger til grunn når Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige beslutningen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| VURDERING AV LORVIQUA | 3 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 5 |
| LOGG | 7 |
| ORDLISTE | 9 |
| 1 BAKGRUNN..... | 10 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING | 10 |
| 1.2 ALK-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) | 10 |
| 1.2.1 Pasientgrunnlag | 11 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP | 11 |
| 1.4 BEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT NSCLC HOS PASIENTER SOM IKKE TIDLIGERE ER BEHANDLET MED EN ALK-HEMMER | 11 |
| 1.4.1 Behandling med lorlatinib | 11 |
| 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis | 12 |
| 1.4.3 Plassering av lorlatinib i behandlingstilbudet | 13 |
| 1.4.4 Komparator | 14 |
| 1.4.5 Behandling med alektinib | 14 |
| 1.4.6 Behandling med brigatinib..... | 14 |
| 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 16 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER..... | 16 |
| 2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER..... | 18 |
| 2.2.1 Resultater fra indirekte sammenligninger | 19 |
| 2.3 NAIVE SAMMENLIGNINGER | 22 |
| 2.3.1 Bivirkninger | 22 |
| 2.3.2 Livskvalitet | 23 |
| 2.4 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO..... | 24 |
| 2.4.1 Studiedesign..... | 24 |
| 2.4.2 Populasjon..... | 24 |
| 2.4.3 Intervensjon | 29 |

| | | |
|-------|-----------------------------------|----|
| 2.4.4 | <i>Komparator</i> | 29 |
| 2.4.5 | <i>Utfallsmål</i> | 29 |
| 3 | OPPSUMMERING OG DISKUSJON | 32 |
| 4 | REFERANSER..... | 34 |
| | APPENDIKS 1 | 36 |
| | SYSTEMATISK LITTERATURSØK | 36 |
| | FORMÅL OG STRATEGI | 36 |
| | SELEKSJON AV STUDIER | 38 |
| | KVALITETSVURDERING | 43 |
| | LEGEMIDDELVERKETS VURDERING | 43 |
| | INDIREKTE SAMMENLIKNINGER | 44 |
| | STUDIEDESIGN | 44 |
| | PASIENTKARAKTERISTIKA | 46 |
| | EFFEKTDATA | 48 |
| | METODE | 49 |
| | RESULTATER | 51 |
| | OPPSUMMERING OG KONKLUSJON..... | 54 |

LOGG

| | |
|--|--|
| Bestillings-ID: | <i>ID_nr 2021_066: Lorlatinib (Lorvigua) – Behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer</i> |
| Ordlyd i bestilling: | En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lorlatinib (Lorviqa) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemidlet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk. |
| Forslagstiller: | Statens legemiddelverk |
| Legemiddelfirma: | Pfizer |
| Preparat: | Lorviqa |
| Virkestoff: | lorlatinib |
| Indikasjon: | Lorviqa er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som ikke tidligere har blitt behandlet med en ALK-hemmer |
| ATC-nr: | L01ED05 |
| Prosess | |
| Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen | 27-01-2022 |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 04-05-2021 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 29-06-2021 |
| Klinikere kontaktet for første gang | 13-12-2021 |
| LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket | 20-10-2021 |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | 29-10-2021 og 09-12-2021 |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | 04-11-2021 og 14-12-2021 |
| Rapport ferdigstilt: | 21-04-2022 |
| Saksbehandlingstid: | 296 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 285 dager. |
| Saksutredere: | Ane Funderud Tove Ragna Reksten |

| | |
|--|---|
| Kliniske eksperter: | Odd Terje Brustugun, Vestre Viken HF og Universitetet i Oslo Øystein Fløtten, Helse Bergen HF Martin Petersen, Helse Stavanger HF |
| Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten. | |

ORDLISTE

| | |
|-----------|---|
| APT | Absolutt prognosetap |
| ALK | Anaplastic lymphoma kinase |
| BICR | Blindet uavhengig vurderingskomité |
| CNS | Sentralnervesystemet |
| CrI | Kredibilitetsintervall |
| EMA | Det europeiske legemiddelkontoret |
| FE-modell | Fiksert effekt-modell |
| HR | Hasard ratio |
| ICR | Uavhengig vurderingskomité |
| IKER | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio |
| KI | Konfidensintervall |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| NMA | Nettverksmetaanalyse |
| NSCLC | Ikke-småcellet lungekreft |
| OR | Odds ratio |
| ORR | Objektiv responsrate |
| OS | Totaloverlevelse |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| RE-modell | Tilfeldige effekter-modell |
| TKI | Tyrosinkinasehemmer |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes lorlatinib (Lorviqua) til behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([ID2021_066](#)).

Lorviqua tabletter fikk først en betinget markedsføringstillatelse (MT) 6. mai 2019 som *monoterapi til behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC ved progresjon etter alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK tyrosinkinasehemmer (TKI), eller etter krizotinib og minst én annen ALK-TKI*. Lorviqua ble besluttet innført til bruk ved denne indikasjonen fra januar 2021 ([ID2018_092](#)).

Denne metodevurderingen angår indikasjonsutvidelsen av lorlatinib til *behandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC som ikke tidligere har fått behandling med en ALK-TKI*. Indikasjonsutvidelsen ble godkjent 27. januar 2022.

MTen til Lorviqua er fortsatt en betinget MT, som krever innsendelse av mer data på effekt av lorlatinib i senere behandlingslinjer.

Fra før er ALK-hemmerene alektinib, brigatinib, ceritinib og krizotinib besluttet innført som 1. linjebehandling ved ALK-positiv NSCLC. Alektinib og brigatinib er førstevalg, hvorav brigatinib er rangert først i LIS-anbud.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av lorlatinib til behandling av ALK-positiv NSCLC vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 ALK-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge etter brystkreft/prostatakreft, og er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Det ble i 2020 registrert 3331 nye tilfeller (1). Median alder ved diagnose er 72 år. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og antas å forklare 80 – 90 % av tilfellene. Eksposering for asbest samt radon fra berggrunnen er andre risikofaktorer (2).

Det finnes to hovedtyper lungekreft; småcellet og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), hvorav NSCLC utgjør 85 % av tilfellene. Adenokarsinom og plateepitelcellekarsinom er de vanligste undergruppene av NSCLC. En liten undergruppe av pasientene med adenokarsinom (2-5 %) får påvist ALK-translokasjon, noe som resulterer i et fusjonsprotein (som oftest EML4-ALK) som virker som et onkogen og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. ALK-translokasjon er vanligere hos ikke-røykere og yngre pasienter (2;3). Ifølge klinikere er median alder for pasienter som starter med ALK-rettet behandling 63 år (basert på data fra Reseptregisteret for 2016-2020).

Ifølge Kreftregisteret har 43 % av alle pasienter med NSCLC metastatisk sykdom (stadium IV) allerede ved diagnositidspunktet, hvor kurativ behandling vanligvis ikke er mulig. I perioden 2015-19 var 5-års relativ overlevelse for alle stadier 24,7 % for menn og 31,0 % for kvinner. Ved metastatisk sykdom (distal spredning) er 5-årsoverlevelsen 4,1 % for menn og 5,8 % for kvinner (4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I metodevurderingen av brigatinib fra 2020 til samme pasientgruppe ble det estimert et pasientgrunnlag på ca. 50 pasienter i første linje (5). Tall fra Reseptregisteret viser at 63 pasienter fikk utlevert alektinib i 2020 (3). Det er grunn til å tro at flertallet av disse er behandlet i 1. linje i henhold til gjeldende anbefalinger i 2020. Ifølge klinikere er en del av dem pasienter som får alektinib utover det første behandlingsåret, slik at antall nye pasienter årlig er lavere.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Pfizer dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere om relativ effekt og sikkerhet av lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurdering av alektinib til 1. linjebehandling av ALK+ NSCLC i 2018, basert på en median alder ved diagnose på 59 år, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs (6). Med en gjennomsnittsalder ved start med ALK-hemmer på 63 år, som anslås i denne metodevurderingen, blir prognosetapet litt lavere.

1.4 BEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT NSCLC HOS PASIENTER SOM IKKE TIDLIGERE ER BEHANDLET MED EN ALK-HEMMER

1.4.1 Behandling med lorlatinib

- Indikasjon
Monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC
 - som ikke tidligere har blitt behandlet med en ALK-hemmer
 - der sykdommen har progrediert etter
 - alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller
 - krizotinib og minst én annen ALK-TKI
- Virkningsmekanisme
Lorlatinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI), og virker som en selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1)-tyrosinkinase. Lorlatinib er en

3. generasjons ALK-hemmer, designet for å passere blod-hjernebarrieren i større grad enn tidlige ALK-hemmere med tanke på effekt ved hjernemetastaser. Lorlatinib viser også aktivitet ved de vanlige resistensmutasjonene inkludert G1202R, som er en vanlig resistensmutasjon ved behandling med andre generasjons ALK-hemmere (7).

- **Dosering**
Den anbefalte dosen er 100 mg lorlatinib tabletter én gang daglig. Det anbefales å fortsette behandlingen med lorlatinib så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, uten at det oppstår uakseptabel toksisitet. Doseavbrudd eller -reduksjon til først 75 mg og evt. deretter til 50 mg anbefales ved behov ved bivirkninger.
- **Bivirkninger**
De hyppigst rapporterte bivirkningene oppgitt i preparatomtalen er hyperkolesterolemi (81,1 %), hypertriglyseridemi (67,2 %), ødem (55,7 %), perifer nevropati (43,7 %), vektøkning (30,9 %), kognitive effekter (27,7 %), fatigue (27,3 %), artralgi (23,5 %), diaré (22,9 %) og stemningseffekter (21,0 %). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7,4 % av pasientene, hvorav de vanligste var kognitive effekter og pneumonitt. Dosereduksjoner på grunn av bivirkninger forekom hos 20,0 % av pasientene som fikk lorlatinib, oftest på grunn av ødem og perifer nevropati. Permanent avbrudd på grunn av bivirkninger forekom hos 3,2 %, oftest på grunn av perifer nevropati, pneumonitt og psykotiske effekter.

For mer informasjon se preparatomtalen til Lorviqua (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et nasjonalt handlingsprogram for lungekreft som sist ble oppdatert i desember 2021 (Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom) (2). Alle pasienter som skal behandles for NSCLC testes for ALK-translokasjon med IHC (immunhistokjemi) eller NGS (Next Generation Sequencing). Det er ikke behov for nye testmetoder for å identifisere pasienter som er aktuelle for lorlatinib. Ved påvist ALK-translokasjon anbefales tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-behandling med alektinib eller brigatinib i førstelinje. Disse oppfattes som likeverdige preparater ved bruk i 1. linje ifølge handlingsprogrammet. Av disse to er brigatinib førstevalg i LIS-anbudet, mens alektinib er andrevalg. Se Figur 1. Krizotinib og ceritinib er også tidligere innført til 1. linjebehandling, og brukes dersom brigatinib og alektinib ikke kan brukes. Ceritinib er rangert før krizotinib i anbudet.

ALK-reseptor tyrosinkinasehemmere:**Foretrukket behandling i 1.linje**

| Rangering | Anbefalt behandling | Legemiddelkostnad per måned | Dosering og admin.form |
|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|--|
| Førstevalg | Brigatinib (Alunbrig)* | | 90 mg 1 gang daglig de første 7 dagene, deretter 180 mg 1 gang daglig (p.o.) |
| Andrevalg | Alektinib (Alecenca)** | | 600 mg 2 ganger daglig (p.o.) |

* Er innført av Beslutningsforum for
 - behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.
 - førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
 ** Er innført av Beslutningsforum for førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

I valg mellom ceritinib og krizotinib:

| Rangering | Anbefalt behandling | Legemiddelkostnad per måned | Dosering og admin.form |
|-------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Førstevalg | Ceritinib (Zykadia)* | | 450 mg 1 gang daglig (p.o.) |
| Andrevalg | Krizotinib (Xalkori)** | | 250 mg 2 ganger daglig (p.o.) |

* Er innført av Beslutningsforum for førstelinjebehandling av voksne med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
 ** Er innført av Beslutningsforum for følgende indikasjoner:
 - Førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft.
 - Behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

ALK-behandling i andre – eller senere behandlingslinjer

| Rangering | Anbefalt behandling | Legemiddelkostnad per måned | Dosering og admin.form |
|---------------------|--------------------------------|-----------------------------|--|
| Ikke rangert | Brigatinib (Alunbrig)* | | 90 mg 1 gang daglig de første 7 dagene, deretter 180 mg 1 gang daglig (p.o.) |
| Ikke rangert | lorlatinib (Lorviqua)** | | 100 mg 1 ganger daglig (p.o.) |

* Er innført av Beslutningsforum for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.
 ** Er innført av Beslutningsforum til behandling av ALK-positiv avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer.

Figur 1 LIS anbefalinger for ALK-hemmere til behandling av avansert NSCLC (9)

1.4.3 Plassering av lorlatinib i behandlingstilbudet

Lorlatinib er en ALK-hemmer med godkjent indikasjon til førstelinjebehandling av avansert ALK+ NSCLC i likhet med ALK-hemmerene alektinib og brigatinib.

Pasientgruppen har generelt dårlig prognose og det er behov for ALK-hemmere med bedre effekt, spesielt på hjernemetastaser.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anser imidlertid at lorlatinib har en noe vanskeligere bivirkningsprofil enn brigatinib og alektinib på grunn av CNS-bivirkninger. Det er imidlertid en fordel å ha legemidler med ulik bivirkningsprofil tilgjengelig, og lorlatinib kan være et godt alternativ ved intoleranse for brigatinib og alektinib.

Lorlatinib er i dag innført til bruk i 2. linje og senere. Ifølge klinikere er lorlatinib fortsatt et nyttig legemiddel i 2. linje, da det er det eneste legemidlet som har godkjent indikasjon og viser effekt etter alektinib.

En evt. innføring i første linje vil medføre tilsvarende mindre bruk i senere linjer.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er alektinib og brigatinib.

1.4.5 Behandling med alektinib

- Indikasjon
 - monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk ALK-positiv, avansert NSCLC
 - monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib
- Virkningsmekanisme

Alektinib er en proteinkinasehemmer og er en svært selektiv og potent hemmer av ALK og RET tyrosinkinase
- Dosering

600 mg (4 kapsler a 150 mg) to ganger daglig, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene (rapportert hos $\geq 10\%$) i kliniske studier var anemi, synsforstyrrelser, bradykardi, forstoppelse, kvalme, diaré, oppkast, økt bilirubin, økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase, utslett, myalgi, økt kreatininfosfokinase i blod, ødem og vektøkning.

For mer informasjon se preparatomtalen til Alecensa (10).

1.4.6 Behandling med brigatinib

- Indikasjon
 - monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC som tidligere ikke er behandlet med en ALK-hemmer.
 - monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib.
- Virkningsmekanisme

Brigatinib er en tyrosinkinasehemmer rettet mot ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R).

- Dosering

Anbefalt startdose er 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig. Behandlingen skal fortsette så lenge det observeres en klinisk fordel med den.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ($\geq 25\%$) rapportert hos pasienter behandlet med alektinib med anbefalt doseregime var økt aspartataminotransferase, økt kreatininfosfokinase, hyperglykemi, økt lipase, hyperinsulinemi, diaré, økt alaninaminotransferase, økt amylase, anemi, kvalme, fatigue, hypofosfatemi, redusert lymfocytall, hoste, økt alkalisk fosfatase, utslett, økt aktivert partiell tromboplastintid, myalgi, hodepine, hypertensjon, redusert antall hvite blodceller, dyspné og oppkast. De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime, med unntak av hendelser relatert til neoplasme progresjon, var pneumoni, pneumonitt, dyspné og pyreksi.

