

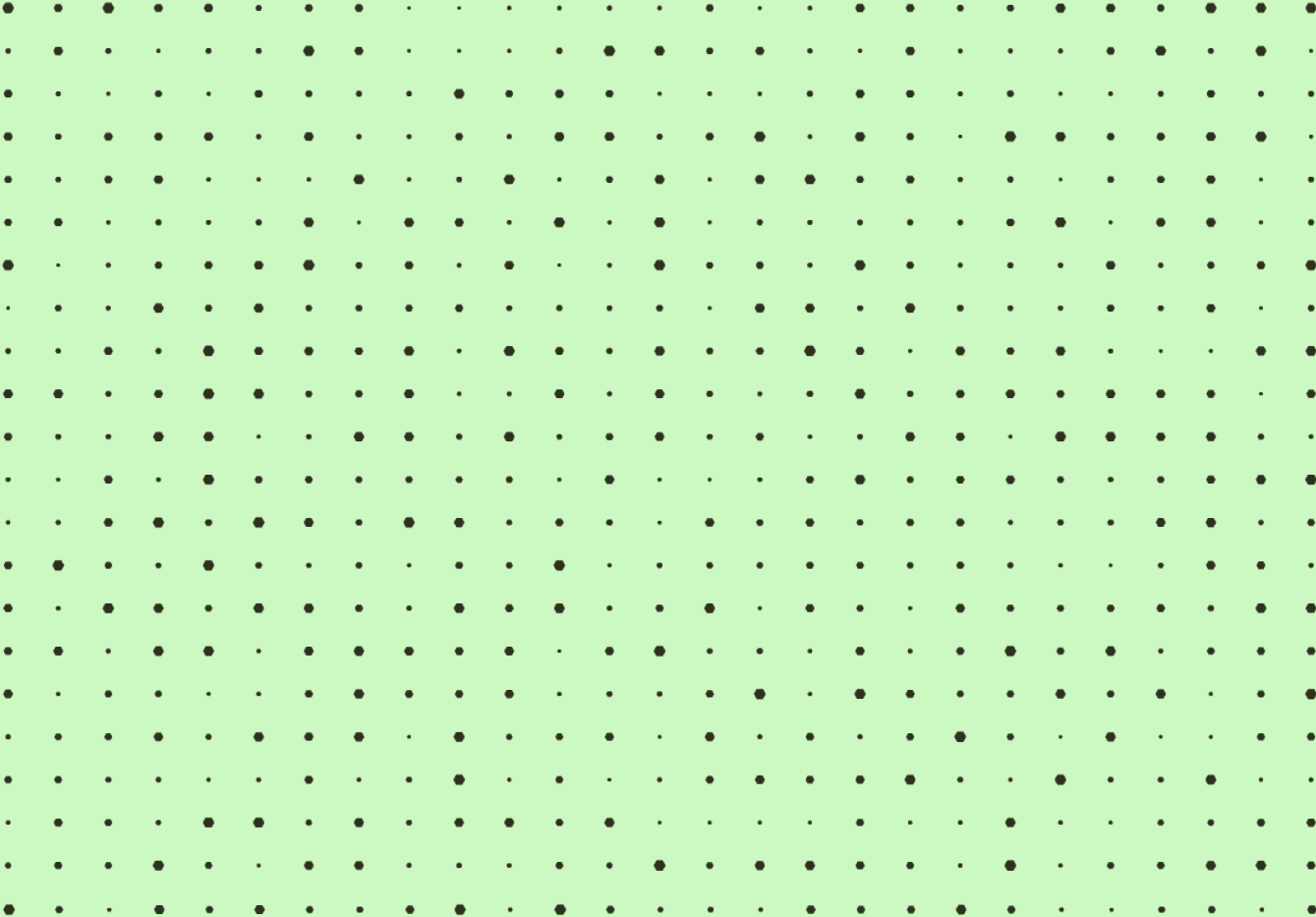
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Alektinib (Alecensa)

Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

ID2024_011

09.10.2024



Innhold

Innhold	1
Metodevurdering av ID2024_011	2
Metode	2
Bakgrunn	3
Klinisk dokumentasjon.....	5
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet.....	8
Referanser	11
Appendiks 1: Logg	12
Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?	14
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	15