For mer informasjon se preparatomtalen til Alunbrig (11).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Generell effekt og sikkerhet av lorlatinib ved bruk i 1. linjebehandling av ALK+ metastatisk NSCLC er dokumentert ved utstedelsen av indikasjonsutvidelsen, hvor studien CROWN utgjorde hoveddokumentasjonen. CROWN er sammen med en enarmet fase I/II-studie ([NCT01970865](#)) sendt inn som dokumentasjon for lorlatinib for denne metodevurderingen. CROWN er en fase III-studie hvor lorlatinib ble sammenlignet med krizotinib. Ved tidspunktet for studiestart var krizotinib relevant som kontrollarm. I henhold til dagens standardbehandling er det imidlertid alektinib og brigatinib som er komparatorer i denne metodevurderingen. Studiene ALEX og ALTA-1L er innsendt som dokumentasjon for henholdsvis alektinib og brigatinib. Også i begge disse studiene er kontrollarmen krizotinib.

Firma har gjennomført et systematisk litteratursøk (SLR). Søkestrategi, seleksjon av studier og resultater er dokumentert og gjort rede for. Litteratursøket er beskrevet i mer detalj og vurdert i Appendiks 1. Det foreligger ikke studier som sammenligner lorlatinib direkte med alektinib eller brigatinib. Firma vurderte derfor tilgjengelighet av dokumentasjonsgrunnlaget for indirekte sammenligninger. Det ble identifisert 10 relevante RCTer, og det er sendt inn en nettverksmetaanalyse (NMA). NMAen er utfyllende beskrevet i Appendiks 1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Tabell 1 viser oversikt over de mest relevante innsendte studiene som dokumenterer effekt av lorlatinib (CROWN), og komparatorene alektinib (ALEX) og brigatinib (ALTA-1L). Studiene inngår alle i den innsendte NMAen.

Tabell 1 Oversikt over relevante innsendte studier

| Studie | CROWN NCT03052608 (12) | ALEX NCT02075840 (13;14) | ALTA-1L NCT02737501 (15) |
|--------------|--|--|--|
| Design | Fase III, åpen, randomisert | Fase III, åpen, randomisert | Fase III, åpen, randomisert |
| Populasjon | Voksne pasienter med avansert eller metastatisk NSCLC ikke tidligere behandlet for metastatisk sykdom. Inkluderer pasienter med asymptomatisk eller ubehandlede hjernemetastaser. n = 291 | Voksne pasienter med avansert ALK+ NSCLC som tidligere ikke har mottatt behandling med ALK-hemmer n = 303 | Voksne pasienter med avansert ALK+ NSCLC som tidligere ikke har mottatt behandling med ALK-hemmer n = 275 |
| Intervensjon | Lorlatinib 100 mg (4 kapsler på 25 mg) 1 gang daglig n = 149 | Alektinib 300 mg 2 ganger daglig n = 152 | Brigatinib 180 mg 1 gang daglig (90 mg daglig den 1. uken) n = 137 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Komparator | Krizotinib 250 mg 2 ganger daglig n = 142 | Krizotinib 250 mg 2 ganger daglig n = 151 | Krizotinib 250 mg 2 ganger daglig n = 138 |
| Primære utfallsmål | PFS (BICR) | PFS (utprøvervurdert) Andel pasienter med PFS (utprøvervurdert) | PFS (BICR) |
| Utvalgte sekundære utfallsmål | OS PFS (utprøvervurdert) ORR (BICR) ORR (utprøvervurdert) Intrakraniell ORR (BICR) Sikkerhet | PFS (ICR) Andel pasienter med PFS (ICR) Andel pasienter med CNS-progresjon ORR DOR OS | ORR (BIRC) Intrakraniell ORR Intrakraniell PFS OS DOR Sikkerhet |
| Resultater (95 % KI i parenteser) | | | |
| PFS | Andel PFS etter 1 år: Lorlatinib: 78 % (70-84) Krizotinib: 39 % (30-48) HR 0,28 (0,19-0,41, p < 0,001) | Median PFS (38 mnd median oppfølgingstid): Alektinib: 34,8 mnd (17,7 - NE) Krizotinib: 10,9 mnd (9,1 - 12,9) HR 0,5 (0,36 – 0,7) | Sannsynlighet for progresjonsfri etter 2 år: Brigatinib: 48 % (39 - 57) Krizotinib: 26 % (18 - 35) HR 0,49 (0.35 - 0.68) |
| OS | Dødsrate ved datakutt: Lorlatinib: 15 % Krizotinib: 19 % HR 0,72 (0,41-1,25) | OS-sannsynlighet etter 5 år: Alektinib: 63 % (54-71) Krizotinib: 46 % (34-57) HR 0.69 (0.47, 1.02) | OS-sannsynlighet etter 2 år: 76% (67 - 82) 74% (65 - 80) HR 0.92 (0,57 - 1,47) |
| ORR | Lorlatinib: 76 % (68 - 83) Krizotinib: 58 % (49 - 66) OR 2,25 (1,35 – 3,89) | Ved median oppfølging 18 mnd: Alektinib: 83 % (76–89) Krizotinib: 76 % (68–82) p = 0,09 | Ved median oppfølging 25 mnd: Brigatinib: 74 % (66 % to 81 %) Krizotinib: 62 % (53 % to 70 %) OR 1,73 (1,04-2,88, p = 0,0342) |
| Intrakraniell ORR (hos pasienter med baseline hjernemetastaser) | Lorlatinib: 82 % (57 - 96) Krizotinib: 23 % (5 - 54) OR 16,83 (1,95 – 163,23) | Ved median oppfølging 18 mnd: Alektinib: 81 % (58–95) Krizotinib: 50 % (28–72) | Ved median oppfølging 25 mnd: Brigatinib: 78 % (52 - 94) Krizotinib: 26 % (10 - 48) OR 11,67 (2,15-63,27, p = 0,0014) |
| Vanligste bivirkninger (rapportert hos > 20%) | hyperkolesterolemi (70 %), hypertriglyseridemi (64 %), ødem (55 %), vektøkning (38 %), perifer nevropati (34 %), kognitive effekter (21 %) og diaré (21 %) | diaré (52 %), økt kreatinfosfokinase i blod (46 %), hoste (35 %), hypertensjon (32 %), kvalme (30%), økt AST (26 %), økt lipase (23 %), økt ALT (21 %), oppkast (21%) og dyspné (21%) | Forstoppelse (37 %), anemi (26 %), fatigue (22 %) og økt bilirubin i blod (28 %) |

BICR, blindet uavhengig vurderingskomité, ICR, uavhengig vurderingskomite, HR, hasard ratio, OR, odds ratio

Studier som pågår

Pfizer har ikke oppgitt ytterligere studier som er relevante for denne metodevurderingen.

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

Pfizer har gjennomført NMAer med de 10 identifiserte studiene fra litteratursøket. Studiene danner et nettverk med krizotinib som felles knutepunkt for alle intervensjonene unntatt ceritinib. Se nettverksdiagram i Figur 6. Input-data er basert på publiserte data identifisert via det opprinnelige litteratursøket, samt publiserte data for CROWN og eXalt3. Publiserte hasard ratioer (HR) ble brukt som inputdata i analysene av PFS og OS. Det ble gjort analyser med både RE (tilfeldig effekter)- og FE (fiksert effekt)-modeller og den best tilpassede modellen ble valgt basert på klinisk plausibilitet av estimert effekt, avviksinformasjonskriteriet (DIC) og restavvik. To *à priori*-fordelinger for standardavviket for variasjon mellom studiene ble brukt i RE-modellene (U [0, 3] og U [0, 5]). Bruk av HR i NMA forutsetter proporsjonal hasard, noe som bare er delvis validert i innsendt dokumentasjon. Forutsetningene anses imidlertid sannsynlige, og de innsendte analysene akseptable. Metodikk og forutsetninger for ITC er utfyllende beskrevet i Appendiks 1.

Tabell 2 oppsummerer analysene.

Tabell 2 Oppsummering av inkluderte studier, populasjon, metode og utførte analyser for NMAen

| Studier inkludert i NMAen | Studie | Armer | Antall pasienter |
|---------------------------|---|-------------------------------|------------------|
| | CROWN | Lorlatinib/krizotinib | 149/147 |
| | ALTA-1L | Brigatinib/krizotinib | 137/138 |
| | ALEX | Alektinib (600 mg)/krizotinib | 152/151 |
| | J-ALEX | Alektinib (300 mg)/krizotinib | 103/104 |
| | ALESIA | Alektinib (600 mg)/krizotinib | 125/62 |
| | eXalt3 | Ensartinib/krizotinib | 143/147 |
| | PROFILE 1014 | Krizotinib/kjemoterapi | 172/171 |
| | PROFILE 1029 | Krizotinib/kjemoterapi | 104/103 |
| | ASCEND-4 | Ceritinib/kjemoterapi | 189/187 |
| | ASCEND-8 | Ceritinib 450/600/700 mg | 73/51/74 |
| Pasientpopulasjon | Avansert eller metastatisk ALK-positiv NSCLC i 1. linje | | |
| Subgrupper | Behandlingsnaive Blandingspopulasjoner (100 % asiatiske studier ekskludert) Hjernemetastaser ved inklusjon | | |
| Metode | RE (tilfeldige effekter)-modell med U (0, 3) fordeling for standardavvik RE (tilfeldige effekter)-modell med U (0, 5) fordeling for standardavvik FE (fiksert effekt)-modell (valgt som basecase) | | |
| Kontinuerlige utfallsmål | PFS utprøvervurdert PFS sentralt vurdert PFS interkraniell* OS ITT-populasjon OS ITT-populasjon justert for behandlingsbytte (cross-over) | | |
| Binære utfallsmål | ORR (objektiv responsrate) Intrakraniell ORR Intrakraniell komplett respons Interkraniell progresjonsrespons Bivirkninger av grad 3 og 4 Bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd | | |

* Ikke tilgjengelig for CROWN-studien, tid til interkraniell progresjon brukt som proxy

Nettverket inkluderer en del komparatorer som ikke er direkte relevant for denne metodevurderingen, og det er studiene CROWN, ALTA-1L og ALEX, beskrevet i kapittel 2.1, som er mest relevant for metodevurderingen. Alektinib er studert i studiene J-ALEX og ALESIA i tillegg til ALEX. J-ALEX var en studie som kun gikk i Japan, hvor doseringen var 300 mg alektinib daglig istedenfor 600 mg, og ALESIA-studien gikk kun i Asia.

2.2.1 Resultater fra indirekte sammenligninger

Endepunkter som ble presentert fra NMAen var PFS, OS, ORR, intrakraniell ORR, intrakraniell komplett respons, intrakraniell progresjonsrespons, bivirkninger av grad 3 eller 4, behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger, som angitt i Tabell 2. Relativ effekt i forhold til metodevurderingens komparatorer, alektinib og brigatinib, vises her. Sammenligninger med de andre legemidlene i nettverket er vist i Appendiks 1.

PFS

ITT-populasjonen ble analysert med RE-modeller med to ulike antatte fordelinger, U (0, 3) og U (0, 5) samt FE-modell. FE-modellen ble vurdert som den beste tilpassede modellen. Tabell 3 viser resultater av FE-analysene for relativ effekt av lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib. Resultatene viser statistisk signifikant (95 % kredibilitetsintervallet krysser ikke 1) bedre effekt av lorlatinib enn for alektinib og brigatinib for PFS, enten det ble vurdert av en blindet komite (BICR) eller av utprøver (kolonne 1 og 2).

Tabell 3 HR (95 % kredibilitetsintervall) for sammenligning av lorlatinib med alektinib og brigatinib. Sammenligning av PFS og tilhørende subgruppeanalyser, analysert med FE-modell

| | PFS BICR | PFS Utprøvervurdert | PFS Behandlings- naive | PFS Uten 100 % asiatiske studier | PFS Pasienter med hjernemetastaser ved inklusjon | Tid til intrakraniell progresjon |
|-------------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|--|---|--|
| Alektinib | 0,61 (0,38 – 0,99) | 0,57 (0,36 – 0,90) | 0,61 (0,38 – 0,99) | 0,56 (0,34 - 0,93) | 0,76 (0,33 – 1,78) | 0,45 (0,16 – 1,27) |
| Brigatinib | 0,57 (0,34 – 0,95) | 0,48 (0,29 – 0,81) | 0,51 (0,28 – 0,94) | 0,57 (0,34 – 0,95) | 0,82 (0,31 – 2,12) | 0,23 (0,07 – 0,75) |

BICR, blinded independent central review, PFS, progression-free survival. Farge indikerer statistisk signifikans.

Subgruppeanalyser (Tabell 3, kolonne 4-6) gir tilsvarende resultater for henholdsvis behandlingsnaive, etter eksklusjon av studier med 100 % asiatiske studier og for pasienter med hjernemetastaser ved studieinkludering. Forskjellene var statistisk signifikante, bortsett fra for subgruppene med hjernemetastaser. Også for tid til intrakraniell progresjon viser lorlatinib best effekt, som er statistisk signifikant kun i forhold til brigatinib. Tid til intrakraniell progresjon ble brukt istedenfor intrakraniell PFS, som ikke var et endepunkt i CROWN, ALEX eller ALTA-1L.

Totaloverlevelse (OS)

Også for OS-analysene ble FE-modell vurdert som best tilpasset. Tabell 4 viser resultater for relativ effekt av lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib.

Tabell 4 HR (95 % kredibilitetsintervall) for sammenligning av lorlatinib med alektinib og brigatinib. Sammenligning av OS og tilhørende subgruppeanalyser analysert med FE-modell

| | OS | OS Justert for cross-over | OS Behandlingsnaive | OS Uten 100 % asiatiske studier | OS Pasienter med hjernemetastaser ved inklusjon |
|-------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--|
| Alektinib | 1,21 (0,63 – 2,35) | 1,21 (0,63 – 2,33) | 1,21 (0,63 – 2,34) | 1,04 (0,53 – 2,06) | 1,26 (0,42 – 3,72) |
| Brigatinib | 0,79 (0,38 – 1,63) | 0,83 (0,32 – 2,10) | ikke rapportert | 0,83 (0,33 – 2,11) | ikke rapportert |

OS, overall survival

Kredibilitetsintervallene er store og analysene viser ingen signifikante forskjeller, men numerisk kommer lorlatinib dårligere ut enn alektinib, og bedre enn brigatinib. Subgruppeanalysen som var justert for behandlingsbytte (cross-over) påvirker i liten grad sammenligningen med alektinib og brigatinib, da designet i studiene med disse (ALEX og ALTA-1L) ikke tillot behandlingsbytte. De resterende

subgruppeanalysene var justert for behandlingsbytte. Subgruppeanalyse av behandlingsnaive viste lignende resultat som for hele populasjonen for alektinib, men resultater sammenlignet med brigatinib her ikke er tilgjengelig fordi ALTA-1L-studien kun rapporterte resultater for ALK-naive pasienter, og dermed var ekskludert fra denne analysen. Få studier rapporterte OS-data for pasienter med hjernemetastaser. Nettverksanalysen for denne subgruppen inkluderte derfor kun 3 studier. Resultatet viser en numerisk fordel for alektinib.

Binære endepunkter

De binære endepunktene som er analysert er ORR (total responsrate), responsrate ved hjernemetastaser (intrakraniell total responsrate og intrakraniell komplett respons) samt bivirkninger (bivirkninger som førte til behandlingsavbrudd og bivirkninger av grad 3 og 4). Analysene her måtte baseres på få studier, og resultatene, som er vist i Tabell 5, viser få signifikante forskjeller (de fleste kredibilitetsintervallene krysser 1). Sammenlignet med alektinib og brigatinib viser lorlatinib numerisk bedre total responsrate (ORR). Når det gjelder intrakraniell ORR er lorlatinib numerisk bedre enn alektinib for komitevurdert intrakraniell ORR og intrakraniell komplett respons, men numerisk dårligere enn alektinib for intrakraniell progresjonsrespons. Sammenlignet med brigatinib er ORR bedre for lorlatinib, men dårligere for intrakraniell ORR og intrakraniell komplett respons.

Tabell 5 OR (95 % kredibilitetsintervall) for sammenligning av lorlatinib med alektinib og brigatinib. Sammenligning av binære endepunkter, analysert med FE-modell

| | ORR BICR | Intrakraniell ORR BICR | Intrakraniell komplett respons | Intrakraniell progresjons- respons | Bivirkninger som medførte seponering | Bivirkninger av grad 3 og 4 |
|-------------------|-----------------------|------------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Alektinib | 1,46 (0,69 – 3,12) | 1,45 (0,43 – 5,09) | 1,11 (0,28 – 4,58) | 0,25 (0,02 – 2,08) | 0,77 (0,27 – 2,18) | 3,32 (1,80 – 6,15) |
| Brigatinib | 1,43 (0,70 – 2,92) | 0,76 (0,18 – 3,29) | 0,58 (0,06 – 3,78) | ikke rapportert | 0,50 (0,15 – 1,64) | 1,67 (0,84 – 3,36) |

BICR, blinded independent central review, ORR, overall response rate. Farge indikerer statistisk signifikans.