Metodevurdering av ID2024_011

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Alecensa (alektinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av alektinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at alektinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om relevante forhold i Norge, samt pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_011: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, med en oppsummering av effekt og sikkerhet, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Alecensa
Virkestoff	Alektinib
ATC-kode	L01ED03
Aktuell indikasjon	Alecensa som monoterapi er indisert som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv NSCLC med høy risiko for tilbakefall (se preparatomtale pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft, ID2017_064, er besluttet innført. Andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft, ID2016_047, er avbestilt av Bestillerforum.
Virkningsmekanisme	Alektinib er en svært selektiv og potent hemmer av ALK- og RET-tyrosinkinase. Hemming av aktiviteten til ALK-tyrosinkinase fører til blokkering av nedstrøms signalveier, og induksjon av tumorcelledød (apoptose).
Dosering	Den anbefalte dosen av alektinib er 600 mg (fire kapsler á 150 mg) to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 1200 mg). Behandlingen bør fortsette inntil tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller i 2 år
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Bakgrunn

Sykdom

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2023 ble det registrert 3297 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Lungekreft er også den krefttypen som tar flest liv i Norge. I Norge var median alder ved diagnose 73 år for både kvinner og menn i 2023. Lungekreft er først og fremst forårsaket av røyking (1).

Det skilles mellom to hovedtyper av lungekreft: ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og småcellet lungekreft. NSCLC utgjør omtrent 80–85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke histologiske undertyper. Adenokarsinom er den vanligste typen av NSCLC, og utgjør cirka 50–60 %, etterfulgt av plateepitelkarsinom som utgjør cirka 25–30 %, og en rekke sjeldnere typer karsinomer (1). NSCLC (primært adenokarsinom) kan videre klassifiseres basert på kreftfremmende genforandringer (såkalte drivermutasjoner). ALK (anaplastisk lymfom kinase)-translokasjon er en slik mutasjon hvor kromosomal re-arrangering og fusjon av ALK-genet til et annet gen fører til produksjon av et unormalt ALK-protein som alltid er aktivt. Dette proteinet stimulerer intracellulære signaleringsveier som fremmer celledeling og hindrer apoptose, og driver på den måten frem utvikling av kreftsykdommen. Pasienter med ALK-positiv NSCLC er oftere ikke-røykere og er yngre sammenlignet med andre lungekreftpasienter (2). Pasienter med ALK-positiv NSCLC utvikler oftere hjernemetastaser (50–60%) sammenlignet med ikke-selektert NSCLC (15-20 %) (3).

Det finnes i dag en rekke målrettede behandlinger som er effektive mot spesifikke mutasjoner, og alle ikke-småcellede karsinomer unntatt plateepitelkarsinom undersøkes derfor for mutasjoner i ALK-genet, i tillegg til andre mutasjoner, som EGFR, BRAF, KRAS, MET, HER2, ROS1, NTRK og RET genene, samt for fusjonstranskript mellom MET ekson 13 og ekson 15 (4).

Sykdommens utbredelse klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (1, 2). I stadium I er svulsten mindre og kan være invasiv, men det er ikke spredning til lymfeknuter eller andre organer. Ved stadium II er svulsten større eller mer invasiv, og det kan i tillegg være spredning til nærliggende lymfeknuter. Ved stadium III sykdom er svulsten ofte enda større og/eller mer invasiv, og/eller med mer omfattende lokoregional lymfeknutespredning. Ved stadium IV er det fjernmetastaser. Stadielinndelingen er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft. Klassifiseringssystemet for stadielinndeling er en internasjonal standard, såkalt UICC/AJCC TNM-klassifisering. Da studien som ligger til grunn for gjeldende indikasjon, ALINA, inkluderte pasienter, var det UICC/AJCC versjon 7 som var gjeldende. For tiden er det 8. versjon som gjelder (5). TNM-versjon 9 er ventet innført i starten av 2025 (4).

I tidligere stadier (I-IIIa) kan kirurgi eller stråleterapi gi helbredelse. Operasjon anbefales til pasienter i stadium I-III som er medisinsk og teknisk operable. (Neo)adjuvant behandling kan gis i tillegg til kirurgi for å redusere risikoen for tilbakefall. Selv om helbredelse er en mulighet, forekommer tilbakefall ofte, noe som øker risikoen for å dø av sykdommen (6). Et amerikansk datasett fra perioden 2011 - 2023 viser median overlevelse på 108,5 måneder for 45 pasienter med ALK-positiv NSCLC i stadium I-IIIa (på linje med EGFR-positiv sykdom), og vesentlig bedre overlevelse sammenlignet med ikke-mutert NSCLC, som var 52,9 måneder (7). I følge norske medisinske fageksperter som DMP har konferert, skyldes den bedre overlevelsen av ALK-positiv NSCLC mulighet for målrettet behandling. Studier gjort før målrettet behandling var tilgjengelig viste lignende prognose for pasienter med ALK-positiv sykdom sammenlignet med ALK-negativ sykdom (17, 18).