Bivirkninger

Nettverksmetaanalysene av bivirkninger (Tabell 5, 2 siste kolonner) indikerer at lorlatinib gir flere bivirkninger av grad 3 og 4 enn alektinib og brigatinib (OR > 1), men tallene er statistisk signifikante kun for alektinib. Resultatene tyder imidlertid på en lavere risiko for seponering av behandling på grunn av bivirkninger, men disse estimatene er ikke statistisk signifikante.

2.3 NAIVE SAMMENLIGNINGER

2.3.1 Bivirkninger

For å belyse relative forskjeller i bivirkninger har Pfizer har også levert en tabell som oppsummerer bivirkninger lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib, basert på de mest relevante studiene.

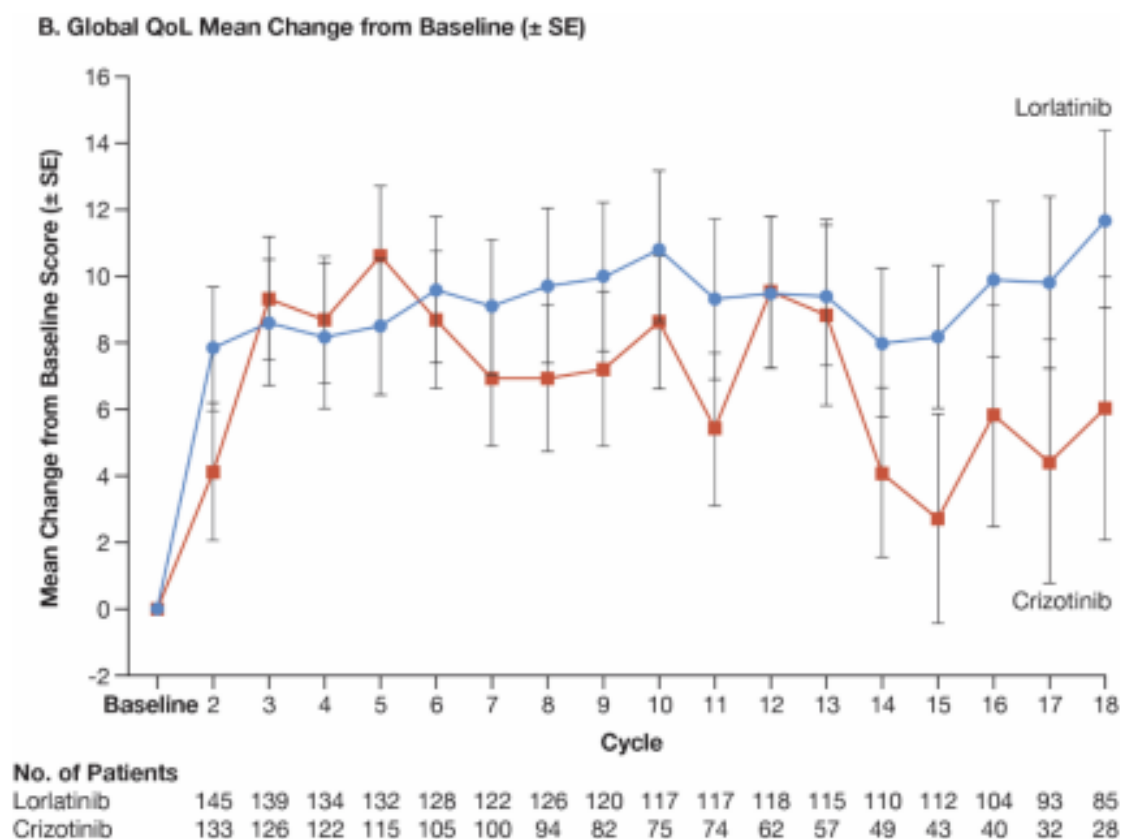
Tabell 6 Oppsummering av bivirkninger av lorlatinib, alektinib og brigatinib

| | Lorlatinib | Alektinib | Brigatinib |
|--|--|---|--|
| Kilde | Basert på 1. interim fra CROWN (12) | Basert på 2. interim fra ALEX (15) | Basert på finale PFS-resultater fra ALTA-1L (13) |
| Vanligste bivirkninger (rapportert hos > 20 %) | Hyperkolesterolemi (70 %) Hypertriglyseridemi (64 %) Ødem (55 %) Vektøkning (38 %) Perifer nevropati (34 %) Kognitive effekter (21 %) Diaré (21 %) | Diaré (52 %) Økt kreatinfosfokinase (46 %) Hoste (35 %) Hypertensjon (32 %) Kvalme (30 %) Økt ASAT (26 %) Økt lipase (23 %) Økt ALAT (21 %) Oppkast (21%) Dyspné (21%) | Forstoppelse (37 %) Anemi (26 %) Fatigue (22 %) Økt bilirubin i blod (28 %) |
| Bivirkninger av grad 3 eller 4 | Rapportert hos 72 %. De vanligste grad 3/4-bivirkningene var økte triglyseridnivåer (20 %) | Rapportert hos 73 %. De vanligste grad 3/4-bivirkningene var økt kreatinfosfokinase i blod (24 %) | Rapportert hos 52 %. De vanligste grad 3/4-bivirkningene var anemi (6 %) |
| Bivirkninger som medførte dosereduksjon | Rapportert hos 21 % | Rapportert hos 38 % | Rapportert hos 20 % |
| Bivirkninger som medførte seponering | Rapportert hos 7 % | Rapportert hos 13 % | Rapportert hos 15 % |

2.3.2 Livskvalitet

Helserelatert livskvalitet var ikke inkludert i NMAen, men Pfizer har presentert resultater fra studiene hvor lorlatinib, alektinib og brigatinib er sammenlignet med krizotinib, henholdsvis CROWN (lorlatinib), ALEX (alektinib) og ALTA-1L (brigatinib).

CROWN: I studien CROWN ble endring fra baseline i global QoL (quality-of-life score) målt. Dette viste en litt større gjennomsnittlig bedring for lorlatinib enn for krizotinib, men størrelsen på forskjellen var ikke definert som klinisk betydningsfull. Figur 2 viser endring i QoL utover i behandlingssyklusene.



Figur 2 Gjennomsnittlig endring i Global QoL fra baseline (figur S4b fra Shaw et al. 2020 (12))

ALEX: I studien ble sykdomsbyrde, tolerabilitet/bivirkninger og HRQoL (helselatert livskvalitet) målt. Resultatene viste klinisk betydningsfull bedring i lungkreftsymptomer for alektinib lenger tid enn for krizotinib. Klinisk betydningsfull bedring i global HRQoL varte også lenger for pasienter behandlet med alektinib, og pasientene opplevde bedre toleranse ovenfor alektinib (16).

ALTA-1L: I studien ble tid til forverring av global QoL målt. Median tid til forverring var 27 måneder for brigatinib og 8 måneder for krizotinib, som var definert som en forskjell av klinisk betydningsfull.

Dataene må tolkes med forsiktighet fordi alle de tre studiene er åpne studier. Resultatene viser at bedring i livskvalitet sammenlignet med krizotinib for både lorlatinib, alektinib og brigatinib, men er ikke egnet for å si noe om forskjellene dem imellom.

2.4 LEGEMIDDELVERKETS OPPSUMMERING OG VURDERING AV STUDIEDESIGN OG PICO

2.4.1 Studiedesign

Målet med den innsendte NMAen var å sammenligne lorlatinib med fem andre legemidler (krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib og ensartinib), ikke bare alektinib og brigatinib som er komparatorer i denne metodevurderingen. Dersom kun studier med relevante behandlingsalternativer var inkludert, kunne det gitt færre problemer med heterogenitet mellom studiene. Samtidig er et større nettverk generelt å foretrekke da resultatene er basert på evidens fra flere kilder, samt ressursbesparende når ulike komparatorer er aktuelt i ulike sammenhenger.

Studiedesign og grunnkarakteristika for studiene inkludert i nettverket er presentert i Tabell 10 og Tabell 11 i appendiks 1. Alle studiene er åpne, noe som vil introdusere mulighet for bias i pasient- og utprøvervurderte utfallsmål. PFS vurdert av en blindet uavhengig komité (BIRC) vil derfor vektlegges framfor utprøvervurdert PFS.

Det er noen forskjeller i studiedesign og grunnkarakteristika mellom de ulike studiene i nettverket, som kan ha betydning for resultatene.

- Median oppfølgingstid varierer mye mellom studiene, som medfører stor variasjon i konfidensintervall og standardfeil i effektestimaterne. Oppfølgingstiden for data fra CROWN, ALEX og ALTA-1L som er publisert er henholdsvis 80, 164 og 48 uker for intervensjonslegemidlet. Det er heller ikke helt klart fra innsendt dokumentasjon hvilken oppfølgingstid som er brukt for de ulike analysene.
- Fire av studiene, inkludert ALTA-1L (brigatinib-studien), tillot behandlingsbytte (cross-over), som kan medføre at effekter i kontrollarmen overestimeres. For overlevelsedataene er dette belyst i en sensitivitetsanalyse hvor det ble justert for behandlingsbytte, og justerte data er brukt i de videre analysene. Sensitivitetsanalysen (se kapittel 2.2) tyder på at behandlingsbytte ikke påvirker overlevelsedataene i betydelig grad.

Legemiddelverket vurderer at det er lite sannsynlig at faktorene over endrer resultatene i noen betydelig grad, og at nettverksmetaanalysen fortsatt er hensiktsmessig, men at forskjellene medfører en generell usikkerhet i resultatene.

2.4.2 Populasjon

Metodevurderingen gjelder pasienter med ALK+ avansert NSCLC som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer, i tråd med godkjent indikasjon for alektinib. Dette inkluderer også pasienter som tidligere har fått kjemoterapi. ALK-hemmer er imidlertid førstevalg som behandling, og gis til tilnærmet alle norske

pasienter i 1. linje i avansert setting. Det er derfor 1. linjebehandling som er den relevante populasjonen for metodevurderingen.

Pasientkarakteristika i studien CROWN

Tabell 7 viser pasientkarakteristika for de inkluderte pasientene i hovedstudien av lorlatinib i 1. linje, CROWN. De var i median 61 år i lorlatinib-armen og 56 år i crizotinib-armen, og besto av en liten overvekt av kvinner i forhold til menn. Ca. 40 % var asiater og 50 % av hvit avstamming. ECOG-status var omtrent likt fordelt mellom 0 og 1, og bare 2 % hadde ECOG-status 2. Rundt 7 % hadde mottatt tidligere legemiddelbehandling mot kreft. 26 % hadde hjernemetastaser ved studieinkludering.

Tabell 7 Pasientkarakteristika i CROWN-studien (tabell 1 fra Shaw et al. 2020 (12))

| Table 1. Baseline Patient Characteristics in the Intention-to-Treat Population.* | | |
|--|--------------------|--------------------|
| Characteristic | Lorlatinib (N=149) | Crizotinib (N=147) |
| Age — yr | | |
| Mean | 59.1±13.1 | 55.6±13.5 |
| Median | 61 | 56 |
| Interquartile range | 51–69 | 45–66 |
| Sex — no. (%) | | |
| Female | 84 (56) | 91 (62) |
| Male | 65 (44) | 56 (38) |
| Race or ethnic group — no. (%)† | | |
| White | 72 (48) | 72 (49) |
| Asian | 65 (44) | 65 (44) |
| Black | 0 | 1 (1) |
| Missing | 12 (8) | 9 (6) |
| ECOG performance-status score — no. (%)‡ | | |
| 0 | 67 (45) | 57 (39) |
| 1 | 79 (53) | 81 (55) |
| 2 | 3 (2) | 9 (6) |
| Smoking status — no. (%)§ | | |
| Never smoked | 81 (54) | 94 (64) |
| Previous smoker | 55 (37) | 43 (29) |
| Current smoker | 13 (9) | 9 (6) |
| Current stage of disease — no. (%) | | |
| IIIA | 1 (1) | 0 |
| IIIB | 12 (8) | 8 (5) |
| IV | 135 (91) | 139 (95) |
| Other¶ | 1 (1) | 0 |
| Histologic type — no. (%) | | |
| Adenocarcinoma | 140 (94) | 140 (95) |
| Adenosquamous carcinoma | 6 (4) | 5 (3) |
| Large-cell carcinoma | 0 | 1 (1) |
| Squamous-cell carcinoma | 3 (2) | 1 (1) |
| Use of previous anticancer drug therapy — no. (%) | | |
| Previous brain radiotherapy — no. (%) | 9 (6) | 10 (7) |
| Brain metastases at baseline — no. (%) | 38 (26) | 40 (27) |

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race or ethnic group was reported by the investigator.

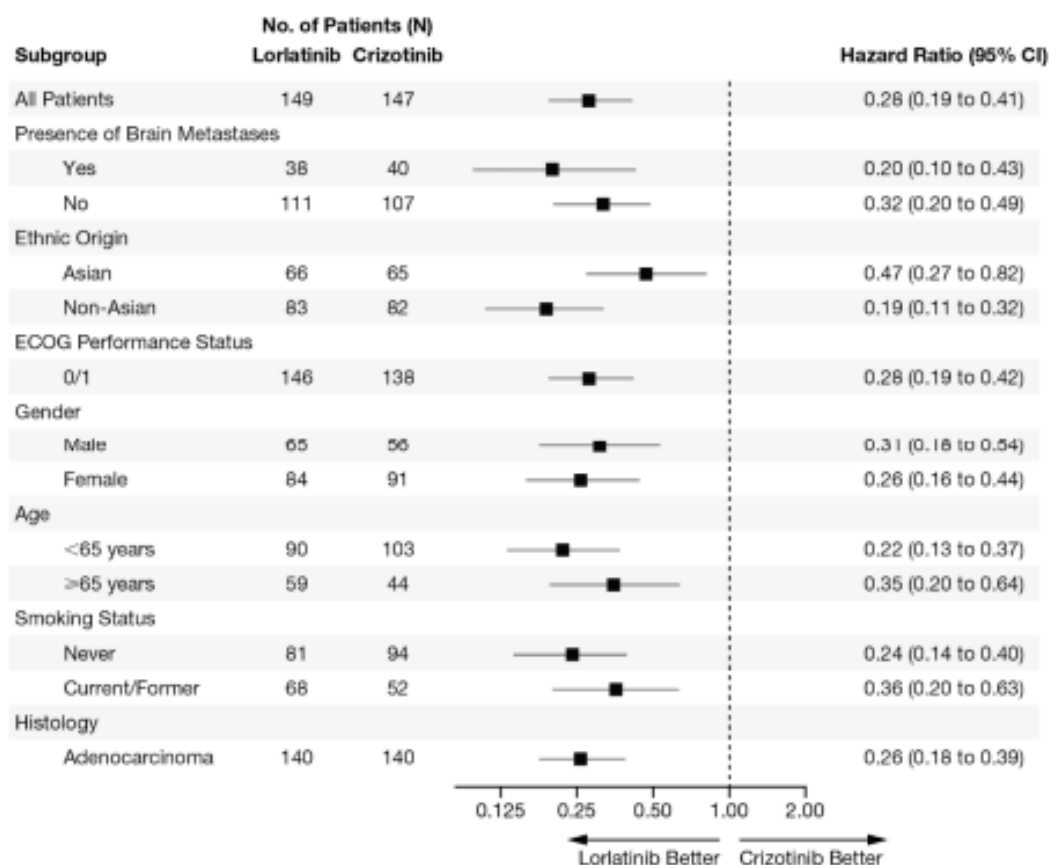
‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Smoking status was not reported for one patient in the crizotinib group.

¶ The disease stage in one patient who had locally advanced disease at trial entry was defined according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), version 8.0, instead of AJCC, version 7.0, as required by the protocol. This stage was therefore classified as "other."

|| According to the protocol, previous adjuvant or neoadjuvant anticancer therapy was allowed if it had been completed more than 12 months before randomization. One patient who had received previous chemotherapy for metastatic disease was reported as having a protocol violation.