Pasientanslag

Den godkjente indikasjonen for foreliggende metode gjelder behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy

risiko for tilbakefall. «Høy risiko for tilbakefall» er definert etter nærmere angitte kriterier i preparatomtalen for Alecensa (8). Studien inkluderte pasienter i stadium IB (≥ 4 cm) - IIIA i henhold til AJCC/AICC versjon 7. I henhold til versjon 8 gjelder dette: stadium IB (T2a med tumor 4 cm eller T2a med endobronkial involvering eller atelektase uavhengig av tumorstørrelse (>3 cm - ≤ 4 cm), stadium IIA, stadium IIB, stadium IIIA og stadium IIIB (med T3N2 eller T4N2 hvor tumor >7 cm eller med invasjon av diafragma). I følge norske kliniske fagekspertter som DMP har konferert, innebærer dette i praksis stort sett pasienter i stadium II-IIIa i henhold til gjeldende versjon (versjon 8).

Ifølge årsrapporten fra kreftregisteret i 2023, var det 377 pasienter med lungekreft i stadium IB – IIIA som ble operert (1). Omtrent 98 % av opererte lungekrefttilfeller er av typen ikke-småcellet karsinom (NSCLC) (9). ALK-translokasjon forekommer hos 3 - 7 % av pasienter med NSCLC type adenokarsinom, betydelig sjeldnere hos pasienter med plateepitelhistologi, men sistnevnte mutasjonstestes vanligvis ikke i norsk klinisk praksis (10-12). Dersom man utelukker plateepitelkarsinom (25 -30 % av NSCLC), tilsier dette at mellom 8 og 19 pasienter årlig kan være aktuelle for alektinib dersom indikasjonen innføres.

De norske medisinske fagekspertene som DMP har konferert, mener pasientanslaget virker rimelig, men påpeker at erfaringsmessig ser det ut til å være færre ALK-positiv som diagnostiseres i tidligere enn i avanserte stadier. Videre mener de det ikke vil bli aktuelt med rutinemessig mutasjonstesting av pasienter med plateepitelhistologi ved innføring av metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lungekreft, senest revidert i juni 2024 (4). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved ikke-småcellet lungekreft i stadium I-III, og operasjon anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Stråleterapi er et alternativ for pasienter som ikke er operable eller som ikke ønsker operasjon.

Kjemoterapi sammen med kirurgi kan øke muligheten for helbredelse, og anbefales til pasienter i stadium II-III (eventuelt også immunterapi (PD(L)1-hemmer) for de med PD-L1-positiv sykdom). Adjuvant kjemoterapi i denne sammenhengen er som regel fire 21-dagers sykluser med cisplatin 75 mg/m² gitt sammen med pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 i hver syklus. Karboplatin kan eventuelt erstatte cisplatin, spesielt hos eldre. Pasienter i stadium II-III med EGFR-positiv sykdom får etter kjemoterapi EGFR-TKI i form av osimertinib i inntil 3 år.

For pasienter i stadium I anbefales generelt kirurgi alene. Pasienter med EGFR-positiv sykdom i stadium IB kan vurderes for adjuvant EGFR-TKI.

Plassering av alektinib i behandlingsalgoritmen

Alektinib vil trolig erstatte dagens behandling som er adjuvant kjemoterapi, for pasienter med ALK-positiv lungekreft i stadium II og IIIA etter komplett reseksjon, dersom metoden blir innført.

De norske medisinske fagekspertene som DMP har konferert, uttrykker et sterkt ønske om å ta alektinib i bruk dersom indikasjonen innføres. De viser til innføring av adjuvant osimertinib til pasienter med komplett reseksjon av EGFR-mutert NSCLC, som var svært velkomment. Videre påpeker de at ALK-mutert NSCLC er en høyrisiko-gruppe som ved innføring av adjuvant alektinib vil få et pasientvennlig (godt tolerert) tilbud med overbevisende effekt i form av risikoreduksjon for tilbakefall generelt, og CNS-tilbakefall spesielt, noe som er av svært stor betydning for pasientene det gjelder.

For pasienter som har fått alektinib adjuvant og progrediert under eller etter behandling, vil lorlatinib være et naturlig valg. Re-behandling med alektinib er, ifølge de medisinske fagekspertene, neppe aktuelt.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at alektinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv NSCLC med høy risiko for tilbakefall. Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ALINA (NCT03456076 (13)). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport

Oversikt over ALINA	
Studiedesign	Fase 3, global, multisenter, åpen, 1:1 randomisert studie.
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med komplett reseksjon av stadium IB (tumor \geq 4 cm) til IIIA ALK-positiv NSCLC i henhold til UICC/AJCC versjon 7. Dette tilsvarer stort sett stadium II-IIIa i henhold til UICC/AJCC versjon 8. Pasienter måtte være tidligere ubehandlet for kreftsykdom og ha ECOG-funksjonsnivå 0 eller 1. Pasienter med metastaser kunne ikke delta. N=257
Intervensjon	Alektinib tabletter 600 mg to ganger daglig (døgndose 1200 mg) i totalt 2 år, eller inntil tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	4 21-dagers sykluser med platinum-basert kjemoterapi i form av cisplatin 75 mg/m ² på dag 1, kombinert med en av følgende: <ul style="list-style-type: none">Vinorelbin 25 mg/m² på dag 1 og 8Gemcitabin 1250 mg/ m² på dag 1 og 8Pemetreksed 500 mg/ m² på dag 1
Utfallsmål	Sykdomsfri overlevelse (DFS), definert som tid fra randomisering til tilbakefall av sykdom eller ny forekomst av NSCLC som vurdert av utprøver, eller død uansett årsak, var primært endepunkt. Testprosedyren var hierarkisk, hvor stadium II-IIIa ble testet først, og deretter betinget testing av ITT- populasjonen (stadium IB – IIIA). Totaloverlevelse (OS) var et viktig sekundært endepunkt. Tid til CNS-tilbakefall eller død var et eksplorativt endepunkt. Helserelatert livskvalitet (HRQoL), målt ved SF-36 v.2, var et eksplorativt endepunkt.
Sikkerhet	AEs (uønskede medisinske hendelser)

Resultater

En oversikt over pasientkarakteristika i ALINA-studien er vist i tabellen under.

Tabell 3. Demografiske og sykdomskarakteristika ved grunnlinje i ALINA- studien (ITT populasjon) (kilde: Roche)

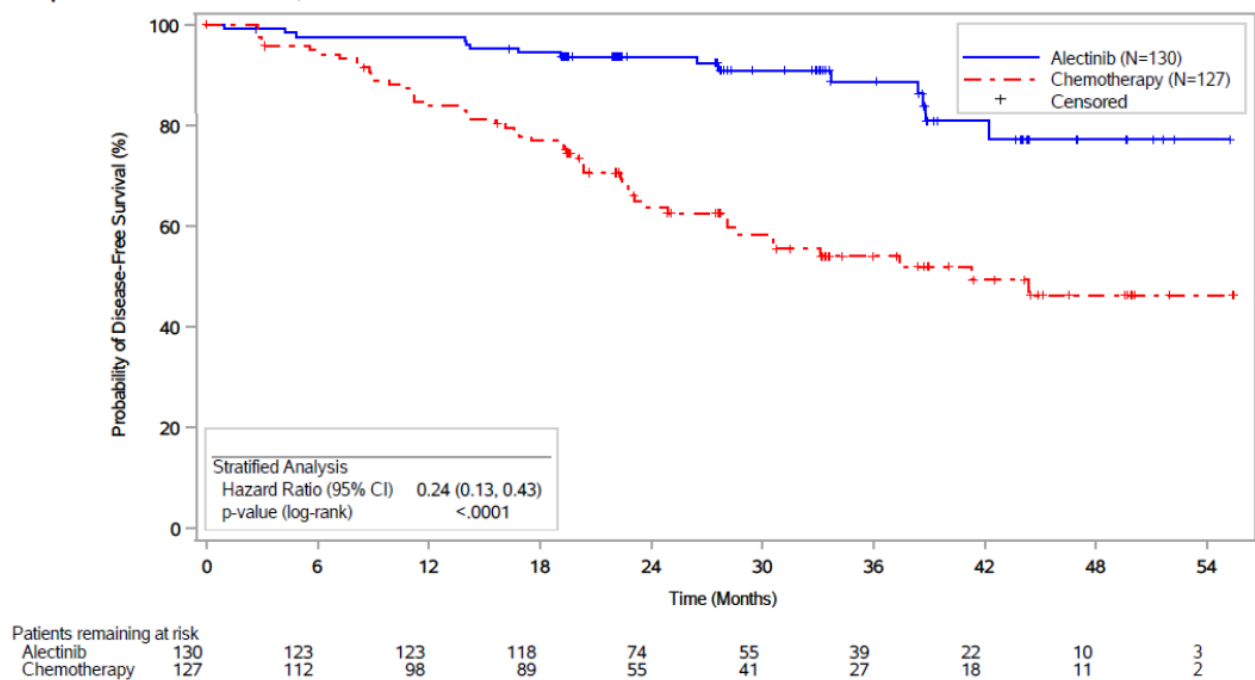
		Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All patients (N=257)
Age (year)	Mean (SD)	53.4 (12.5)	56.6 (11.3)	54.9 (12.0)
	Median	54.0	57.0	56.0
	Min - Max	26-80	33-87	26-87
Sex	Male	55 (42.3%)	68 (53.5%)	123 (47.9%)
	Female	75 (57.7%)	59 (46.5%)	134 (52.1%)
Race (eCRF)	Asian	72 (55.4%)	71 (55.9%)	143 (55.6%)
	Black or African American	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
	White	55 (42.3%)	52 (40.9%)	107 (41.6%)
	Unknown	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
ECOG performance status at baseline	0	72 (55.4%)	65 (51.2%)	137 (53.3%)
	1	58 (44.6%)	62 (48.8%)	120 (46.7%)
Tobacco use history	Never	84 (64.6%)	70 (55.1%)	154 (59.9%)
	Current	5 (3.8%)	3 (2.4%)	8 (3.1%)
	Previous	41 (31.5%)	54 (42.5%)	95 (37.0%)
Largest tumour diameter (cm)	n	129	127	256
	Mean (SD)	3.25 (2.24)	3.08 (1.70)	3.17 (1.99)
	Median	3.00	2.70	2.80
	Min - Max	0.8-17.0	0.6-10.0	0.6-17.0
Histology	Squamous	6 (4.6%)	3 (2.4%)	9 (3.5%)
	Non-Squamous	124 (95.4%)	124 (97.6%)	248 (96.5%)
Subtype histology in non-squamous	n	124	124	248
	Adenocarcinoma	119 (96.0%)	119 (96.0%)	238 (96.0%)
	Mixed (Not incl. Small Cell)	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
	NSCLC/NOS	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
	Other	1 (0.8%)	4 (3.2%)	5 (2.0%)
Primary tumour stage per AJCC 7th edition	T1a	30 (23.1%)	37 (29.1%)	67 (26.1%)
	T1b	21 (16.2%)	22 (17.3%)	43 (16.7%)
	T2a	59 (45.4%)	47 (37.0%)	106 (41.2%)
	T2b	4 (3.1%)	10 (7.9%)	14 (5.4%)
	T3	15 (11.5%)	8 (6.3%)	23 (8.9%)
	T4	1 (0.8%)	3 (2.4%)	4 (1.6%)
Regional lymph node stage	N0	21 (16.2%)	18 (14.2%)	39 (15.2%)
	N1	45 (34.6%)	43 (33.9%)	88 (34.2%)
	N2	64 (49.2%)	66 (52.0%)	130 (50.6%)
Distant metastasis stage	M0	130 (100%)	127 (100%)	257 (100%)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (IxRS)	Stage IB	14 (10.8%)	12 (9.4%)	26 (10.1%)
	Stage II	47 (36.2%)	45 (35.4%)	92 (35.8%)
	Stage IIIA	69 (53.1%)	70 (55.1%)	139 (54.1%)