Figur 3 viser resultater fra forhåndsdefinerte subgruppeanalyser fra CROWN-studien, som undersøker mulige effektforskjeller av ulikheter i pasientkarakteristika.



Figur 3 Resultater fra subgruppeanalyse. Forest plot av PFS (BIRC-vurdert) (Figur S1 fra Shaw et al, 2020 (12))

Pasientkarakteristika for de ulike studiene som inngår i NMAen

Pasientkarakteristika for pasientpopulasjonene for de ulike studiene som inngår i nettverksanalysene er sammenstilt i Tabell 11 i appendiks 1. Under er de viktigste identifiserte forskjellene listet opp, og forskjellene for de fleste relevante studiene for metodevurderingen, CROWN (lorlatinib), ALEX (alektinib) og ALTA-1L (brigatinib), kort beskrevet:

- Andel pasienter som har fått tidligere behandling med kjemoterapi (varierte fra 0 – 36 % i nettverket)
Andelen var 26 % i ALTA-1L, hvor dette var tillatt, i motsetning til nesten ingen pasienter i CROWN og ALEX.
- Andel pasienter med hjernemetastaser ved studieinkludering (varierte fra 14 - 42 % i nettverket)
Andelen var litt høyere i ALEX (ca. 40 %) enn i CROWN og ALTA-1L (ca. 30 %).

- Andel asiatisk populasjon (3 av studiene inkluderte kun asiatiske pasienter, mens i de resterende studiene er andelen ganske lik)
Tilsvarende i CROWN, ALEX og ALTA-1L (i overkant av 40 %)
- Alder
Pasientene i ALEX var ca. 3 år yngre enn i CROWN og ALTA-1L.
- Kjønnsfordeling
Det var litt flere kvinner (litt over 60 %) i CROWN og ALEX, enn i ALTA-1L (45 %).
- Røykere
Røykestatus var tilnærmet lik mellom CROWN, ALEX og ALTA-1L.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientkarakteristika i studien CROWN sammenlignet med pasienter i norsk klinisk praksis

Sett i forhold til studien CROWN er pasienter i norsk klinisk praksis marginalt eldre; 63 år mot 56 og 61 år for hhv lorlatinib- og krizotinib-armen i studien. Studiepasientene inkluderte høyere andel asiater enn blant norske pasienter (40 %), og var også litt friskere (høyere ECOG-status). Kun 2 % av studiepasientene har ECOG-status 2, og resten har status 0 eller 1, mens blant de norske pasientene er det en noe større andel som har ECOG-status 2, ifølge klinikere. Andel pasienter med hjernemetastaser og andel kvinner var tilsvarende som for norsk populasjon ifølge klinikere.

Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser fra CROWN-studien (se Figur 3) kunne tyde på at yngre pasienter (< 65 år) har noe bedre effekt enn eldre pasienter (> 65 år), og at asiatiske pasienter har noe dårligere effekt enn ikke-asiater. Effekt for ECOG-status 2 kunne ikke belyses i subgruppeanalysene på grunn av for lavt antall pasienter med ECOG-status 2 i studien. En subgruppeanalyse av ECOG-status 0 versus 1, etterspurt av EMA i forbindelse med indikasjonsutvidelsen, viste ikke betydelige effektforskjeller (HR 0,21 for PS 0 og HR 0,35 for PS 1) (7). Lavere ECOG i studien kan muligens overestimere effekt sett i sammenligning med norsk populasjon ifølge klinikere. Ved de indirekte sammenligningene vil dette ha liten betydning da ECOG-fordelingen er tilsvarende for de ulike studiene i NMAen.

Ifølge subgruppeanalysene er det andel asiater som var den viktigste effekt drivende faktoren, og dette er også en av karakteristikaene som er mest forskjellig mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon. Studien viste dårligere effekt hos asiater, og underestimerer muligens effekten av lorlatinib sammenlignet med norsk populasjon. De resterende faktorene over har trolig liten påvirkning på resultatene, og Legemiddelverket anser at pasientpopulasjonen i CROWN er representativ for norske pasienter.

Betydning av ulike pasientkarakteristika for de ulike studiene som inngår i NMAen

Forskjellene i pasientkarakteristika mellom de 10 studiene i nettverket som kan påvirke resultatene er diskutert i appendiks 1.

CROWN og ALEX inkluderte kun behandlingsnaive pasienter, mens tidligere behandling med kjemoterapi var tillatt i ALTA-1L, og om lag 25 % hadde fått kjemoterapi. Dermed kan det tenkes at pasientpopulasjonen i ALTA-1L kan ha mer alvorlig og langt kommet sykdom, som kan underestimere effekten av brigatinib. Subgruppeanalyser av PFS hos behandlingsnaive pasienter tyder på at dette ikke hadde stor betydning for effekt (se kapittel 2.2).

Forskjeller i andel pasienter med hjernemetastaser kan tenkes å ha betydning basert på at nye generasjons ALK-hemmere (inkludert alektinib, brigatinib og lorlatinib) har vist bedre effekt på hjernemetastaser enn krizotinib. Høyere andel pasienter med hjernemetastaser i ALEX-studien vil dermed kunne gi bedre relativ effekt i forhold til krizotinib. De utførte subgruppeanalysene av pasienter med hjernemetastaser viser lignende resultater som hele populasjonen, men er basert på få pasienter og gir ikke signifikante resultater. Det er derfor ikke mulig å utelukke at det påvirker effekt til en viss grad. Forskjellen i andel pasienter med hjernemetastaser er ikke stor (hhv 30 og 40 %), og forskjellene antas å ikke ha stor påvirkning på analysene.

I forbindelse med tidligere metodevurderinger av alektinib (6) og brigatinib (5) ble også denne forskjellen trukket fram som en mulig faktor som påvirker sammenlignbarhet av ALEX og ALTA-1L. Det ble ellers vurdert at studiepopulasjonene i studiene ALEX og ALTA-1L i stor grad reflekterer pasientene i norsk klinisk praksis.

Subgruppeanalyser fra CROWN-studien viste bedre effekt av lorlatinib hos ikke-asiater (se Figur 3). Andel asiater varierte mellom studiene i NMAen, men var tilsvarende i CROWN, ALEX og ALTA-1L. Betydningen av forskjellene i andel asiater er belyst i sensitivitetsanalyser der studier med ren asiatisk populasjon ble ekskludert, og så ikke ut til å endre resultater for sammenligning mot alektinib eller brigatinib.

Det er også mulig at forskjellene i alder og kjønn kan påvirke effekt. Subgruppeanalyser i CROWN indikerte noe bedre effekt av lorlatinib hos yngre pasienter, og mulig marginalt bedre effekt hos kvinner. Hvis dette også gjelder alektinib og brigatinib, vil det kunne gå i favør av alektinib, da ALEX studien hadde litt yngre pasienter enn CROWN og ALTA-1L og flere kvinner enn i ALTA-1L. Det er uansett lite trolig at disse faktorene gir stor effekt og forskjellene mellom studiene er her ikke store.

Hvis man ser samlet på forskjeller i studiedesign og populasjon mellom CROWN, ALEX og ALTA-1L er det flest faktorer som kan tenkes å gå i favør for alektinib (hjernemetastaser og alder) og flest som kan tenkes å gå i disfavør for brigatinib (cross-overdesign og tidligere behandling med kjemoterapi). Legemiddelverket vurderer imidlertid at de viktigste ubalanserte faktorene er tatt hensyn til i sensitivitetsanalyser, og aksepterer Pfizer sin vurdering av ulikheter i pasientkarakteristika mellom studiene.

2.4.3 Intervensjon

Det antas at pasientene vil behandles med lorlatinib i henhold til preparatomtalen; 100 mg lorlatinib tabletter én gang daglig, med eventuelle doseopphold og dosereduksjoner (25 mg av gangen) i henhold til bivirkninger som angitt i preparatomtalen. Lorlatinib skal seponeres permanent dersom 50 mg én gang daglig ikke tolereres. Det anbefales å fortsette behandlingen med lorlatinib så lenge pasienten har klinisk nytte, uten at det oppstår uakseptabel toksisitet.

I CROWN-studien fikk pasientene 100 mg lorlatinib én gang daglig (4 tabletter på 25 mg), i tråd med forventet klinisk praksis.

2.4.4 Komparator

Det antas at pasientene behandles med alektinib og brigatinib i henhold til preparatomtale. Anbefalt dosering av alektinib er 600 mg (4 kapsler a 150 mg) to ganger daglig, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. For brigatinib er anbefalt startdose 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig. Behandlingen skal fortsette så lenge det observeres en klinisk fordel med den. Dette er også anbefalte doseringer ifølge handlingsprogrammet.

Doseringen av alektinib og brigatinib i henholdsvis ALEX- og ALTA1-studiene som er sendt inn som klinisk dokumentasjon for komparatorene stemmer overens med antatt dosering i norsk klinisk praksis.

Dataene som ligger til grunn for komparatorbehandlingen er de samme som ble validert av Legemiddelverket og kliniske eksperter i metodevurdering av alektinib og brigatinib til denne pasientpopulasjonen i henholdsvis 2018 (6) og 2020 (5). Legemiddelverket legger til grunn at behandlingen med alektinib i ALEX-studien og brigatinib i ALTA-1L reflekterer dagens bruk i norsk klinisk praksis, og dermed er relevant for metodevurderingen.

2.4.5 Utfallsmål

Effekt

Det er flere faktorer som bidrar til usikkerhet i analysene, og resultatene må generelt tolkes med forsiktighet. Nettverket er relativt lite, og ulike utfallsmål gjør at flere studier måtte utelates for noen av analysene. Ulik oppfølgingstid og umodne data bidrar til generell usikkerhet av resultatene. Det er identifisert ulikheter i pasientkarakteristika som kan påvirke effekten, slik som tidligere behandling med kjemoterapi, andel asiatiske pasienter, andel pasienter med hjernemetastaser, alder og kjønn. Dette bidrar til usikkerhet, og en systematisk vurdering av skjevheter mellom studiene mangler. Ufra subgruppeanalyser og generelle vurderinger er det imidlertid ikke trolig at noen av forskjellene har stor betydning for effekten.

Oppsummering av effektresultatene fra nettverksmetaanalysene:

- Lorlatinib ser ut til å gi lenger PFS enn alektinib og brigatinib. Lorlatinib så også ut til å gi lengst tid til progresjon av hjernemetastaser, som ble analysert istedenfor intrakraniell PFS, men resultatene var statistisk signifikante kun i forhold til brigatinib. Også hos pasienter med hjernemetastaser ved inklusjon ga lorlatinib lengre PFS (ikke statistisk signifikant). Denne subgruppeanalysen var imidlertid inkludert for å undersøke konsistens i effekt. Det foreligger ikke annen informasjon om denne populasjonen og analysen er ikke egnet for å si noe om effekten for gruppen.
- For OS kommer lorlatinib dårligere ut enn alektinib og bedre enn brigatinib, men på bakgrunn av umodne data er det ikke mulig å gjøre meningsfulle analyser av OS.
- Lorlatinib kom bedre ut enn alektinib og brigatinib for total responsrate (ORR), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. For intrakraniell ORR og intrakraniell komplett respons kom lorlatinib bedre ut enn alektinib, men dårligere enn brigatinib, men disse forskjellene var heller ikke statistisk signifikante.

Totalt sett gir ikke analysene grunnlag for konklusjoner utover at lorlatinib ikke har dårligere effekt enn alektinib og brigatinib i å bremse sykdomsprogresjon. Lorlatinib kan ha bedre effekt på enkelte endepunkter. Det er ikke mulig å trekke konklusjoner om effekt på OS eller i subgrupper av pasienter slik som pasienter med hjernemetastaser.

Bivirkninger

Nettverksmetaanalysene indikerte at lorlatinib gir noe flere bivirkninger av grad 3 og 4, men i mindre grad bivirkninger som medførte behandlingsavbrudd, uten statistisk signifikante resultater.

Totalfrekvens av bivirkninger alene gir imidlertid ikke en fullstendig beskrivelse av bivirkningsprofilen. Den høye frekvensen av hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi av grad 3/4 vil for eksempel bidra mye til denne forskjellen, men er bivirkninger som vanligvis kan håndteres ved hjelp av legemidler (7). En indirekte sammenligning av spesifikke bivirkninger inkludert i NMAene kunne vært nyttig for metodevurderingen, men er ikke inkludert i innsendt NMA fra Pfizer.

En naiv sammenligning av de vanligst forekommende bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad, utfra den oppsummerende tabellen innsendt av Pfizer (Tabell 6), kan tyde på relativt lite gastrointestinale bivirkninger av lorlatinib. For lorlatinib er det rapportert om mindre diaré og kvalme enn for alektinib, og mindre forstoppelse enn for brigatinib. De hyppigst rapporterte bivirkningene av lorlatinib; hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, ødem, vektøkning, perifer nevropati og kognitive effekter er ikke vanlige bivirkninger av alektinib eller brigatinib.

I forbindelse med vurdering av indikasjonsutvidelsen konkluderte EMA med at sikkerhetsprofilen til lorlatinib ved bruk i 1. linje totalt sett var akseptabel, da de fleste bivirkningene er håndterbare. Bivirkninger identifisert å være av spesiell interesse (AESI, adverse events of special interest) i forbindelse med legemiddelutvikling av lorlatinib var hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, ødem, vektøkning og

CNS-relaterte effekter. CNS-relaterte effekter inkluderte redusert hukommelse (11 %), andre kognitive effekter (11 %), humørsvingninger (10 %), angst (6 %), taleforstyrrelser (5 %) og psykotiske effekter (3 %). Perifer nevropati ble rapportert hos 34 %, men sjelden av grad ≥ 3 . Det ble identifisert to nye bivirkninger i forbindelse med studiene av 1. linjeindikasjonen i forhold til tidligere godkjent indikasjon; hypertensjon og hyperglykemi. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 7,4 % av pasientene, hvorav kognitive effekter og pneumonitt var de vanligste. (7)

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen anser bivirkningsprofilen til lorlatinib som noe mer ugunstig enn for brigatinib og alektinib på grunn av økt andel CNS-bivirkninger som kan være vanskelige å håndtere.

Livskvalitet

Livskvalitetsdata er dessverre heller ikke belyst via NMAer, men oppsummert for de tre studiene med lorlatinib, brigatinib og alektinib. De innsendte studiene viser bedring i livskvalitet for både lorlatinib, alektinib og brigatinib, men det foreligger ikke dokumentasjon som er egnet til å si noe om forskjellene.

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har gjennomført en *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av lorlatinib sammenlignet med alektinib og brigatinib i henhold til bestilling «ID2021_066 Lorlatinib (Lorviqua) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Effekt av lorlatinib i 1. linje er dokumentert ved studien CROWN, hvor lorlatinib er sammenlignet med krizotinib. Relativ effekt i forhold til komparatorene i denne metodevurderingen, alektinib og brigatinib, er basert på en nettverksanalyse, som igjen er basert på ulike behandlinger av ALK+ NSCLC i 1. linje.

Nettverksanalysene er basert på relativt få studier, og det er noen ulikheter i studiedesign som bidrar til generell usikkerhet i analysene, slik som ulik oppfølgingstid og cross-over i noen studier. Det er videre identifisert noen ulikheter i studiepopulasjonene som kan tenkes å være effekt drivende, slik som tidligere kjemoterapi, hjernemetastaser ved inklusjon og andel asiatiske pasienter. Pfizer har gjort en klinisk/biologisk vurdering av ulikheter mellom studiene som kan påvirke resultatene av nettverksmetaanalysen, men har ikke gjort en systematisk gjennomgang for å teste om de påpekte variasjonene i grunnlinjekarakteristika er ubalanserte og/eller effektmodifiserende. For de tre studiene av størst interesse for norsk klinisk praksis (CROWN, ALEX, ALTA-1L) er forskjellene mellom studiene mindre enn forskjellene mellom armene i hver studie, med unntak av kjønnsfordelingen. Sensitivitetsanalysene som er gjort tyder ikke på at de identifiserte ulikhetene har stor betydning for resultatene. Forskjell i kjønnsbalanse og alder antas heller ikke å påvirke resultatene i betydelig grad, og analysene anses hensiktsmessige.