En hierarkisk testprosedyre ble gjennomført hvor hypotesen om overlegenhet av alectinib over kjemoterapi i stadium II-IIIa sykdom ble testet først, og ITT-populasjonen (stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA i henhold til UICC/AJCC v. 7) ble testet betinget etter at primæranalysen var funnet signifikant. Dette for å kontrollere type I-feilraten. Hovedendepunktet ble nådd ved første interimanalyse, og alle presenterte effektresultater er fra dette datakuttet, 26.06.2023. Oppfølgingstiden var da mellom 18,5 måneder og 58 måneder, med median oppfølgingstid for overlevelse på omtrent 28 måneder. På dette tidspunktet hadde 66% av pasientene i alectinib-armen gjennomført behandlingen, mens 20 % fortsatt sto på behandling og 14 % hadde avbrutt behandlingen. Siden godkjent indikasjon omfatter pasienter med stadium IB (tumor ≥ 4 cm) – IIIA sykdom i henhold til UICC/AJCC versjon 7 (ITT-populasjonen),

fokuserer rapporten på resultater fra denne populasjonen. OS data var ved datakutt svært umodne med kun seks registrerte dødsfall (2 i alektinib-armen og 4 i kjemoterapi-armen).

Sykdomsfri overlevelse (DFS)

Dataene viste bedre DFS med alektinib sammenlignet med kjemoterapi i ITT-populasjonen. Median DFS ble ikke nådd i alektinib-armen, og var 41,3 (95 % KI 28,5 – NE) måneder i kjemoterapi-armen. Etter tre år var 88,7 (95 % KI 81,8 – 95,6) % hendelsesfri med alektinib, mot 54,0 (95 % KI 43,4 – 64,2) % med kjemoterapi. HR for alektinib vs. kjemoterapi var 0,24 (95 % KI 0,13 – 0,43). Resultatene for DFS var svært like i de to populasjonene som ble testet. Kaplan-Meier plott over DFS i ITT-populasjonen er vist i Figur 1.



Figur 1. Kaplan-Meier plott over sykdomsfri overlevelse (DFS) hos pasienter med stadium IB (tumor ≥ 4 cm)-IIIA sykdom (kilde: (14))

CNS-tilbakefall

Tid til CNS-tilbakefall eller død var et prespesifisert eksplorativt endepunkt. Ved datakutt var det en lavere andel i alektinib-armen (3,8 %) som hadde opplevd CNS-tilbakefall (eller død), sammenlignet med kjemoterapi-armen (14,2 %). Etter tre år var 95,5 (95 % KI 91,0 – 100) % hendelsesfri i alektinib-armen, mot 79,7 (95 % KI 70,4 – 89,0) % i kjemoterapi-armen, HR 0,22 (95 % KI 0,08 – 0,58). Median tid til CNS-tilbakefall ble ikke nådd i noen av studiearmene.

Sikkerhet

Uønskede hendelser ble registrert under behandling og inntil 28 dager etter siste dose med alektinib eller inntil 28 dager etter siste avsluttet syklus med kjemoterapi. Median behandlingstid var omtrent to år for alektinib og 2,1 måneder for kjemoterapi. Sikkerhetsprofilen for alektinib ved adjuvant behandling var lignende som tidligere kjent ved avansert NSCLC. Vanlige bivirkninger (≥ 10 %) med alektinib er forstoppelse, myalgi, ødem, anemi, utslett, økte leververdier og vektøkning. Det var omtrent lik andel grad 3 og 4 bivirkninger i begge studiearmene i ALINA-studien (29,7 % for alektinib og 30,8 % for kjemoterapi). Færre pasienter avsluttet behandling pga. bivirkninger med alektinib

(5,5 %) sammenlignet med kjemoterapi (11,7 %), men andelen som endret dosering grunnet bivirkninger var høyere med alektinib (38,3 %) enn med kjemoterapi (21,7 %). For fullstendig oversikt over sikkerhetsprofilen, henvises det til vurderingsrapporten og preparatomtalen for Alecensa (8, 14).

Helserelatert livskvalitet

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i ALINA-studien ved bruk av det generiske instrumentet SF-36v2. Dette spørreskjemaet består av i alt 36 spørsmål oppdelt i åtte underkategorier (Fysisk funksjonsevne, fysisk rolle, kroppslig smerte, generell helse, vitalitet, sosial funksjonsevne, emosjonell rolle og mental helse) som igjen kan deles i to hovedkategorier (fysisk helse og mental helse). Scoringen er normbasert på en generell amerikansk populasjon, med gjennomsnittsverdier for hver kategori på 50 (SD 10). Høyere score indikerer bedre helse. Pasientene besvarte SF-36v2 ved grunnlinje, hver 3. uke frem til uke 12, deretter hver 12. uke frem til uke 96 eller tilbakefall, trekk av samtykke eller død. Svarprosenten i ALINA-studien var generelt relativt høy (~90 %) gjennom hele studieperioden.

Ved baseline var scorene sammenlignbare og lave i begge studiearmene (<50), noe som kan tyde på noe dårligere fysisk og mental helse sammenlignet med en amerikansk generell populasjon. Generelt økte scorene i alektinib-armen gradvis gjennom studieperioden, mens i kjemoterapi-armen var HRQoL-scorene noe lavere ved slutten av behandlingsperioden (uke 12), og økte deretter. Scorene var ved siste visitt (uke 96), på linje med generell befolkning i begge behandlingsarmene (data ikke vist).

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av adjuvant alektinib for voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av ALK-positiv NSCLC i stadium IB (tumor ≥ 4 cm) – IIIA (i henhold til UICC/AJCC v. 7), er dokumentert gjennom den kliniske studien ALINA. Studien randomiserte pasienter til adjuvant behandling med enten alektinib 600 mg x 2 i inntil to år, eller standard cisplatin-basert kjemoterapi. Studien viste klart bedre sykdomsfri overlevelse (DFS) ved behandling med alektinib fremfor kjemoterapi ved første interimanalyse: etter tre år var 88,7 % sykdomsfri i alektinib-armen, mot 54 % i kjemoterapi-armen, HR 0,24 (95 % KI 0,13 – 0,43). Også CNS-metastasefri overlevelse var klart bedre med alektinib: etter tre år var 95,5 % fri for CNS-metastaser i alektinib-armen, mot 79,7 % i kjemoterapi-armen, HR 0,22 (95 % KI 0,08 – 0,58). Gevinsten i form av bedret sykdomsfri- og CNS-metastasefri overlevelse med alektinib vurderes å være klinisk verdifull. Spesielt CNS-tilbakefall forekommer oftere ved ALK-positiv NSCLC sammenlignet med ikke-mutert NSCLC, og er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet.