På grunn av de generelle usikkerhetene og de store konfidensintervallene er det imidlertid begrenset med konklusjoner som kan trekkes på bakgrunn av resultatene utover at lorlatinib ikke er dårligere enn brigatinib og alektinib i å bremse sykdomsprogresjon. Resultatene tyder på at lorlatinib kan gi noe lengre PSF sammenlignet med alektinib og brigatinib. Lorlatinib kom også bedre ut for ORR, men dette var ikke statistisk signifikant. OS-dataene er for umodne til å gi meningsfulle resultater.

Effekt ved hjernemetastaser er av særlig interesse ved sammenligning av ALK-hemmere. Pasienter med ALK-positiv NSCLC utvikler oftere hjernemetastaser, og hjernemetastaser er særlig viktig å forhindre da det påvirker prognose, funksjonsnivå og livskvalitet negativt, ifølge klinikerinnspill. Lorlatinib er en såkalt tredjegerasjons ALK-hemmer, som har god blod-hjerne penetrans sammenlignet med de tidligste ALK-hemmerene, og har i likhet med 2. generasjons ALK-hemmere slik som alektinib og brigatinib bedre effekt på hjernemetastaser. Det er imidlertid ikke mulig å trekke konklusjoner i forhold til relativ effekt på hjernemetastaser basert på dokumentasjon og analyser for denne metodevurderingen. Ifølge analysene så lorlatinib ut til å kunne gi lengre tid til intrakraniell progresjon enn brigatinib og alektinib (statistisk signifikant for brigatinib). For intrakraniell total responsrate og intrakraniell komplett respons derimot

kom lorlatinib dårligere ut enn brigatinib (ikke statistisk signifikant). Det kan tenkes at lorlatinib har en mulig fordel på hjernemetastaser, men dette er svært usikkert ut ifra forelagt dokumentasjon og analyser.

I motsetning til brigatinib og alektinib viser lorlatinib også aktivitet ved punktmutasjonen G1202R, som er en vanlig resistensmutasjon ved behandling med andregenerasjons ALK-hemmere. Ifølge klinikere er det grunn til å også bruke lorlatinib i 2. linje, da det er det eneste legemidlet som har vist effekt og har godkjent indikasjon etter alektinib.

Analysene viste at lorlatinib gir flere bivirkninger av grad 3 og 4 enn alektinib (statistisk signifikant) og brigatinib (kun numerisk). Lorlatinib så imidlertid ut til å medføre behandlingsavbrudd på grunn av bivirkninger sjeldnere enn alektinib og brigatinib. EMA vurderte sikkerhetsprofilen til lorlatinib ved 1. linjebehandling generelt som akseptabel, med bivirkninger som stort sett er håndterbare. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen anser imidlertid at bivirkningsprofilen til lorlatinib er noe mer ugunstig på grunn av økt andel CNS-bivirkninger som kan være vanskelige å håndtere. Ifølge klinikere er det imidlertid nyttig å ha legemidler med ulik bivirkningsprofil tilgjengelig å velge mellom da ulike pasienter kan ha ulik toleranseprofil.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at lorlatinib har ikke dårligere effekt på sykdomsprogresjon enn brigatinib og alektinib, men muligens en mindre gunstig bivirkningsprofil.

Ytterligere informasjon knyttet til anbud/kostnader vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Statens legemiddelverk, 21-04-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ane Funderud
Tove Ragna Reksten
saksutredere

4 REFERANSER

1. Kreftregisteret. Temasider - Lungekreft. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2021. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_attachment/inline/f06d10a9-1ca8-441c-bca0-cd419794def7:b0999be9a91b6b4f19b747b107c061f6502821d4/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20lungekreft%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf
3. UpToDate. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/anaplastic-lymphoma-kinase-alk-fusion-oncogene-positive-non-small-cell-lung-cancer?source=related_link
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2020/>
5. Statens legemiddelverk. Metodevurderingsrapport. Brigatinib til 1. linjebehandling av ALK+ NSCLC. 2020. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Alunbrig_ALKpos%20NSCLC-1.linje_2020.pdf
6. Statens legemiddelverk. Metodevurderingsrapport. Alektinib til 1. linjebehandling av ALK+ NSCLC. 2018. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Alecensa_ALK-pos%20NSCLC_2018.pdf
7. Agency EM. EPAR (European Public Assessment Report) Lorviqua. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Lorviqua. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_no.pdf
9. Sykehusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Alecensa. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_no.pdf
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Alunbrig. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_no.pdf
12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383(21):2018-29.

13. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056-64.
14. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3592-603.
16. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;138:79-87.
17. NICE. Methods for the development of NICE public health guidance. Appendic F Quality appraisal check list - quantative intervention studies. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/process/pmg4/chapter/appendix-f-quality-appraisal-checklist-quantitative-intervention-studies>
18. Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25.
19. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(5):469-80.
20. Pinto JA, Vallejos CS, Raez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS, et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* 2018;3(3):e000344.
21. J VVGaK. gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. . 2016. Tilgjengelig fra: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fcran.r-project.org%2Fweb%2Fpackages%2Fgemtc%2Fgemtc.pdf&clen=208208&chunk=true
22. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:61.
23. Submissions NM-AitPoN-pARoN, red. Le Moin JG HE, Abeyasinghe S 2018. Tilgjengelig fra: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.rtihs.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F29421%2520LeMoine%25202018%2520Network%2520meta-analysis%2520in%2520the%2520presence%2520of%2520non-proportionality%2520a%2520review%2520of%2520NICE%2520submissions.pdf&clen=89037&chunk=true

APPENDIKS 1

Systematisk litteratursøk

Formål og strategi

Pfizer har gjennomført et systematisk litteratursøk og gjennomgang av klinisk dokumentasjon for tilgjengelige behandlingsalternativ for behandling av avansert eller metastatisk ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft i førstelinje. Søket ble gjennomført 31. oktober 2019 og oppdatert 22.april 2021. Denne rapporten bygger i all hovedsak på den første rapporten siden de indirekte sammenligningene er gjort med data ekstrahert i forbindelse med det første litteratursøket, men er supplert med noe metode og funn fra den andre rapporten.

Søkene var ikke tidsavgrenset og bygde på samme søkestrategi som Pfizer brukte i forbindelse med et tilsvarende søk for andrelinjebehandling. Følgende elektroniske databaser ble søkt i:

- MEDLINE og Embase (Embase.com)
- MEDLINE In-Process (Pubmed.com)
- The Cochrane Library, inkludert:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Referanselister litteraturgjennomganger og metaanalyser ble søkt gjennom manuelt.

Videre ble det søkt i publikasjoner fra de følgende konferansene, begrenset til årene 2018 og 2019:

- International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC): <https://www.iaslc.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>
- European Cancer Organisation (ECCO): <http://www.ecco-org.eu/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <http://www.esmo.org/>
- European Lung Cancer Congress (ELCC): <http://www.esmo.org/>
- Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP): <https://www.amcp.org/>
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR): <https://www.ispor.org/>

Søkestrategi og -streng er dokumentert og grundig beskrevet separat for de tre databasesøkene og samlet for konferansesøkene. Det var ingen begrensninger på språk i søket, men ikke-engelske publikasjoner skulle bare inkluderes om det ikke ble identifisert nok evidens fra engelske publikasjoner. Inklusjons- og eksklusjonskriterier i det altomfattende søket er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for litteratursøket

| Criteria | Inclusion criteria | Exclusion criteria |
|-----------------------------|---|--|
| Population | <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients • Advanced/metastatic ALK+ NSCLC • Treatment naïve (first-line setting) | <ul style="list-style-type: none"> • Paediatric patients • Disease other than advanced/metastatic ALK+ NSCLC • Treatment resistant/failed/second- line or later setting NSCLC |
| Study design | <ul style="list-style-type: none"> • RCTs irrespective of blinding status • Non-RCTs • Single-arm studies • Cohort studies (both prospective and retrospective) • Long-term follow-up studies • Systematic reviews and meta-analyses of RCTs^a/non-RCTs^a | <ul style="list-style-type: none"> • Preclinical studies • Comments, letters, editorials • Case reports, case series • Non-systematic review |
| Interventions | <p>The following therapies either alone or in combination with any other treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lorlatinib/PF-06463922 – Crizotinib/PF-02341066 – Ceritinib/LDK 378 – Alectinib – Brigatinib/AP26113 – Ensartinib/X-396 – Belizatinib/TSR-011 – ASP3026 – X-376 – CEP-28122 – CEP-37440 – Entrectinib/RXDX-101 – Retaspimycin/IPI-504 – Pemetrexed | <ul style="list-style-type: none"> • All non-pharmacological interventions • Interventions not included in the list • Radiotherapy • Surgery • Neoadjuvant |
| Comparators | No restrictions | No exclusion on comparators |
| Outcomes (per previous SLR) | <ul style="list-style-type: none"> • Response – tumour and intracranial • Survival – tumour and intracranial • Blood-brain barrier penetration • Intracranial time to progression • Duration of response • Time to tumour response • Quality of life • Tolerability • Safety | <ul style="list-style-type: none"> • Studies assessing only pharmacodynamics and pharmacokinetics • Studies assessing outcomes not relevant to the review |
| Language | Not limited by language of publication ^b | None |
| Time limit | No limit | None |

Key: ALK+ NSCLC, an aplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer; RCTs, randomized controlled trials.

Notes: ^a, Systematic reviews and meta-analyses of RCTs and non-RCTs were included and flagged. Bibliographies of these systematic reviews were screened to check if literature searches have missed any potentially relevant studies.

^b, Non-English publications were to be explored if sufficient evidence from English language studies was not identified. However, as sufficient evidence was identified, non-English articles were excluded.

Seleksjon av studier

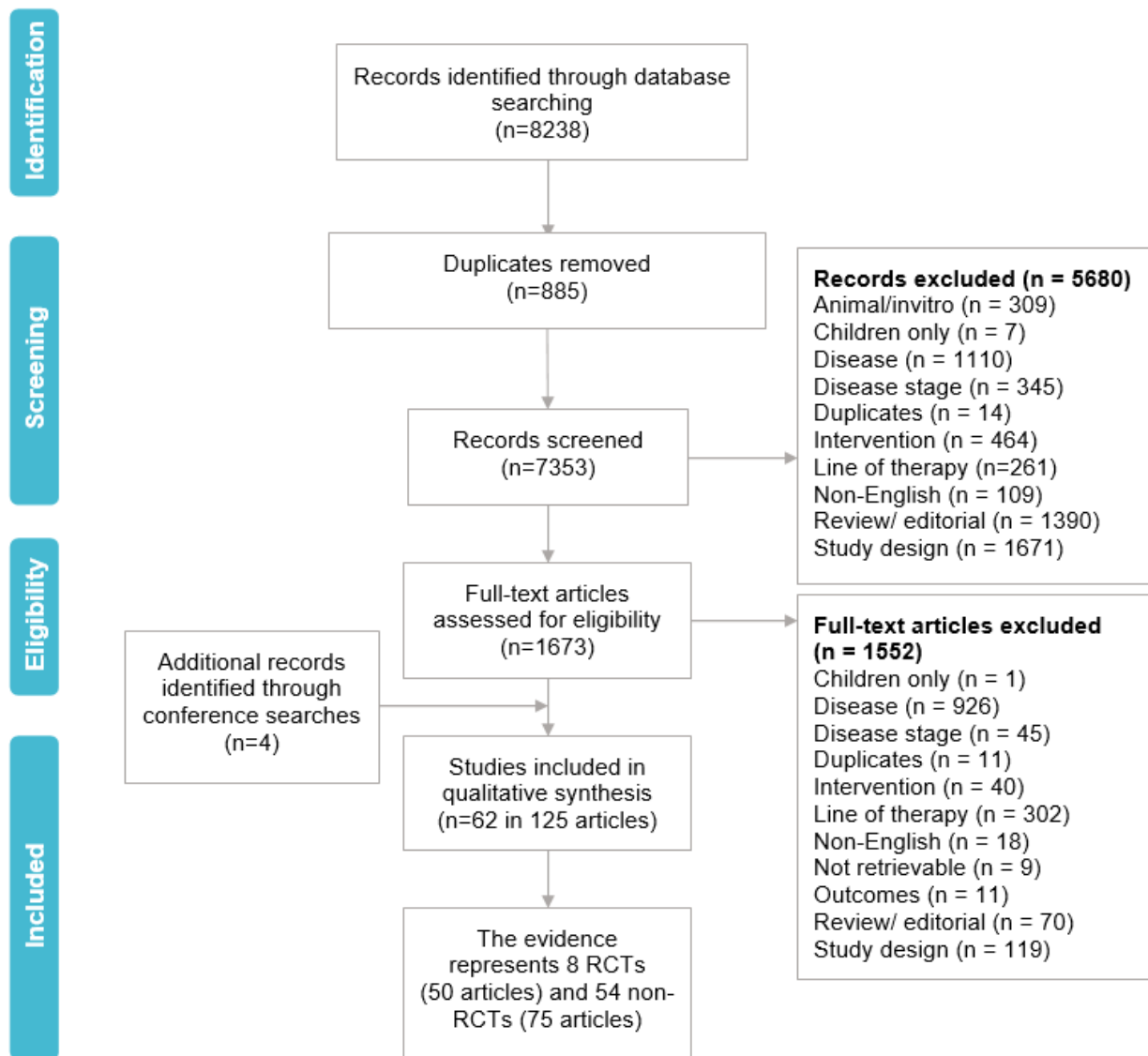
Alle titler og artikkelsammendrag ble gjennomgått av to uavhengige personer (primær screening) som vurderte om referansen skulle inkluderes basert på populasjon, intervensjon og studiedesign; uenigheter eller usikkerhet ble avgjort av en tredje person. Alle relevante fulltekstpublikasjoner ble gjennomgått av to uavhengige personer (sekundær screening) og vurdert opp mot hvert egnethetskriterium; uenigheter eller usikkerhet ble avgjort av en tredje person. PRISMA-flytskjema for litteratursøket er presentert i Figur 4. Åtte randomiserte studier, presentert i 50 publikasjoner, ble identifisert:

- Alektinib vs krizotinib (n = 3)
- Brigatinib vs krizotinib (n = 1)
- Ceritinib vs kjemoterapi (n = 1)
- Ceritinib (n = 1)
- Krizotinib vs kjemoterapi (n = 2)

Data ble ekstrahert etter et forhåndsdefinert oppsett; prosessen og oppsettet er definert og beskrevet i den innsendte SLR-rapporten. Datauttrekk ble gjennomført av én person og validert av den annen. I tilfeller der flere publikasjoner inneholdt data fra samme populasjon og intervensjon, ble disse trukket ut som én referanse. Fra studier som inkluderte blandede populasjoner (1. og 2. linje) ble kun data for 1. linjepopulasjonen trukket ut; studier som ikke presenterte resultater separat for 1. linje og 2. linje ble ekskludert.

Datauttrekk:

- Studiekarakteristika
- Pasientkarakteristika
- Intervensjoner og komparatorer (inkl. doseringsregimer)
- Utfallsmål effekt (responsrater, PFS, OS)
- Livskvalitet
- Sikkerhetsdata



Figur 4: PRISMA-flytskjema for litteratursøket

De åtte identifiserte RCT-studiene er presentert i Tabell 9. Pfizers egen studie, CROWN, og eXalt3-studien var ikke publisert på tidspunktet for det opprinnelige litteratursøket og ble ikke identifisert i dette. Legemiddelverket har lagt til disse to selv i tabellen.

Tabell 9: Studiedesign, populasjoner, endepunkt og referanser for identifiserte randomiserte kontrollerte studier.

| Study name (Trial name/Trial NCT#) | Intervention Comparator | Study Design Study setting Blinding Study Phase | Sponsor | Number screened/ enrolled Number randomized | Length of follow up in weeks | List of outcomes reported in the study | CNS data presence Yes/No | Secondary references |
|---|---|--|--------------------------------------|--|---|---|-----------------------------|--|
| Camidge et al., 2019 (ALEX/ NCT02075840) | Crizotinib Alectinib | RCT parallel Open label Multicentre international Phase III | F. Hoffmann-La Roche | 1298/303 303 | Crizotinib median duration: 99.67 Alectinib: median duration: 163.67 | PFS (investigator)*, PFS (IRC), ORR, OS, DOR, IC-TTP, IC- ORR, IC-DOR, safety, tolerability | Yes | (Thomas et al., 2019; Shaw et al., 2017; Perol et al., 2018; Perol et al., 2019; Mok et al., 2019; Mok et al., 2017d; Mok et al., 2017b; Mok et al., 2017a; Gadgeel et al., 2018; Dziadziuszko et al., 2019; Dziadziuszko et al., 2018; Camidge et al., 2018b) |
| Cho et al., 2019 (ASCEND 8/ NCT02299505) | Ceritinib 450 mg (low-fat meal) Ceritinib 600 mg (low-fat meal) Ceritinib 750 mg (fasted stage) | RCT parallel Open label Multicentre international Phase I | Novartis pharmaceuticals Corporation | NR/NR 306 | Median duration of study: 61.9 | PK*, ORR, DCR, DOR, TTR, PFS, OS, safety and tolerability | No | (Cho et al., 2018; Liang and Shen, 2019) |
| Zhou et al., 2019 (ALESIA/ NCT02838420) | Alectinib Crizotinib | RCT parallel Open label Multicentre international Phase III | F Hoffmann-La Roche | 258/202 187 | Alectinib: 70.15 Crizotinib: 64.95 weeks | PFS (investigator)*, PFS (IRC), ORR, DOR, OS, safety, CNS progression (IRC), IC-ORR, and IC-DOR | Yes | (Zhou et al., 2018a; Zhou et al., 2018b) |
| Camidge et al., 2018 (ALTA-1L/ NCT02737501) | Brigatinib Crizotinib | RCT Open label Multicentre international Phase III | Ariad pharmaceuticals | NR/ 311 275 Note: Of the randomized 275, only 202 patients met this SLR criteria | Brigatinib: 47.63 weeks Crizotinib: 40.3 weeks | PFS (BICR)* Note: Only this data was reported for 1L | No | (Popat et al., 2016; Ahn et al., 2019; Campelo et al., 2019a; Campelo et al., 2019b) |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|--|----------------|--|--|-----|---|
| Solomon et al., 2018 (PROFILE-1014/ NCT01154140) | Crizotinib Chemotherapy (pemetrexed + carboplatin or cisplatin) | RCT cross-over Open label Multicentre international Phase III | Pfizer Inc. | 2596/NR 343 | 199.2 | PFS (IRC)*, ORR, OS safety, and PROs | Yes | (Mok et al., 2014; Nakagawa et al., 2014; Solomon et al., 2016; Mok et al., 2017c; Solomon et al., 2014; Felip et al., 2015; Solomon et al., 2015; Li et al., 2018a; Thorne-Nuzzo et al., 2017; Wilner et al., 2019; Chan et al., 2018) |
| Wu et al., 2018 (PROFILE-1029/ NCT01639001) | Crizotinib Chemotherapy (pemetrexed + carboplatin or cisplatin) | RCT cross-over Open label Multicentre international Phase III | Pfizer Inc. | NR/NR 207 | The median durations of follow-up for OS were 22.5 months (95% CI: 20.5–23.3) and 21.6 months (95% CI: 20.7–23.0) with crizotinib and chemotherapy, respectively | PFS*, ORR, OS, safety and PROs | No | (Lu et al., 2016; Lu et al., 2017; Zhou et al., 2017) |
| Hida et al., 2017 (J- ALEX JapicCTI- 132316/NR) | Alectinib Crizotinib | RCT parallel Open label Multicentre (Japan) Phase III | Chugai Pharmaceutical Co, Ltd. | 622/207 207 | Alectinib: 52 weeks (IQR: 28.2 - 68.2 weeks) Crizotinib: 53 weeks (36.5- 75.6 weeks) | PFS* Note: Only this data was reported for 1L. | No | NL |
| Soria et al., 2017 (ASCEND-4/ NCT01828099) | Ceritinib Chemotherapy | RCT cross-over Open label Multicentre international Phase III | Novartis pharmaceuticals corporation | 425/NR 376 | Median follow- up: 85.30 weeks | PFS*, OS, ORR, DOR, DCR, TTR, IC- ORR, IC- DCR, IC-DOR, IC-CBR rate, PRO and safety | Yes | (Castro et al., 2017; Tan et al., 2017b; Tan et al., 2019) (Li et al., 2018a; Lau et al., 2019; Chan et al., 2018; Anonymous, 2017) |

| | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--|---|----------------|--|--|-----|---|
| Shaw et al., 2020 (CROWN Trial /NCT03052608) | Lorlatinib Crizotinib | RCT Open-label Multicentre international Phase III | Pfizer | NR/296 296 | Median follow-up for PFS was: lorlatinib group: 79.51 weeks crizotinib group: 64.30 weeks | PFS*, PFSOS, ORR, DoR, TTR, CBR, Safety | Yes | Mazieres 2021,62 Soo 2021,63 Solomon 2020,64 Shaw 2018,65 Shaw 201766 |
| Selvaggi 202052 (eXalt3/ NCT02767804) | Ensartinib Crizotinib | RCT Open-label Multicentre international Phase III | Xcovery Holding Company and Bristol Myers Squibb | 396/290 290 | Median follow-up (range): Ensartinib: 103.41 weeks (0–191.91) weeks Crizotinib: 87.77 weeks (0–165.11) weeks | PFS*, OS, ORR, DOR, TTR, Time to CNS progression | Yes | Selvaggi 2021,53 Horn 2018a,54 Horn 2018b,55 Horn 2018c,56 Horn 2018d,57 Horn 2017a,58 Horn 2017b,59Wu 201760 |

RCT: randomisert, kontrollert studie, NR: ikke rapportert, PFS: progresjonsfri overlevelse, OS: totaloverlevelse, ORR: objektiv responsrate, DOR: responsvarighet, TTR: tid til tilbakefall, CNS: sentralnervesystem, IC: intrakranial, PRO: pasientrapporterte utfallsmål, BICR/ICR: uavhengig vurderingskomité, TTP: tid til progresjon

Kvalitetsvurdering

NICEs sjekkliste (17) for kvalitetsvurdering av randomiserte studier er brukt og resultatene er inkludert i rapporten. Det er påpekt utfordringer med blinding (alle) og randomisering (tre) i studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Det er gjort et altomfattende litteratursøk i relevante databaser og konferansepublikasjoner, men Legemiddelverket har i denne rapporten bare presentert resultater for randomiserte kontrollerte studier ettersom disse brukes i de indirekte sammenligningene. Søket er over to år gammelt, og Pfizer har i ettertid av søket identifisert en niende studie inkludert i indirekte sammenligninger. Et oppdatert søk ble gjennomført i april 2021; ingen nye studier utover eXalt3 ble identifisert, men flere publikasjoner fra de øvrige studiene ble funnet. Legemiddelverket har ikke gjort en egen vurdering av det oppdaterte søket ettersom det er data ekstrahert i forbindelse med det første som er brukt i nettverksmetaanalysene. Litteratursøket, kvalitetsvurdering og datauttrekk er gjort i tråd med retningslinjer og «best practice».

Søket er, i tråd med indikasjon og bestilling, begrenset til førstelinjebehandling av avansert/metastatisk ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft i voksne pasienter. Den ansøkte indikasjonen er «pasienter som ikke tidligere er behandlet med ALK-hemmer», som i teorien også inkluderer pasienter som tidligere er behandlet med kjemoterapi. I norsk klinisk praksis er ALK-hemmer førstevalg, og således har de identifiserte studiene pasientpopulasjoner relevante for norsk setting. Noen studier inkluderte blandingspopulasjoner (første og andre linje), der effektdata, men ikke pasientkarakteristika var presentert separat. Den største identifiserte svakheten er at alle studiene er åpne, noe som kan påvirke både utprøvervurderte og pasientrapporterte utfallsmål.

Det ble søkt etter flere komparatorer enn de som er relevante for norsk klinisk praksis; se diskusjon under vurdering av nettverksmetaanalysene. Både effektdata, sikkerhetsdata og livskvalitetsdata er trukket ut der disse var tilgjengelige.

Legemiddelverket mener litteratursøket er relevant som utgangspunkt for indirekte sammenligninger. Beskrivelsene av hva som er gjort, inkludert inklusjons- og eksklusjonskriterier, er gode og transparente. Det ble ikke aktivt søkt etter metodevurderinger/HTA-rapporter, og det ble bare gjort søk i ISPOR-databasen. Eventuelle subpopulasjoner som er metodevurdert er derfor ikke fanget opp av litteratursøket.

Indirekte sammenlikninger

Pfizer har gjennomført nettverksmetaanalyser (NMA) med data fra de åtte studiene identifisert i litteratursøket, samt lorlatinib-studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelse (CROWN) og ensartinib-studien eXalt3 (18). Denne siste studien ble ikke identifisert i opprinnelig litteratursøk, men identifisert av Pfizer før utførelse av nettverksmetaanalyser. Et oppdatert litteratursøk ble gjennomført i ettertid og ingen ytterligere relevante studier ble identifisert. De indirekte sammenligningene er basert på data ekstrahert i forbindelse med opprinnelig litteratursøk, samt publiserte data for CROWN og eXalt3.

Studiedesign

Studiedesign, oppfølgingstid og endepunkter er presentert i Tabell 9. Øvrige grunnlinjekarakteristika er presentert i Tabell 10.

Alle ALK-hemmerne gis som tabletter, mens kjemoterapi gis som intravenøs infusjon.

Tabell 10: Oppsummering av inklusjonskriterier i de inkluderte studiene

| Study name | Trial name | Disease stage | Line of treatment | ECOG-PS | CNS metastases | Tumour requirement | Age |
|--------------|--------------|--|--|---------|---|--|---|
| Shaw 2020 | CROWN | IIIB/IV ALK+ NSCLC | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | Asymptomatic treated or untreated CNS metastases permitted | ≥ 1 extracranial measurable target lesion (RECIST V1.1) with no prior radiation required | ≥ 18 years (or ≥20 years as required by local regulation) |
| Camidge 2019 | ALEX | IIIB/IV ALK+ NSCLC | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | CNS metastases allowed if asymptomatic | Measurable disease by RECIST V1.1 | ≥ 18 years |
| Zhou 2019 | ALESIA | IIIB/IV ALK+ NSCLC | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | CNS metastases allowed if asymptomatic | Measurable disease by RECIST V1.1 | ≥ 18 years |
| Hida 2017 | J-ALEX | IIIB/IV ALK+ NSCLC | ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo | 0–2 | Permitted | ≥1 measurable target lesion (RECIST V1.1) | ≥ 20 years |
| Camidge 2018 | ALTA-1L | IIIB/IV ALK+ NSCLC | ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo | 0–2 | Permitted if asymptomatic and neurologically stable with no increasing dose of steroids or anticonvulsants within 7 days prior to randomization | ≥1 measurable target lesion (RECIST V1.1) | ≥ 18 years |
| Soria 2017 | ASCEND-4 | Advanced or metastatic non-squamous ALK-rearranged NSCLC | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | Permitted if clinically and neurologically stable with no increasing steroids within 2 weeks prior to screening | Measurable disease as per RECIST V1.1 criteria | ≥ 18 years |
| Cho 2019 | ASCEND-8 | IIIB/IV NSCLC harbouring an ALK rearrangement | ALK-inhibitor naïve +/- prior treatment (including crizotinib) | 0–2 | Could have asymptomatic or neurologically stable CNS metastases | At least one measurable lesion, as per RECIST V1.1 | ≥ 18 years |
| Solomon 2018 | PROFILE 1014 | Locally advanced, recurrent or metastatic non- | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | CNS metastases permitted if treated and neurologically stable with no ongoing requirement | Must have had measurable disease per RECIST V1.1 | ≥ 18 years (or ≥ 20 or ≤ 65 years as required by |

| | | squamous ALK+ NSCLC | | | for corticosteroids for at least 2 weeks prior to study entry | | local regulation) |
|-----------|--------------|--|-------------------------------------|-----|---|---|-------------------|
| Wu 2018 | PROFILE 1029 | Locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous NSCLC positive for an ALK rearrangement | ALK-inhibitor naïve | 0–2 | Brain metastases were eligible if appropriately treated and neurologically stable for at least 2 weeks before enrolment | Measurable disease according to RECIST V1.1 | 18–70 years |
| Horn 2020 | eXalt3 | Stage IIIB/IV NSCLC | ALK-inhibitor naïve +/- prior chemo | 0–2 | Permitted | NR | NR |

Key: ALK+, anaplastic lymphoma kinase positive; CNS, central nervous system; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NR, not reported; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.

Legemiddelverkets vurdering

At studiene er åpne, introduserer en viss risiko for bias i utprøvervurdert PFS. Legemiddelverket mener derfor det er mest riktig å bruke sentralt vurdert PFS i analysene. Det er noen forskjeller mellom studiene i hva som blir vurdert som progresjon (se utførlig diskusjon i metodevurdering av Alunbrig (5)), men disse forskjellene og hva de ev. kan bety for resultatene er ikke drøftet av Pfizer. En kvalitetsvurdering av studiene identifisert i litteratursøket, fant dessuten forskjeller i randomiseringsmetoder som kan ha ført til inklusjonsbias i tre av studiene; Legemiddelverket anser dette som av mindre betydning for analysene.

Median oppfølgingstid varierer fra 40 uker (ALTA-1L) til nesten 200 uker (PROFILE-1014), noe som gir stor variasjon i konfidensintervall og standardfeil i effektestimater som inngår i analysene. Pfizer har ikke opplyst hvilke datakutt, og dermed hvilken oppfølgingstid, som er brukt i analysene for de ulike endepunktene, og det er derfor vanskelig å si noe om modenhet av data som er brukt.

Intrakraniell (IC) progresjon er definert ulikt i studiene; Pfizer har valgt å bruke tid-til-progresjon fra CROWN-studien som proxy for IC-PFS. Dette endepunktet teller ikke pasienter som dør av andre årsaker. Resultatene fra disse analysene må derfor tolkes med forsiktighet, men Legemiddelverket mener likevel at det er riktig å inkludere endepunktet i analysene og i en totalvurdering av effekt.

Overkryssing (behandlingsbytte) var tillatt i ALTA-1L, ASCEND-4, PROFILE 1014 og PROFILE 1029; for alle disse studiene ble også overkryssingsjusterte overlevelsesestimater ekstrahert og disse er brukt i basecaseanalysene. En sensitivitetsanalyse er gjort med ujusterte estimater, men det var ikke mulig å gjøre sensitivitetsanalyser der studiene som tillot overkryssing ble ekskludert, da dette ville ført til brutt nettverk. Selv om overkryssing ikke var tillatt i de andre studiene, var det likevel pasienter i komparatorarmene som fikk behandling med intervensjonen. Dette vil bidra til en underestimert relativ effekt i disfavør av intervensjonen i disse studiene, men Legemiddelverket mener det er snakk om så få pasienter at det har liten betydning for analysene.

Samtlige studier ekskluderte pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmere, men noen av studiene tillot tidligere behandling med kjemoterapi. De er derfor ikke per definisjon behandlingsnaive, selv om de ellers oppfyller samme kriterier til sykdomsalvorlighet, -stadier og funksjonsgrad. Alle pasientene anses likevel for å være i førstelinje, og det er ikke inkludert pasienter med svikt på eller resistens mot kjemoterapi. Sensitivitetsanalyser er likevel gjort med rene behandlingsnaive populasjoner for å vurdere

hvordan ulik bruk av kjemoterapi kan påvirke analyseresultatene. I disse analysene er ALTA-1L og eXalt3 ekskludert, da det ikke er publisert separate resultater for kjemoterapinaive pasienter.

ALTA-1L (brigatinib) skiller seg altså fra CROWN (lorlatinib) og ALEX (alektinib) både ved å tillate behandlingsbytte og ved å inkludere kjemoterapibehandlede pasienter (uten at resultater for behandlingsnaive pasienter er tilgjengelig for sensitivitetsanalyser). Det er vanskelig å anslå i hvilken retning – om noen – inklusjon av tidligere behandlede pasienter påvirker resultatene, men det er like fullt designmessige forskjeller det er viktig å ta hensyn til i en totalvurdering av resultatene.

Legemiddelverket mener noen av utfordringene med heterogenitet mellom studiene kunne vært unngått om studier med irrelevante komparatorer hadde vært ekskludert. Samtidig anerkjenner vi at det er ressurskrevende å gjennomføre slike analyser, og det er vanskelig å legge analyseplaner når norske anbefalinger endres ved hvert anbud. Pfizer opplyser dessuten at det arbeides med en oppdatert NMA, og Legemiddelverket antar at ev. nye analyser i større grad vil kunne gi svar på om det er faktiske effektforskjeller mellom legemidlene og mellom subpopulasjoner.

Pasientkarakteristika

En sammenstilling av pasientkarakteristika i de inkluderte studiene er presentert i Tabell 11. Andelen asiatiske pasienter ble vurdert som en kilde til heterogenitet; dette ble testet i sensitivitetsanalyser der studiene med ren asiatisk populasjon ble ekskludert fra nettverket. Likeledes er det forskjeller i andelen som hadde fått tidligere behandling med kjemoterapi (varierer mellom 4 og 36 %; se ellers kapitlet over). Sensitivitetsanalyser er gjennomført med resultater for den kjemoterapinaive populasjonen. Videre er det forskjeller i andelen med hjernemetastaser på inklusjonstidspunktet (varierer mellom 14 og 42 %). Det antas at 3. generasjon ALK-hemmer har litt bedre effekt på disse metastasene fordi blod-hjernebarrierepenetrasjonen er høyere. Hva forskjellene i andel med hjernemetastaser betyr for resultatene for ITT-populasjonen er forsøkt belyst gjennom sensitivitetsanalyser.

Tabell 11: Sammenstilling av pasientkarakteristika

| | Treatment/comparator | N | Age Median (range) | Gender % male | Brain metastasis % with brain metastasis | Race % Asian | Smoking % never/current or former | ECOG-PS % 0 or 1 | Prior treatment % prior chemotherapy |
|--------------|----------------------|-----|--------------------|---------------|--|--------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| CROWN | Lorlatinib | 149 | 61 (30, 90) | 44 | 26 | 44 | 54/46 | 98 | 0 |
| | Crizotinib | 147 | 56 (26, 84) | 38 | 27 | 44 | 64/35 | 94 | 0 |
| ALEX | Alectinib | 152 | 58 (25, 88) | 45 | 42 | 45 | 61/40 | 93 | 0 (NR) |
| | Crizotinib | 151 | 54 (18, 91) | 42 | 38 | 46 | 65/35 | 93 | 0 (NR) |
| ASCEND-8 | Ceritinib 450 mg | 73* | 55 (26, 87) | 44 | 33 | 40 | 64/36 | NR | 4 |
| | Ceritinib 600 mg | 51* | 52 (21, 81) | 61 | 29 | 37 | 59/39 | NR | 12 |
| | Ceritinib 750 mg | 74* | 51 (22, 87) | 53 | 28 | 35 | 66/34 | NR | 8 |
| ALESIA | Alectinib | 125 | 51 (43, 59) | 51 | 35 | 100 | 67/33 | 97 | 6 |
| | Crizotinib | 62 | 49 (41, 59) | 55 | 37 | 100 | 73/28 | 98 | 15 |
| ALTA-1 | Brigatinib | 137 | 58 (27, 86) | 50 | 29 | 43 | 61/39 | 96 | 26 |
| | Crizotinib | 138 | 60 (29, 86) | 59 | 30 | 36 | 54/46 | 96 | 27 |
| PROFILE 1014 | Crizotinib | 172 | 52 (22, 76) | 40 | 26 | 45 | 62/39 | 94 | 0 |
| | Chemotherapy | 171 | 54 (19, 78) | 37 | 27 | 47 | 65/35 | 95 | 0 |
| PROFILE 1029 | Crizotinib | 104 | 48 (24, 67) | 48 | 20 | 100 | 75/25 | 96 | 0 |
| | Chemotherapy | 103 | 50 (23, 69) | 42 | 31 | 100 | 70/30 | 96 | 0 |
| J-ALEX | Alectinib | 103 | 61 (27, 85) | 40 | 14 | 100 | 54/46 | 98 | 36 |
| | Crizotinib | 104 | 60 (25, 84) | 39 | 28 | 100 | 59/41 | 98 | 36 |
| ASCEND-4 | Ceritinib | 189 | 55 (22, 81) | 46 | 31 | 40 | 57/43 | 94 | 5 |
| | Chemotherapy | 187 | 54 (22, 80) | 39 | 33 | 44 | 65/35 | 93 | 5 |
| eXalt3 | Ensartinib | 143 | 54 (25, 86) | 50 | 33 | 54 | 59/41 | 95 | 24 |
| | Crizotinib | 147 | 53 (26, 90) | 52 | 39 | 57 | 64/36 | 95 | 29 |

Legemiddelverkets vurdering

For at resultatene i en nettverksmetaanalyse skal være gyldige, er det en forutsetning at det ikke er ubalanser i fordeling av effektmodifiserende og prognostiske faktorer. Pfizer har gjort en klinisk/biologisk vurdering av ulikheter mellom studiene som kan påvirke resultatene av en NMA, men har ikke gjort en systematisk gjennomgang for å teste om de påpekte variasjonene i grunnlinjekarakteristika er ubalanserte og/eller effektmodifiserende. For de tre studiene av størst interesse for norsk klinisk praksis (CROWN, ALEX, ALTA-1L) er forskjellene mellom studiene mindre enn forskjellene mellom armene i hver studie, med unntak av kjønnsfordelingen. Kjønn er en prognostisk variabel i ikke-småcellet lungekreft (19), da kvinner har redusert risiko for død, men det er ikke vist forskjeller i effekt av ALK-hemmere mellom kjønn (20). Legemiddelverket vurderer at de viktigste ubalanserte faktorene er tatt hensyn til i sensitivitetsanalyser, og aksepterer Pfizers vurdering av ulikheter i pasientkarakteristika mellom studiene.

Effektdata

Publiserte hasard ratioer (HR) med tilhørende varians (standard feil eller konfidensintervall) var brukt som inputdata for de kontinuerlige utfallsmålene, PFS og OS med tilhørende subpopulasjoner. Kaplan-Meier-kurver ble brukt for å vurdere antagelsen om proporsjonal hasard. For binære endepunkt ble antall pasienter med en hendelse og totalt antall pasienter per arm brukt.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert for følgende definisjoner og populasjoner:

- Utprøvert (INV)
- Uavhengig (sentral) vurdering av radiografisk progresjon (IRR/IRC¹)
- Interkranial (IC)-PFS (ikke tilgjengelig i CROWN-studien: IC-tid-til-progresjon brukt som proxy)
- Behandlingsnaive (ingen tidligere kjemoterapi)
- Blandingspopulasjoner (alle rene asiatiske studier ekskludert)
- Hjernemetastaser ved inklusjon

Totaloverlevelse (OS) ble vurdert i følgende populasjoner:

- ITT-populasjonen
- ITT justert for overkryssing (basecase for alle sensitivitetsanalysene under)
- Behandlingsnaive (ingen tidligere kjemoterapi)
- Blandingspopulasjoner (alle rene asiatiske studier ekskludert)
- Hjernemetastaser ved inklusjon

De følgende binære endepunktene er inkludert i analysen:

- Objektiv responsrate (ORR)
- Interkranial (IC)-ORR
- IC- komplett respons
- IC-progression response
- Uønskede hendelser (AE) av grad 3 og 4
- AE som førte til behandlingsstopp (AEDC)

Alle individuelle inputdata er presentert i rapporten; Legemiddelverket har presentert inputdata fra de tre studiene CROWN, ALTA-1L og ALEX i kap. 2.1. Versjon 1.1 av RECIST (response evaluation criteria in solid tumour)-kriteriene er brukt for vurdering av PFS og ORR.

Legemiddelverkets vurdering

Selv om det er noe variasjon i hva som er primære og sekundære utfallsmål, er de fleste utfallsmålene tilgjengelige i alle studiene og vurdert med samme verktøy og metoder. Ingen resultater er imputert. Studier som ikke rapporterte et gitt utfallsmål, slik som IC-TTP, ble ekskludert fra analysen. I den innsendte NMA-rapporten er det bare inkludert PFS- og OS-analyser, og det finnes derfor ikke en god

¹ IRC og IRR brukes om hverandre i innsendt dokumentasjon og derfor også i tabeller og figurer inkludert i denne rapporten. IRC: independent review committee, IRR: independent radiographic review

oversikt over hvilke studier som har informert hvilke analyser. OS-dataene er umodne i de fleste av studiene, og analyser på dette endepunktet vil være høyst usikre. Pfizer har gjort alle sensitivitetsanalysene på de overkryssingsjusterte populasjonene, men Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering overkryssing eller sensitivitetsanalysene.

Alle tilgjengelige resultater fra alle publiserte datakutt ble ekstrahert i forbindelse med litteratursøket, men Pfizer har ikke opplyst om hvilke datakutt som er brukt i analysene. Oppfølgingstid i studiene varierer; se diskusjon over. Det er heller ikke gjort noen vurdering av hva ulik modenhet av dataene betyr for resultatene.

Litteratursøket fant og ekstraherte sikkerhetsdata, og det er inkludert analyser av forekomst av uønskede hendelser av grad ≥ 3 samt seponering av behandling grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger. Det er ikke gjort sammenligninger av spesifikke rapporterte bivirkninger. Livskvalitet ble også ekstrahert, men er ikke analysert. Legemiddelverket mener det er en stor svakhet at disse endepunktene ikke er beskrevet i NMA-rapporten, da innsendt dokumentasjon ikke inneholder nok informasjon om metode og resultater til å vurdere de indirekte sammenligningene. Pfizer har i stedet levert en kvalitativ oppsummering av livskvalitetsdata.

Alle individuelle inputdata er presentert i rapporten, men formateringsfeil har kuttet noen kolonner i tabellene (tabell 14 og 15).

Metode

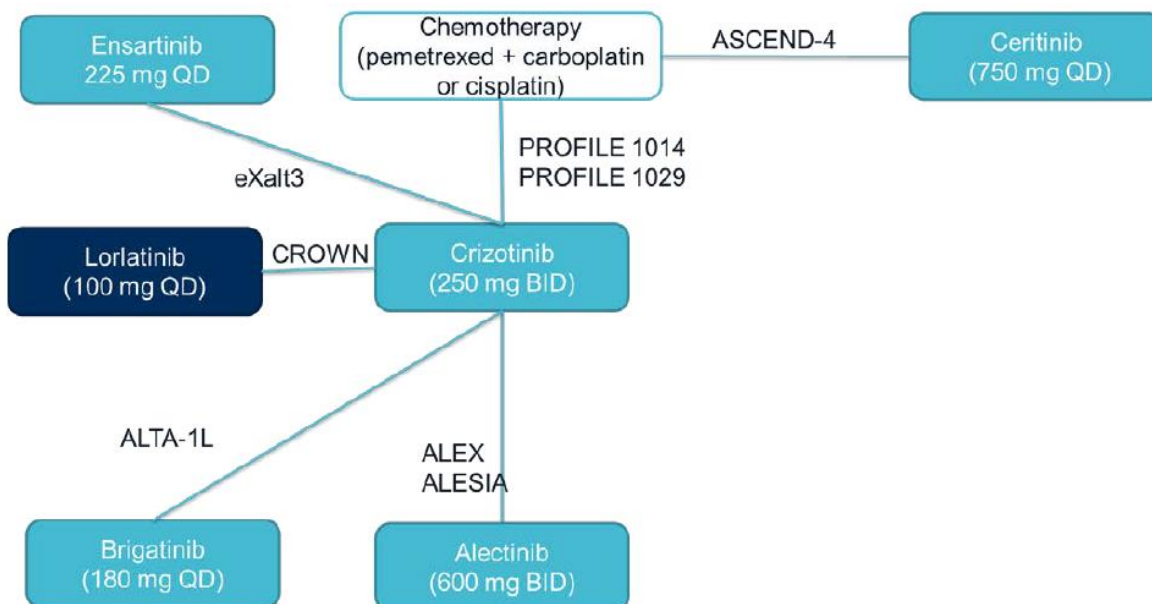
Det er brukt en Bayesiansk metode i et forsøk på å fange opp usikkerhet i parametrene. I denne metoden baseres all inferens på *à posteriori*-fordelinger. Pfizer har brukt R-pakken *gemtc* (21), som anvender Markov-kjede Monte Carlo (MCMC)-simuleringer. Tre uavhengige MCMC-simuleringer, hver med 50 000 trekninger, ble gjort for hver analyse med ulike startverdier for hver parameter. Standard burn-in var 50 000 trekninger, men ved manglende konvergens, sjekket med Brooks-Gelman-Rubin-metoden og plot av posterior tetthet, ble det gjort ytterligere 50 000.

Tilfeldige effekter (RE)- og fiksert effekt (FE)-modeller ble tilpasset dataene og foretrukket modell ble valgt på bakgrunn av klinisk plausibilitet av estimert relativ effekt, avviksinformasjonskriteriet (DIC) og restavvik. To ulike *à priori*-fordelinger for standardavviket for variasjon mellom studiene ble brukt i RE-modellene (U [0,3] og U [0,5]); *à priori* normalfordelinger var lite informative.

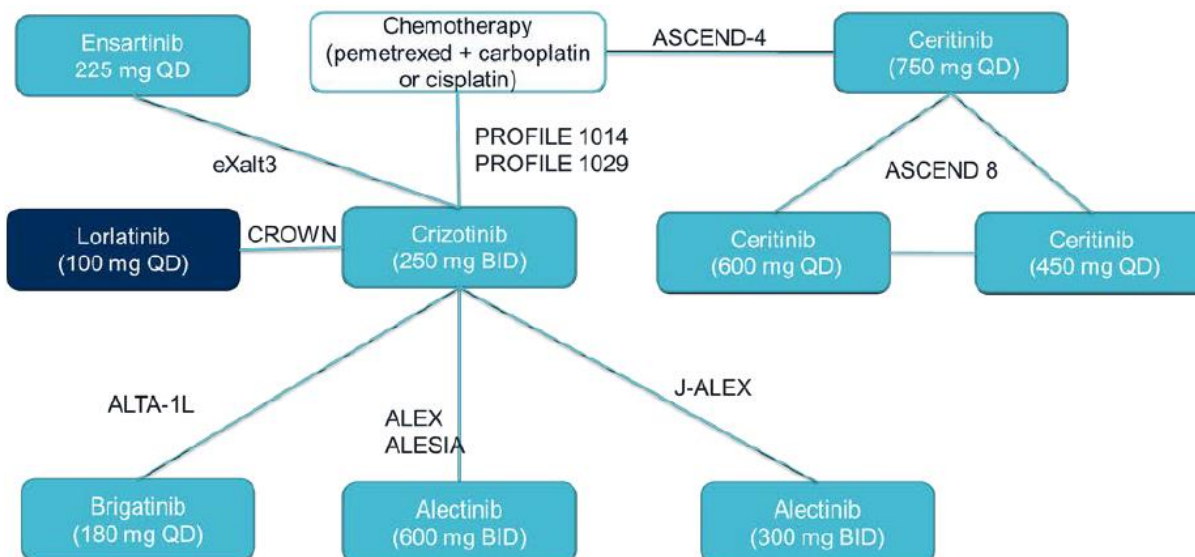
For ITT-populasjonen ble følgende analyser gjennomført for PFS (IRR) og OS:

- Tilfeldige effekter med U (0, 3) prior (RE1)
- Tilfeldige effekter med U (0, 5) prior (RE2)
- Fiksert effekt (FE) (valgt som basecase)

Fiksert effekt-modeller ble brukt for resterende endepunkt (PFS INV), subpopulasjoner og overkryssingsjusterte analyser.



Figur 5: Nettverksdiagram for totaloverlevelse (OS). BID: to ganger daglig, QD: en gang daglig



Figur 6: Nettverksdiagram for progresjonsfri overlevelse (PFS). BID: to ganger daglig, QD: en gang daglig

Legemiddelverkets vurdering

De ti inkluderte studiene danner et nettverk med crizotinib som felles knutepunkt for alle intervensjonene utenom ceritinib; ceritinib knyttes til nettverket via kjemoterapi. Nettverket inkluderer flere behandlinger enn de som er relevante for norsk klinisk praksis. Bayesianske nettverksmetaanalyser anses av Legemiddelverket som akseptabel metode når forutsetningene for bruk av metoden er oppfylt. I denne saken, dvs en sammenlikning av lorlatinib vs brigatinib og alectinib, ville også en Bucher ITC ha vært et

akseptabelt alternativ, som kunne ha redusert noe av usikkerheten i resultatene som tilføres analysene av noen av de inkluderte studiene. Analysene er gjennomført i tråd med anbefalingene i NICE DSU TSD2. Både tilfeldige effekter (RE)- og fiksert effekt (FE)-modeller ble tilpasset data, og som forventet gitt de små nettverkene, gir RE-modellene dårligere tilpasning og til dels svært vide kredibilitetsintervaller. En forutsetning for å gjøre nettverksmetaanalyser med hasardrater (HR), er at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom armene er oppfylt. Pfizer har brukt de publiserte Kaplan-Meier-plottene til å vurdere om denne antagelsen holder, men med umodne data er det ikke mulig å si noe om hvorvidt PH-antagelsen holder, spesielt for OS. Det er ikke opplyst om PH-antagelsen er vurdert i noen av de individuelle studiene. Ideelt sett ønsker Legemiddelverket også resultater fra fractional polynomial (FP)-analyser (22) sammenlignet med HR-analysene i tilfeller der PH-antagelsen ikke kan valideres (23). Gitt at legemidlene av interesse i denne nettverksmetaanalysen har samme virkningsmekanisme, er det ikke usannsynlig at antagelsen likevel holder, og vi aksepterer de innsendte analysene.

Forskjeller i pasientkarakteristika mellom studiene er diskutert, men det er ikke gjort en overordnet vurdering av heterogenitet. Tre identifiserte kilder til heterogenitet (asiater vs. global, tidligere kjemoterapibehandling og hjernemetastaser) er undersøkt i sensitivitetsanalyser, mens forskjeller i alder, røykestatus og kjønnsfordelinger ble vurdert som små og av liten betydning for analysene. Legemiddelverket mener denne antagelsen er dårlig undersøkt og dokumentert, men anser det samtidig som lite hensiktsmessig å skulle forsøke å justere for disse forskjellene. Etersom det bare er inkludert randomiserte, kontrollerte fase III-studier i analysene, er det lite heterogenitet knyttet til selve studiedesignet, men det introduseres en mulig risiko for publiserings- og seleksjonsbias. Det er heller ikke gjort en vurdering av transivitet (antagelse om at det ikke er andre systematiske forskjeller mellom studiene annet enn behandlingene som sammenlignes), eller en systematisk vurdering av effektmodifiserende faktorer og ev. fordeling av disse mellom studiene. Legemiddelverket aksepterer likevel bruken av sensitivitetsanalyser for å belyse og ta hensyn til noen av de identifiserte forskjellene i pasientpopulasjonene. Det er ingen sløyfer i nettverket, og derfor ingen konsistens å vurdere.

Resultater

Analyseresultatene og sensitivitetsanalysene for progresjonsfri overlevelse (PFS) er presentert i Tabell 12; tilsvarende er resultatene for totaloverlevelse (OS) presentert i Tabell 13. Det er ikke levert balansediagram for analysene.

Tabell 12: Relative PFS- effektestimater for lorlatinib sammenlignet med komparatorerne. HR<1 favoriserer lorlatinib

| Treatment | PFS ITT: RE U (0, 3) HR (95% CrI) | PFS ITT: RE U (0, 5) HR (95% CrI) | PFS ITT: FE HR (95% CrI) | PFS INV: FE HR (95% CrI) | PFS treatment naïve : FE HR (95% CrI) | PFS remove 100% Asian FE HR (95% CrI) | PFS brain metastasis subgroup FE HR (95% CrI) | IC-TTP FE HR (95% CrI) |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|--|---------------------------|
| Alectinib (600 mg) | 0.62 (0.12 to 3.49) | 0.62 (0.08 to 5.16) | 0.61 (0.38 to 0.99) | 0.57 (0.36 to 0.90) | 0.61 (0.38 to 0.98) | 0.56 (0.34 to 0.93) | 0.76 (0.33 to 1.78) | 0.45 (0.16 to 1.27) |
| Alectinib (300 mg) | 0.83 (0.12 to 5.99) | 0.83 (0.07 to 9.31) | 0.82 (0.36 to 1.85) | 0.62 (0.34 to 1.13) | 0.90 (0.44 to 1.85) | NR | 2.55 (0.29 to 22.81) | NR |
| Brigatinib | 0.58 (0.08 to 4.03) | 0.57 (0.05 to 6.30) | 0.57 (0.34 to 0.95) | 0.48 (0.29 to 0.81) | 0.51 (0.28 to 0.94) | 0.57 (0.34 to 0.95) | 0.82 (0.31 to 2.12) | 0.23 (0.07 to 0.75) |
| Ceritinib (750 mg) | 0.22 (0.03 to 1.89) | 0.22 (0.02 to 3.03) | 0.22 (0.13 to 0.37) | NR | 0.22 (0.13 to 0.37) | 0.23 (0.13 to 0.40) | 0.12 (0.04 to 0.33) | NR |
| Ceritinib (450 mg) | 0.30 (0.02 to 4.07) | 0.31 (0.01 to 7.09) | 0.31 (0.15 to 0.66) | NR | 0.31 (0.15 to 0.66) | 0.32 (0.15 to 0.70) | NR | NR |
| Ceritinib (600 mg) | 0.25 (0.02 to 3.28) | 0.25 (0.01 to 5.77) | 0.25 (0.12 to 0.54) | NR | 0.25 (0.12 to 0.54) | 0.26 (0.12 to 0.58) | NR | NR |
| Crizotinib | 0.28 (0.07 to 1.10) | 0.28 (0.05 to 1.50) | 0.28 (0.19 to 0.41) | 0.21 (0.14 to 0.31) | 0.28 (0.19 to 0.41) | 0.28 (0.19 to 0.41) | 0.20 (0.10 to 0.43) | 0.07 (0.03 to 0.18) |
| Ensartinib | 0.55 (0.08 to 3.91) | 0.55 (0.05 to 6.04) | 0.55 (0.32 to 0.93) | NR | NR | 0.55 (0.32 to 0.93) | NR | NR |
| Chemotherapy | 0.12 (0.02 to 0.64) | 0.12 (0.01 to 0.93) | 0.12 (0.08 to 0.19) | NR | 0.12 (0.08 to 0.19) | 0.13 (0.08 to 0.20) | 0.08 (0.03 to 0.21) | 0.04 (0.01 to 0.11) |

Key: CrI, credible interval; FE, fixed effects; HR, hazard ratio; IC-TTP, time to intracranial progression; INV, investigator; ITT, intention-to-treat; NR, not reported; PFS, progression-free survival; RE, random effects; grey cells indicate analysis scenario (results not to be used); bold results indicate the base case analyses.

Hovedanalysen er med fiksert effekt-modell (FE), og for ITT-populasjonen kommer lorlatinib signifikant bedre ut enn komparatorerne. Også i sensitivitetsanalysene er lorlatinib numerisk og/eller signifikant bedre enn de andre legemidlene i analysen.

For OS er alektinib numerisk bedre enn lorlatinib, mens lorlatinib kommer numerisk bedre ut enn de øvrige legemidlene. Fiksert effekt-modell var også for OS foretrukket modell, og selv om det er liten forskjell i DIC-fit, gir tilfeldige effekter (RE)-modell lite informative kredibilitetsintervaller (CrI).

Tabell 13: OS-estimat relativt til lorlatinib; HR < 1 favoriserer lorlatinib

| Treatment | OS ITT: RE U (0, 3) HR (95% CrI) | OS ITT: RE U (0, 5) HR (95% CrI) | OS ITT: FE HR (95% CrI) | OS XO: FE HR (95% CrI) | OS first-line subgroup: FE HR (95% CrI) | OS remove 100% Asian FE HR (95% CrI) | OS brain metastases subgroup FE HR (95% CrI) |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|---|
| Alectinib (600 mg) | 1.37 (0.09 to 26.99) | 1.37 (0.05 to 60.30) | 1.21 (0.63 to 2.35) | 1.21 (0.63 to 2.33) | 1.21 (0.63 to 2.34) | 1.04 (0.53 to 2.06) | 1.26 (0.42 to 3.72) |
| Brigatinib | 0.78 (0.03 to 20.88) | 0.79 (0.01 to 48.92) | 0.79 (0.38 to 1.63) | 0.83 (0.32 to 2.10) | NR | 0.83 (0.33 to 2.11) | NR |
| Ceritinib (750 mg) | 0.79 (0.02 to 32.12) | 0.81 (0.01 to 83.25) | 0.79 (0.38 to 1.64) | 0.34 (0.09 to 1.23) | 0.34 (0.09 to 1.25) | 0.34 (0.10 to 1.24) | NR |
| Crizotinib | 0.71 (0.07 to 7.11) | 0.72 (0.04 to 13.93) | 0.72 (0.41 to 1.26) | 0.72 (0.42 to 1.25) | 0.72 (0.41 to 1.25) | 0.72 (0.41 to 1.25) | 0.75 (0.30 to 1.90) |
| Ensartinib | 0.81 (0.03 to 21.06) | 0.82 (0.01 to 52.10) | 0.82 (0.38 to 1.76) | 0.82 (0.38 to 1.76) | NR | 0.82 (0.38 to 1.76) | NR |
| Chemotherapy | 0.58 (0.04 to 10.01) | 0.59 (0.02 to 20.71) | 0.58 (0.31 to 1.07) | 0.25 (0.07 to 0.85) | 0.25 (0.07 to 0.85) | 0.25 (0.07 to 0.85) | 0.97 (0.32 to 2.90) |

Key: CrI, credible interval; FE, fixed effects; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; NR, not reported; OS, overall survival; RE, random effects; XO, crossover; grey cells indicate analysis scenario (results not to be used); bold results indicate the base case analyses.

Binære endepunkt ble bare analysert med fiksert effekt-modeller. Objektive responsrater (ORR) er numerisk, men ikke statistisk signifikant høyere for lorlatinib, med unntak av sammenlignet med alektinib 300 mg (numerisk dårligere) og krizotinib (signifikant bedre). Videre tilsier OR > 1 at lorlatinib har noe høyere risiko for bivirkninger av grad 3 og 4 sammenlignet med alektinib og krizotinib; selv om resultatene ikke er statistisk signifikante, antyder punkttestimatene likevel en numerisk lavere risiko for AEDC med

lorlatinib. Det er ingen meningsfulle forskjeller i interkraniale responser, da kredibilitetsintervallene er svært vide.

Tabell 14: Resultater for de binære endepunktene. OR > 1 for ORR, CR og PR og OR < 1 for AEDC og AE favoriserer lorlatinib

| Treatment | ORR BICR ITT: FE OR (95% CrI) | ORR IC BICR ITT: FE OR (95% CrI) | IC CR ITT: FE OR (95% CrI) | IC PR ITT: FE OR (95% CrI) | AEDC ITT: FE OR (95% CrI) | Grade 3 and 4 AE ITT: FE OR (95% CrI) |
|--------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---|
| Alectinib (600 mg) | 1.46 (0.69 to 3.12) | 1.45 (0.43 to 5.09) | 1.11 (0.28 to 4.58) | 0.25 (0.02 to 2.08) | 0.77 (0.27 to 2.18) | 3.32 (1.80 to 6.15) |
| Alectinib (300 mg) | 0.77 (0.25 to 2.18) | NR | NR | NR | 1.91 (0.57 to 6.59) | 6.49 (3.01 to 14.00) |
| Brigatinib | 1.43 (0.70 to 2.92) | 0.76 (0.18 to 3.29) | 0.58 (0.06 to 3.78) | NR | 0.50 (0.15 to 1.64) | 1.67 (0.84 to 3.36) |
| Ceritinib (750 mg) | 1.50 (0.69 to 3.26) | 23.25 (4.23 to 134.14) | NR | NR | 0.37 (0.10 to 1.33) | 1.32 (0.61 to 2.87) |
| Ceritinib (450 mg) | 1.30 (0.44 to 3.91) | NR | NR | NR | 0.59 (0.06 to 7.22) | NR |
| Ceritinib (600 mg) | 1.76 (0.57 to 5.44) | NR | NR | NR | 0.41 (0.04 to 5.15) | NR |
| Crizotinib | 2.31 (1.41 to 3.82) | 8.14 (2.98 to 24.36) | 9.30 (3.25 to 30.18) | 0.23 (0.03 to 1.11) | 0.71 (0.29 to 1.67) | 2.11 (1.30 to 3.44) |
| Ensartinib | 1.51 (0.71 to 3.19) | 1.08 (0.13 to 7.93) | 2.67 (0.21 to 28.07) | NR | 0.51 (0.14 to 1.77) | 1.65 (0.57 to 4.74) |
| Chemotherapy | 10.92 (5.87 to 20.54) | 76.80 (18.09 to 353.31) | NR | NR | 0.31 (0.11 to 0.91) | 1.87 (0.98 to 3.60) |

Key: AEDC, discontinuation due to adverse events; BICR, blinded independent central review; CR, complete response; FE, fixed effects; IC, intracranial; ITT, intention-to-treat; NR, not reported; ORR, objective response rate; PR, progressed response.

Legemiddelverkets vurdering

De begrensede nettverkene gjør RE-modeller lite informative, med svært vide kredibilitetsintervall for analysene. Fiksert effekt-modeller antar at den sanne effektstørrelsen er lik i alle studier; dette er en sterk antagelse all den tid det er flere forskjeller mellom de inkluderte studiene som potensielt kan påvirke effektstørrelsen. Samtidig er studiene relativt like i størrelse, og det er ingen ekstreme verdier som trekker resultatene i ene eller andre retningen. Legemiddelverket anser derfor FE-analysene som akseptable, men påpeker at resultatene må tolkes med forsiktighet.

Sammenlignet med alectinib (600 mg) og brigatinib, de to relevante komparatorene i norsk klinisk praksis, antyder analysene at lorlatinib gir bedre progresjonsfri overlevelse. I sensitivitetsanalysene for pasienter med hjernemetastaser på diagnosetidspunktet kommer lorlatinib numerisk bedre ut. Legemiddelverket mener resultatene fra nettverksmetaanalysene viser at lorlatinib ikke er dårligere enn brigatinib eller alectinib i å bremse sykdomsprogresjon, og kan være bedre på enkelte endepunkter. Vi har ingen forutsetninger for å si noe om effekt på totaloverlevelse da OS-data fra de fleste studiene er for umodne.

Sammenligning av sikkerhetsdata er metodologisk utfordrende, men lorlatinib kommer signifikant dårligere ut en alektinib og numerisk dårligere ut enn brigatinib, selv om det er numerisk lavere sannsynlighet for at pasienter avslutter behandling med lorlatinib grunnet uønskede hendelser. Forskjeller i bivirkningsprofiler og klinisk relevans av disse må vurderes av klinikere, og risiko ved bruk av de ulike legemidlene vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Metodebeskrivelsene og resultatene i denne rapporten er en sammenfatning av data Legemiddelverket har fått tilsendt to litteratursøk, to NMA-rapporter og i selve dossieren. Vi har etterspurt, men ikke fått bekreftet hvilke datakutt som er brukt i hvilke analyser for de ulike studiene, og det er usikkert om antagelsen om proporsjonal hasard holder. Sammen med de påpekte forskjellene i studiedesign og pasientpopulasjoner, er det derfor flere kilder som introduserer betydelig usikkerhet i resultatene, og som gjør at analyseresultatene må tolkes med forsiktighet. Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene er kliniske signifikante og relevante for ev. innføring og bruk av lorlatinib i norsk klinisk praksis. Analyseresultatene for PFS er i favør av lorlatinib, men sikkerhetsdata går i disfavør av lorlatinib; OS-data er for umodne for meningsfylte analyser. Det er ikke mulig, gitt tilgjengelige data og gjennomførte analyser, å si noe om effekt av lorlatinib i subgrupper av pasienter.