Overlevelsesdata er foreløpig svært umodne, og det er derfor ikke mulig å konkludere om det er overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med alektinib. DMP vurderer at den store fordelingen i DFS og CNS-tilbakefallsfri overlevelse som er observert med alektinib, tilsier økt sannsynlighet for en reell overlevelsesfordel over kjemoterapi.

For en kontekstualisering av resultatene, mener DMP det er relevant å se til osimertinib, en målrettet behandling som ble innført i Norge til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av EGFR-mutert NSCLC i stadium IB – IIIA i 2022 (15). Studien som dokumenterte effekten av osimertinib (ADAURA) har lignende design som ALINA-studien, men til forskjell fra ALINA, kunne pasientene ha mottatt adjuvant kjemoterapi før oppstart osimertinib, og de ble behandlet i inntil 3 år med osimertinib eller placebo (inntil 2 år i ALINA). DFS er primærendepunkt og OS er et sekundært endepunkt (16). Oppdaterte resultater fra denne studien viser 3-års DFS-rater på henholdsvis 85 % og 44 % med osimertinib og placebo i ITT-populasjonen, HR 0,27 (95 % KI: 0,21 – 0,34). Overlevelsesdata fra

denne studien er relativt modne, og viser overlevelsesgevinst med osimertinib: 5-års overlevelse var 88 % med osimertinib mot 78 % med placebo, HR 0,49 (95 % KI: 0,34 – 0,70).

Bivirkninger, inkludert grad 3 og 4, oppsto hos en lignende andel av pasientene med alektinib og kjemoterapi i ALINA-studien. Dette må ses i sammenheng med at pasienter ble behandlet med alektinib i omtrent to år, mens median varighet av kjemoterapibehandlingen var 2,1 måneder. Flere pasienter i kjemoterapi-armen avsluttet behandling grunnet bivirkninger. Generelt anses ALK-inhibitorer for å være relativt godt tolerert, og er vist å bedre pasientenes helserelaterte livskvalitet sammenlignet med kjemoterapi ved avansert sykdom (17).

De norske medisinske fageksperter som DMP har konferert, støtter vurderingene om klinisk verdifull gevinst av adjuvant alektinib som er vist hos den aktuelle pasientpopulasjonen i form av bedret DFS, og spesielt bedret CNS-metastasefri overlevelse. De mener det ikke er forskjeller mellom den inkluderte pasientpopulasjonen i ALINA-studien og norsk klinisk praksis som skulle tilsi at det kan forventes dårligere resultater i en norsk populasjon. De understreker videre, at selv om OS-data for alektinib foreløpig er umodne, så viser resultatene som ble oppnådd med osimertinib i ADAURA-studien, med DFS-HR på 0,27, en signifikant OS-HR på 0,49. De mener at den store fordelene i DFS og CNS-tilbakefallsfri overlevelse som er observert med alektinib tilsier stor sannsynlighet for en reell overlevelsesfordel. Videre vurderer de at alektinib var betydelig bedre tolerert enn kjemoterapi i ALINA-studien, da 2,1 måneder med kjemoterapi ga lik totalforekomst av bivirkninger som nesten 2 år med alektinib. De peker også på gevinsten ved å slippe langtidsbivirkninger som kan oppstå med kjemoterapi (spesielt cisplatin), noe som ikke kommer frem i den kliniske studien ALINA, siden registrering av bivirkninger opphørte 29 dager etter at behandlingene var avsluttet. De sier også at alektinib har en noe gunstigere bivirkningsprofil enn flere av de andre ALK-hemmerne.

Ressursbruk

DMP vurderer at beregningene for alektinib kan ta utgangspunkt i dosering som angitt i preparatomtalen. Behandlingen med alektinib gis oralt i to år eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I ALINA-studien var median behandlingsvarighet med alektinib 23,9 måneder.

Legemiddelkostnader ved bruk av alektinib til behandling av aktuell pasientpopulasjon er betydelig høyere sammenlignet med kjemoterapi, som er aktuell komparator. En oppsummering av legemiddel- og administrasjonskostnader vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Stadium II-III NSCLC vurderes å være en alvorlig sykdom. Selv om helbredelse er en mulighet i tidligere stadier, tyder foreløpige studiedata fra ALINA-studien på at i underkant av 50 % av pasientene med ALK-positiv NSCLC som blir operert og får adjuvant behandling med kjemoterapi, opplever å få tilbakefall innen 3 år. Tilbakefall medfører økt risiko for å dø av sykdommen. Data fra nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter som er operert for lungekreft generelt, i perioden 2019-2023, er 78 %. Overlevelsen er høyest for pasienter operert i stadium I (88,3 %), fallende til 51,0 % for pasienter operert i stadium III (1). Samme publikasjon viser at ALK-positiv NSCLC (alle stadier) virker å ha bedre relativ 5-års overlevelse sammenlignet med ALK- eller EGFR-negativ NSCLC, henholdsvis om lag 50 % mot om lag 40 %. Relativ overlevelse for ALK-positiv NSCLC er på linje med EGFR-mutert NSCLC. Et amerikansk datasett fra perioden 2011 - 2023 viser median overlevelse på 108,5 måneder for pasienter med ALK-positiv NSCLC i stadium I-III (på linje med EGFR-positiv sykdom) (7).

DMP (tidligere Legemiddelverket) har i en tidligere metodevurdering beregnet alvorlighetsgraden for EGFR-mutert NSCLC i stadium IB-III A som mottar adjuvant kjemoterapi etter fullstendig reseksjon (15). Her ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs, avhengig av hvilken alder som ble lagt til grunn. Det finnes lite data over alder ved diagnose av ALK-positiv NSCLC i stadium IB-III A, men median alder for pasientene i ALINA-studien var noe lavere enn for pasientene som ble inkludert i studien som danner grunnlag for ovennevnte metodevurdering. En amerikansk publikasjon har også nylig vist litt lavere alder for pasienter med ALK translokasjoner sammenlignet med EGFR-mutasjoner ved diagnose av stadium I-III NSCLC (7). En norsk publikasjon basert på komplette registerdata i perioden 2013 – 2020 tyder også på at norske pasienter behandlet for ALK-positiv sykdom generelt kan være yngre sammenlignet med pasienter behandlet for EGFR-positiv sykdom (henholdsvis 63 år vs. 71 år) (18). På bakgrunn av dette mener DMP at lignende prognosetap, eller noe høyere, er sannsynlig for den aktuelle populasjonen i foreliggende metode.

Usikkerhet

Overlevelseshdata fra ALINA-studien er foreløpig svært umodne, og det er derfor for tidlig å endelig konkludere om det er en overlevelseshgevinst over adjuvant kjemoterapi ved behandling med adjuvant alektinib. DFS er ikke et validert surrogatendepunkt for OS i studier av adjuvant behandling av NSCLC med ALK-translokasjoner.

Referanser

1. Krefregisteret. Årsrapport 2023. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. 2024.
2. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2010;46(10):1773-80.
3. Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e510-21.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2024.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
6. Kari Chansky FCD, Andrew G. Nicholson, , Valerie W. Rusch EV, Patti Groome, , Catherine Kennedy MK, Michael Peake, Lynn Shemanski, , Vanessa Bolejack JJC, PhD,a Hisao Asamura, , Ramón Rami-Porta obotISaPF, Committee AB, and Participating Institutions,. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(7):1109-21.
7. Rous FA, Sussell, J., Kochounian, C.N., Zhang, Q., Majda, T., Sheinson, D., Ogale, S., Bara, I., Gadgeel, S. . Real-world outcomes in patients with biomarker selected early stage non-small cell lung cancer. Poster Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO) May 31–June 4, 2024.
8. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Alecensa [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_no.pdf.
9. Nilssen Y, Brustugun OT, Fjellbirkeland L, Grønberg BH, Haram PM, Helbekkmo N, et al. Small Cell Lung Cancer in Norway: Patterns of Care by Health Region and Survival Trends. *Clinical Lung Cancer*. 2024;25(5):e221-e8.e3.
10. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *The lancet oncology*. 2015;16(7):e342-e51.
11. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
12. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13):4275-83.
13. ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03456076?cond=NSCLC&term=adjuvant&intr=alectinib&rank=2>.
14. European Medicines Agency. Assessment report Alecensa Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Nye Metoder. ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) - Indikasjon III. Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner. 2022 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/osimertinib-tagrisso-indikasjon-iii/>.
16. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-47.
17. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
18. Eide IJZ, Nilssen Y, Stensland EM, Brustugun OT. Real-World Data on EGFR and ALK Testing and TKI Usage in Norway-A Nation-Wide Population Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5).

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	06-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-06-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-08-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	12-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	09-10-2024
Total tid hos DMP ¹	114 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	107 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	66 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	56 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlape.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Henrik Horndalsveen	Helse Sør-Øst
Odd Terje Brustugun	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter 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. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Maria Almlöf	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

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 (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Roche har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken. Roche har midlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken.