

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019\_115

Entrectinib (Rozlytrek) til behandling  
av ROS1-positiv lokalavansert eller  
metastatisk ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-10-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en relativ effekt vurdering. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Rozlytrek (entrektinib). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Rozlytrek i henhold til bestilling ID2019\_115 - Forenklet metodevurdering av Rozlytrek (entrektinib), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Rozlytrek til behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft til pasienter som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmer. Rozlytrek er en tyrosinkinasehemmer. Den generelle kliniske effekten av Rozlytrek ved behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 10 pasienter er aktuelle for behandling med Rozlytrek hvert år i Norge.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av entrektinib til behandling av ROS1-positiv, metastatisk ikke-småcellet lungekreft vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test i denne saken.

### Behandling av ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft i norsk klinisk praksis

Ifølge Nasjonale retningslinjer gis tyrosinkinasehemmeren Xalkori (krizotinib) (250 mg x 2) i førstelinge inntil progresjon til pasienter med NSCLC som har fått påvist ROS1- rearrangering (1).

### Komparator

Legemiddelverket mener at komparatoren til Rozlytrek (entrektinib) i denne metodevurderingen vil være Xalkori (krizotinib).

Roche har levert inn en indirekte sammenligning (MAIC) der Rozlytrek (entrektinib) sammenlignes med Xalkori (krizotinib).

### Effektdokumentasjon

Effekt- og sikkerhetsdata for entrektinib er basert på de samlede enarmede fase I-studiene ALKA og STARTRK-1 og den enarmede fase II-studien STRARTK-2. Totalt 161 pasienter ble inkludert i effektivitetsanalysen (datakutt, DCO, 1.mai 2019), og 210 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalysen (DCO 31.oktober 2018). Objektiv responsrate (ORR, BICR-vurdert) var 67,1% (95% KI: 59,25, -74,27), median responsvarighet (DOR) var på 15,7 måneder (13,9, 28,6), median PFS (BIRC-vurdert) var 15,7

(11,0, 21,1), og median PFS (utprøvert) var 13,83 måneder (10.02-15.64), mens median OS ikke ble nådd. I tillegg seponerte 7,7% av pasientene (16/209) på grunn av bivirkninger.

Data for krizotinib er basert på en enarmet fase I-Profile 1001-studie. Tumorrespons ble vurdert av utprøver. ORR var 72% (95% KI 58-83), median PFS var 19,3 måneder (15,2–39,1) og median OS var 51,4 måneder (29,3-NE). Ingen av de 53 pasientene i studien avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger.

Den justerte indirekte sammenlikningen (MAIC) viser at det ikke var forskjell i ORR eller OS mellom entrectinib og krizotinib, selv om en trend som favoriserte entrectinib kunne observeres for OS. I kontrast var utprøvert PFS statistisk signifikant dårligere for entrectinib sammenlignet med krizotinib.

Studiene for entrectinib og Profile 1001 for krizotinib har forskjellige definisjoner av PFS endepunkt, oppfølgingstid og noen viktige pasientkarakteristikker som ikke ble inkludert i matching. Derfor har den innsendte ITC mange begrensninger, og resultatene må tolkes med forsiktighet. Ingen bevis for en konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og krizotinib er blitt presentert.

### **Alvorlighet og helsetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I metodevurderingen av Xalkori (krizotinib, komparator) har Legemiddelverket tidligere anslått at pasienter med ROS1-positiv NSCLC mister om lag 24 gode leveår grunnet sykdommen (2).

### **Legemiddelverkets vurdering**

De innsendte dataene viser ikke klinisk relevante forskjeller i effekten av entrectinib sammenlignet med krizotinib i ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Den innsendte ITC har mange begrensninger, og resultatene må tolkes med varsomhet. Det er ikke blitt presentert noen bevis for en konsistent forskjell i effekt mellom entrectinib og krizotinib.

---

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD .....	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHALDSFORTEGNELSE.....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	9
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>10</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	10
1.2 ROS1-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	10
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	11
1.4 BEHANDLING AV ROS1-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT .....	11
1.4.1 <i>Behandling med entrectinib</i> .....	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Plassering av Rozlytrek i behandlingstilbudet</i> .....	12
1.4.4 <i>Komparator</i> .....	12
1.4.5 <i>Behandling med krizotinib</i> .....	12
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	14
<b>3 PICO .....</b>	<b>21</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	21
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR.....	24
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	25
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	29
3.4.3 <i>Indirekte behandlingssammenligningsresultater</i> .....	30
<b>4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON.....</b>	<b>35</b>

REFERANSER .....	36
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....	38

## LOGG

<b>Bestillings-ID:</b>	ID2019_115 Entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for entrectinib til behandling av lokalavansert eller metastatisk ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche
<b>Preparat:</b>	Rozlytrek
<b>Virkestoff:</b>	Entrectinib
<b>Indikasjon:</b>	Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.
<b>ATC-nr:</b>	L01X E16
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-02-2020
Klinikere kontaktet for første gang	21-08-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-03-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-04-2020 15-05-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30-04-2020 06-07-2020
Rapport ferdigstilt:	05-10-2020
Saksbehandlingstid:	220 dager hvorav 79 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 141 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg Bjørn Oddvar Strøm Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Øystein Fløtten Odd Terje Brustugun Martin Petersen

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
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BICR	Blinded Independent Central Review
CCOD	Clinical Cut-Off Date
DCO	Data cut off
DOR	Duration of response
ECOD	Enrollment Cut-Off Date
FISH	Fluorescens in situ hybridisering
HR	Hazard Ratio
IA	Investigator-assessed
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirect Treatment Comparison
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objective response rate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
SLR	Systematic Literature Review
TTD	Time to treatment discontinuation
TTR	Time to tumor response
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes entrektinib (Rozlytrek) til behandling av ROS1-positiv, metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med oppsummering av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av entrektinib sammenlignet med krizotinib i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2019\_115).

Den 10. august 2020 fikk Rozlytrek betinget markedsføringstillatelse, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Denne rapporten omhandler behandling av voksne med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av entrektinib til behandling av ROS1-positiv, metastatisk ikke-småcellet lungekreft vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS heretter forkortet LIS.

Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test i denne saken.

## 1.2 ROS1-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for begge kjønn i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2018 ble det registrert 3135 nye tilfeller, og samme år døde 2138 pasienter av denne sykdommen (3, 4). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge, og 64 % av pasientene blir diagnostisert for sent til å kunne få behandling med kurativ hensikt. Femårsoverlevelse for lungekreft var 23 %, med en høyere overlevelse hos kvinner enn hos menn (3). Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og man regner med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene i Norden. En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesrelatert eksponering, selv etter korrigerings for røykevaner (5). I dag deles lungekreft i ulike typer basert på histologi. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av tilfellene. Ikke-småcellet lungekreft deles opp i undergruppene plateepitelkarsinom (23%) og ikke-plateepitelkarsinom (77%) (3). I undergruppen ikke-plateepitelkarsinom, er adenokarsinomer den største gruppen med 1412 bekreftede tilfeller i 2018 (3).

ROS1-genet, lokalisert på kromosom 6, koder for en reseptor tyrosin kinase i insulin-reseptor-familien. Normal-funksjonen til denne reseptoren er foreløpig ikke kjent. Rearrangering av genet fører til uttrykk av et aktivert fusjonsprotein (flere ulike ROS1-partnere er beskrevet) som stimulerer signalveier nedstrøms for reseptor, og som dermed opptrer som en onkogen driver. Rearrangering av

ROS1-genet forekommer i 1-2 % av adenokarsinom i lunge, og kan påvises ved de molekylærbiologiske sekvenseringsmetodene FISH, RT-PCR eller NGS. Immunhistokjemisk undersøkelse kan brukes som screening og testing ROS1 anbefales rutinemessig hos pasienter med NSCLC (5). Pasienter med ROS1-fusjoner er noe yngre og har ikke en historie med røyking like ofte som andre pasienter med NSCLC (6, 7).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Legemiddelverket har i en tidligere metodevurdering anslått pasientgrunnlaget som er aktuelle for førstelinjebehandling av ROS1-positiv NSCLC til omtrent 10 pasienter i året (1).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden 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 Roche dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Etttersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere om relativ effekt og sikkerhet av entrektinib sammenlignet med krizotinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I metodevurderingen av Xalkori (krizotinib, komparator) har Legemiddelverket tidligere anslått at pasienter med ROS1-positiv NSCLC mister om lag 24 gode leveår grunnet sykdommen (2).

## 1.4 BEHANDLING AV ROS1-POSITIV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

### 1.4.1 Behandling med entrektinib

- Indikasjon
  - Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 12 års alder som har solide tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (*NTRK*)-genfusjon,
    - og som har en lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet, og
    - som ikke har mottatt tidligere behandling med *NTRK*-hemmer
    - som ikke har noen tilfredsstillende behandlingsalternativer.
  - **Rozlytrek er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ROS1-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.**
- Virkningsmekanisme

Entrektinib er en hemmer av tropomyosin reseptor tyrosinkinaser TRKA, TRKB og TRKC (kodet av henholdsvis nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genene NTRK1, NTRK2 og NTRK3), proto-onkogen tyrosin-proteinkinase ROS (ROS1) og anaplastisk lymfomkinase (ALK).

- **Dosering**

Til voksne er den anbefalte dosen 600 mg entrektinib én gang daglig, som kontinuerlig behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dersom det er nødvendig med dosereduksjon basert på toleranse, reduseres dosen først til 400 mg én gang daglig, og dersom dette ikke er tilstrekkelig kan dosen ytterligere reduseres til 200 mg én gang daglig. Dersom denne dosen ikke tolereres, skal entrektinib seponeres permanent.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) var fatigue, forstoppelse, dysgeusi, ødem, svimmelhet, diaré, kvalme, dysestesi, dyspné, anemi, vektøkning, økt blodkreatinin, smerter, kognitive lidelser, oppkast, hoste og feber. De hyppigste alvorlige bivirkningene ( $\geq 2\%$ ) var lungeinfeksjon (5,2 %), dyspné (4,6 %), kognitiv svekkelse (3,8 %) og pleuraeffusjon (2,4 %). Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 4,4 % av pasientene.

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

De nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefaler krizotinib til tidligere ubehandlede pasienter med påvist ROS1-mutasjon. Ved progresjon etter målrettet behandling med krizotinib gis kjemoterapi sammen med immunterapi. (3)

#### **1.4.3 Plassering av Rozlytrek i behandlingstilbudet**

Gitt indikasjonen og norske behandlingsretningslinjer antas at det at entrektinib vil bli brukt i stedet for krizotinib som førstelinjebehandling av ROS1-positiv NSCLC, avhengig av anbefalinger i retningslinjene fra LIS.

#### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er krizotinib.

#### **1.4.5 Behandling med krizotinib**

- **Indikasjon**

Krizotinib er indisert som monoterapi til:

- førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikkesmåcellet lungekreft (NSCLC),
- behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC),
- **behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).**

- **Virkningsmekanisme**

Krizotinib er en selektiv lavmolekylær hemmer av ROS1-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter. Den binder til ATP-bindingssete til kinasen, hemmer signalering fra denne reseptoren og induserer celledød

- **Dosering**

Den anbefalte doseringen av krizotinib er 250 mg to ganger daglig (500 mg daglig), som kontinuerlig behandling. Dersom det er nødvendig med dosereduksjon på grunn av bivirkninger, reduseres dosen først til 200 mg to ganger daglig, og dersom dette ikke er tilstrekkelig kan dosen ytterligere reduseres til 250 mg én gang daglig. Dersom denne dosen ikke tolereres, skal krizotinib seponeres permanent.

- ***Bivirkninger***

De hyppigst forekommende bivirkningene forbundet med opphold i dosering var nøytropeni (11 %), forhøyede aminotransferaser (7 %), oppkast (5 %) og kvalme (4 %), de vanligste bivirkningene som forårsaket dosereduksjon var forhøyede aminotransferaser (4 %) og nøytropeni (3 %).

For mer utfyllende informasjon om krizotinib henvises det til preparatomtalen til Xalkori (8).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Det finnes ikke effekt- og sikkerhetsdata fra direkte sammenlignende studier mellom entrectinib og krizotinib. Dokumentasjon av relativ effekt baserer seg derfor på en indirekte sammenligning (ITC) av studier ved to metoder: en naiv sammenligning og en matchet justert indirekte sammenligning (MAIC). En naiv sammenligning innebærer en sammenligning av faktiske, ikke-justerte resultater fra studiene. En slik tilnærming er vil kunne ha systematiske skjevheter dersom det er forskjeller i studiedesign og pasientegenskaper. MAIC-tilnærmingen prøver å justere for forskjeller i pasientkarakteristika, men tar ikke hensyn til forskjeller i studiedesign. I en uforankret MAIC, dvs. en sammenligning uten en felles komparator, må alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer samles og justeres for (9).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

En systemisk litteraturgjennomgang (SLR) ble utført 31. mars 2020 for å identifisere relevante studier for entrectinib og krizotinib. Standard databaser ble søkt: Medline, MedlineEpub Ahead of Print (In-Process og andre ikke-indekserte sitater), Embase og EBM Reviews. I tillegg ble det søkt i konferansmateriell, kliniske studieregistre og HTAs fra de siste 3 årene. Kvalitetskriteriene inkluderte kliniske studier av en hvilken som helst design (med unntak av rapporter om en enkelt pasient), utført hos pasienter med ROS1 + NSCLC. Kvalitetsvurdering (risiko for skjevhet, kvalitetssikring) av primære, fulle publikasjoner som ble anbefalt for inkludering i MAIC, ble utført ved bruk av en sjekklister for kvalitetsvurdering (10) av ikke-randomiserte kontrollerte studier [RCT]).

Det kliniske utviklingsprogrammet for **entrectinib** i ROS1-positiv NSCLC består av tre kliniske studier: ALKA (11), STARTRK-1 (12) og STARTRK-2 (13).

En samlet analyse av effekt ved ROS1-positiv NSCLC ble utført i de tre studiene, basert på ROS1-positiv *Efficacy Evaluable Analysis-set* (N = 161), som består av voksne pasienter med ROS1-positiv NSCLC med målbar sykdom ved baseline og minst 6 måneders oppfølging (ECOD: 31. oktober 2018, CCOD: 1. mai 2019), og ingen tidligere behandling med en ROS1-hemmer. På grunn av den lave forekomsten av ROS1-positiv NSCLC, var både *US Food and Drug Administration* (FDA) og *European Medicines Agency* (EMA) enige i forslaget om å slå sammen data for sikkerhet og effekt fra de kliniske studiene. Hovedforskjellen mellom studiene er doseringen. Alle pasienter i STARTRK-2 fikk 600 mg en gang daglig, som tilsvarer godkjent dose, noe som gjør det til den mest representative studien. I STARTRK-1 fikk 6 av 7 pasienter 600 mg en gang daglig og én fikk 600-800 mg/dag. Pasienter i ALKA ble behandlet i henhold til forskjellige doseringsplaner; ingen av disse planene ble justert til et kontinuerlig daglig doseringsregime på 600 mg / dag (som i STARTRK-1 og -2). Totalt sett ble de fleste pasientene i de tre studiene (minst 151) behandlet med 600 mg daglig dose av entrectinib. Resultatene i *Efficacy Evaluable Analysis-settet* (N = 161) var i tråd med resultatene fra STARTRK-2, noe som tyder på at sammenslåing av studiene ikke har noen stor innvirkning på resultatene.

For **krizotinib** ble Profile 1001-studien (14) med en median oppfølgingsperiode på 62,6 måneder (DCO 30. juni 2018) identifisert som den mest relevante studien. En annen studie av Wu et al. 2018 (15) ble også funnet i søket. Legemiddelverket er enig med Roche i at denne sammenligningen ikke ville være representativ for den norske befolkningen ettersom studien utelukkende inkluderte østasiatiske pasienter.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
ALKA-372-001 (ALKA) <i>Phase I, single-arm, first-in-human, multicentre, open-label, ascending-dose study with dose escalation according to a standard 3+3 scheme</i>	Patients (≥18 years old) with advanced or metastatic solid tumors with TRKA/B/C, ROS1, or ALK molecular alterations	Rozlytrek was administered orally in three dose schedules	Safety-based	ORR and DOR, as evaluated by blinded independent central review (BICR) according to RECIST v1.1, PFS, OS Time to treatment discontinuation (TTD) Adverse effects of treatment
RXDX-101-01 (STARTRK-1) <i>Phase I, single-arm, multicentre, open-label, ascending-dose study with dose escalation according to a standard 3+3 scheme</i>	Patients (≥18 years old) with solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1, or ALK molecular alterations	Rozlytrek 600 mg orally once daily	Safety-based	ORR and DOR, as evaluated by BICR according to RECIST v1.1, PFS, OS, TTD, Adverse effects of treatment
RXDX-101-02 (STARTRK-2) <i>Phase II, global, single-arm, registration-enabling, multicentre, basket study</i>	Patients (≥18 years old) with advanced or metastatic solid tumors with NTRK1/2/3, ROS1, or ALK gene fusion (excluding ALK-positive NSCLC)	Rozlytrek 600 mg orally once daily	ORR and DOR, as evaluated by blinded independent central review (BICR) according to RECIST v1.1	PFS, OS, TTD, Adverse effects of treatment Health-related quality of life
Profile 1001 <i>Phase I, multicenter, multinational, single-arm</i>	Patients aged ≥18 years with locally advanced or metastatic, histologically confirmed NSCLC positive for ROS1 rearrangement	Krizotinib 250 mg orally twice daily (starting dose)	ORR according to RECIST v1.0 (or by RECIST v1.1 for 3 patients in the ALK-negative NSCLC cohort)	Time to tumor response (TTR), duration of response (DOR), PFS, and OS.

### **Sammenligning av pasientpopulasjoner**

Det samlede *Efficacy Evaluable Analysis*-settet av entrektinib (N = 161) inkluderte pasienter med histologisk bekreftet, tilbakevendende eller metastatisk, ROS1-positiv NSCLC, med ECOG PS (*performance status*)  $\leq 2$ , målbar sykdom per RECIST v1.1 og ingen tidligere behandling med en ROS1-hemmer. I tillegg må pasienter også ha  $\geq 6$  måneders oppfølging for å kunne beskrive effektvarigheten på en tilfredsstillende måte. På tross av dette ble alle pasienter uavhengig av oppfølgingstid (7 pasienter med  $< 6$  måneder) og med både målbar eller ikke-målbar (N = 11) sykdom inkludert i *Effektivitetspopulasjonen* (*Efficacy Population*, N = 172). Etter diskusjon med Roche ble Legemiddelverket enige om at *Efficacy Evaluable Analysis*-settet kan brukes i MAIC. Analysen med de ytterligere 7 pasientene med mindre enn 6 måneders oppfølging ville ikke tilføre informasjon av betydning, da minst 5,6 måneders oppfølging var nødvendig for å beregne 95% konfidensintervall (KI) for ORR og DOR. I tillegg ble alle disse 7 pasientene (med  $< 6$  måneders oppfølging) sensurert for OS, med overlevelsestider fra 2,33 til 5,82 måneder (alle pasientene var altså i live ved tidspunktet for analysen).

I Profile 1001 ble pasienter med avansert ROS1-positiv NSCLC med en ECOG PS på 0–1 inkludert. De med en ECOG PS på 2 kunne etter avtale med utprøver og sponsor bli påmeldt studien. Hos de fleste pasienter ble ROS1-positiv NSCLC identifisert ved hjelp av FISH.

### **Sammenligning av pasientkarakteristika**

I det samlede *Efficacy Evaluable Analysis*-settet av entrektinib (N = 161) var: 35,4% menn, median alder på 54 år (området 20-85 år), 62,7% hadde røyket på et tidspunkt og 11,7% var nåværende røykere. ECOG PS ved baseline var 0 (41%), 1 (49,1%) eller 2 (9,9%). 44,1% var hvite kauasiere, 45,3% asiatiske og 4,3% svarte eller afroamerikanske. De fleste pasienter (98,1%) hadde metastatisk sykdom, hvorav 32,9% hadde hjernemetastaser, 1,9% pasienter hadde lokalavansert sykdom og 37,3% pasienter hadde ikke mottatt tidligere systemiske behandlinger.

Pasientegenskaper i Profile 1001 var like med tanke på median alder på 55 år. Imidlertid var det noen forskjeller når det gjelder kjønn (43,4% menn), ECOG PS ved studiestart på 0 (43,4%), 1 (54,7%) eller 2 (1,9%), røykestatus (75% tidligere eller nåværende røykere) og rase (57% hvite og 40% asiatiske). Bare 13% hadde ikke tidligere mottatt systemisk terapi for avansert / metastatisk sykdom. Andelen pasienter med lokalavansert versus metastatisk sykdom ble ikke rapportert.



Tabell 2 Pasientens baseline egenskaper

Study	Intervention	Sample size N	Age, years	Female N (%)	Smoking Status N (%)	Disease stage N (%)	Adenocarcinoma N (%)	ECOG Status: N (%)
Pooled entrectinib studies (63)	Entrectinib	161 1L: N=60 2L: N=64 3L: N=18 4L: N=6 ≥ 5L: N=13	Median: 54 Range: 20-86	104 (64.6%)	Never: 101 (62.7%) Former: 53 (88.3%) Current: 7 (11.7%)	Stage IIIB: 3 (1.9%) Stage IV (CNS): 53 (32.9%)	156 (96.9%)	0: 66 (41.0%) 1: 79 (49.1%) 2: 16 (9.9%)
PROFILE 1001 (7, 11)	Crizotinib	53 1L: N=7 2L: N=20 3L: N=13 4L: N=3 ≥ 5L: N=10	Median: 55 Range: 25 -81	30 (56.6%)	Never: 40 (75.5%) Former: 13 (24.5%) Current: 0 (0%)	NR	51 (96.23%)	0: 23 (43.4%) 1: 29 (54.7%) 2: 1 (1.9%)

### Pasientegenskaper valgt for matching

For en indirekte sammenligning som ikke er forankret, bør populasjonsjusteringsmetoder justeres for alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer. Baselinekarakteristika som ble valgt av Roche for matching i MAIC var:

- Kjønn
- ECOG PS (2 mot 0 eller 1)
- Historie med røyking
- Tidligere behandlinger (behandlingsnaiv mot tidligere behandling)
- Alder
- CNS metastaser
- Histologi (adenokarsinom mot ikke-adenokarsinom)

For CNS-metastaser ble det vist tre ulike scenarier. Scenario 1 antok 18,1% CNS metastaser (som rapportert av Wu et al. (15)). Scenario 2 antok 24,6% CNS-metastaser (som rapport fra Flatiron-analyser gjort av Roche). Scenario 3 antok samme prosentandel av CNS-metastaser som i entrectinib-studiene, dvs. 32,9% for effektivitetsanalyser.

### Studieresultater

Fra Profile 1001 var ORR vurdert av utprøver (*investigator assessed, IA*), PFS (implisitt vurdert av utprøver), OS, bivirkninger grad 3+ (> 10%) og seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger tilgjengelig. ORR var 72% (95% KI 58-83), median tid til progresjon var 19,3 måneder (15,2–39,1), median tid til død var 51,4 måneder (29,3-NE) og 26 av 53 pasienter var døde. Når det gjelder sikkerhet, avsluttet ingen av de 53 pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger (14).

De tilsvarende resultatene for det samlede *Efficacy Evaluable Analysis-settet* av entrectinib var: 71,4% ORR, median PFS IA på 13,83 måneder (10.02-15.64) med 97/161 pasienter som enten hadde opplevd sykdomsprogresjon eller var døde, median OS var ikke nådd og 38 av 161 pasienter var døde. I tillegg seponerte 7,7% av pasientene (16/209) entrectinib på grunn av bivirkninger. For en detaljert beskrivelse av studieresultatene til entrectinib, se kapittel 3.4.1.

### ***Legemiddelverket vurdering***

Enarmede studier medfører risiko for seleksjons- og vurderingsskjevhet som kan påvirke resultatene. I tillegg forhindrer mangelen på en sammenlignende *head-to-head*-studie (med tilstrekkelig randomisering og blinding) at en behandlingseffekt skiller fra placebo- og studieeffekter. Matchede justert indirekte sammenligning (MAIC) for uforankrede studier minimerer forskjellene mellom studiene i teorien. For å gi et objektivt estimat av en behandlingseffekt, må alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer identifiseres og justeres for. Denne antagelsen er vanskelig, om ikke umulig, å møte. MAIC vil imidlertid ikke justere for forskjellene i studiedesign eller korrigere for vurderingsskjevhet.

Entrektinibs studier og Profile 1001 brukte forskjellige definisjoner av PFS-endepunktet, og har ulikheter i oppfølgingstid og noen viktige pasientkarakteristikker. Legemiddelverket mener at MAIC-en kan redusere skjevheten i forhold til den naive sammenligningen. På grunn av begrensningene i studienes design, bør imidlertid resultatene av en slik sammenligning tolkes med forsiktighet.

#### *Samling av studieresultater fra ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2*

MAIC ved bruk av de samlede resultatene fra entrektinibs studier ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2 ble sendt inn. Studiene var forskjellige i dosering og inkluderingskriterier. Spesielt skilte ALKA seg ut når det gjaldt forskjellige doseringer, sammenlignet med en fast dose på 600 mg i STARTRK-2 og STARTRK-1 (med unntak av en pasient). I tillegg var forventet levealder i ALKA minst 3 måneder, sammenlignet med minimum 4 uker i STARTRK-2. Ideelt sett bør ALKA utelukkes, men bidraget til resultatene var minimalt. Legemiddelverket godtar derfor de sammenslåtte studieresultatene for entrektinib av pragmatiske grunner.

#### *Sammenlignbarhet av studiedesign og oppfølgingstid*

Tumorvurdering og tidsplan for vurdering var forskjellig mellom entrektinibs studier og Profile 1001. I entrektinibs studier ble tumorvurdering utført i henhold til RECIST 1.1-kriterier av den blindede uavhengige sentrale gjennomgangen (*Blinded Independent Central Review*, BICR). I STARTRK-2 ble bildevurdering (CT eller MR av hjerne, bryst, mage, bekken og bein) utført hver 8. uke (16). Lokal vurdering av tumorrespons av utprøver ble også utført. Derimot ble bildevurdering (CT eller MR) i Profile 1001 utført av utprøver hver 8. uke til RECIST v.1.0-definert sykdomsprogresjon. Fra og med syklus 15 (ca. 15 måneder), kunne tumorvurderinger utføres hver 16. uke, som bestemt av utprøver. Etter fullført 24 sykluser (ca. 24 måneder) kunne tumorvurderinger gjennomføres hver 24. uke (17). Forskjellen i vurderingsintervallet kan ha betydelig innvirkning på studieresultatene ettersom den virkelige progresjonen skjer mellom vurderingen (intervallsensurering) (18). Hvis intervallet er lengre i en studie, vil dette sannsynligvis gi en noe høyere PFS. I tillegg antar Legemiddelverket at PFS ble vurdert av utprøver i Profile 1001. Ettersom bildevurdering ble utført av utprøver og BICR ikke ble nevnt i protokollen, ansees utprøverbandert vurdering som mest sannsynlig (19). En utprøverbandert vurdering i en enarmet-studie medfører en risiko for en vurderingsskjevhet som kan favorisere krizotinib. Basert på tilbakemeldinger fra klinikere legger Legemiddelverket derfor hovedvekten på uavhengig vurdert PFS i tolkningen av resultatet fra den indirekte sammenligningen.

I tillegg er det en betydelig forskjell på oppfølgingstiden mellom studiene. Median overlevelse i oppfølgingstiden i entrektinibs studier er 15,84 måneder sammenlignet med 62,6 måneder i Profile 1001. Median OS er ikke nådd i entrektinibs studier med 38 dødsfall per 161 pasienter. Lengre oppfølgingstid fører vanligvis til lavere overlevelse, spesielt ved halen av en KM-kurve. En sammenligning av *Efficacy Evaluable Analysis-settet* fra et tidligere datakutt (31. mai 2018, N = 53, data ikke vist) med det nyeste datakuttet (1. mai 2019, N = 161) viser en litt dårligere overlevelse med de nyeste dataene.

#### *Sammenlignbarhet av pasientegenskaper*

Roche har identifisert tre hovedforskjeller i baseline-karakteristikker mellom entrektinibs studier og Profile 1001. For det første ble ikke andelen pasienter med CNS-metastaser ved baseline rapportert for Profile 1001. Siden CNS-metastaser ved baseline er assosiert med en dårligere prognose, kan dette påvirke resultatene. For det andre hadde den sammenslåtte analysen av entrektinib en høyere andel pasienter med ECOG PS på 2 enn Profile 1001, dvs. henholdsvis 9,9% og 2%. ECOG PS på 2 kan reflektere mer avansert sykdom og kan være assosiert med en dårligere prognose. Til slutt var det en betydelig heterogenitet i antall tidligere kreftbehandlinger. I Profile 1001 hadde 87% av pasientene en tidligere systemisk terapi for avansert / metastatisk sykdom. I entrektinibs studier hadde 63% av pasientene tidligere mottatt en systemisk terapi. Selv om det ikke er oppgitt om tidligere kreftbehandling ble gitt for lokalavansert eller metastatisk sykdom, antar Legemiddelverket at de fleste fikk legemidlene i dette sykdomsstadiet, siden 88,8% av pasientene ble diagnostisert med stadium III (A / B / C) eller IV.

#### *Pasientegenskaper valgt for matching*

Roche brukte alle de rapporterte pasientkarakteristikkene for matching. Ingen detaljert informasjon om deres prognostiske eller effektmodifiserende egenskaper ble gitt. Innleveringen manglet også en diskusjon om viktige faktorer som ikke kunne matches. For eksempel hadde de fleste pasientene i entrektinibs studier metastatisk sykdom, men andelen med lokalavanserte sykdom ikke ble rapportert i Profile 1001, og kunne ikke brukes i MAIC.

### **Studier som pågår**

De ovenfor nevnte studiene for entrectinib er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt for å samle inn langtidsdata.

I tillegg til disse fem studiene har Roche trukket frem følgende studie som pågår med entrectinib hvor resultater enda ikke er publisert:

- STARTRK-NG (NCT02650401): "Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options (STARTRK-NG)".

For en oversikt over andre studier med entrectinib, se [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis testes pasienter med immunohistokjemi for ROS1-rearrangering også for tilstedeværelse av ALK- og EGFR-mutasjoner. De som blir testet positiv i den immunohistologiske undersøkelsen må gjøre en FISH, NGS eller RT-PCR for bekreftelse om det foreligger/ikke foreligger en rearrangering av ROS1-genet (5). Pasienter med ROS1 translokasjoner utgjør trolig 1-2% av NSCLC adenokarsinom-pasientene. Dette tilsvarer omtrent 10 pasienter pr år (1). Pasientgruppen er den samme som i dag får tilbudt krizotinib (Xalkori) til behandling av ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

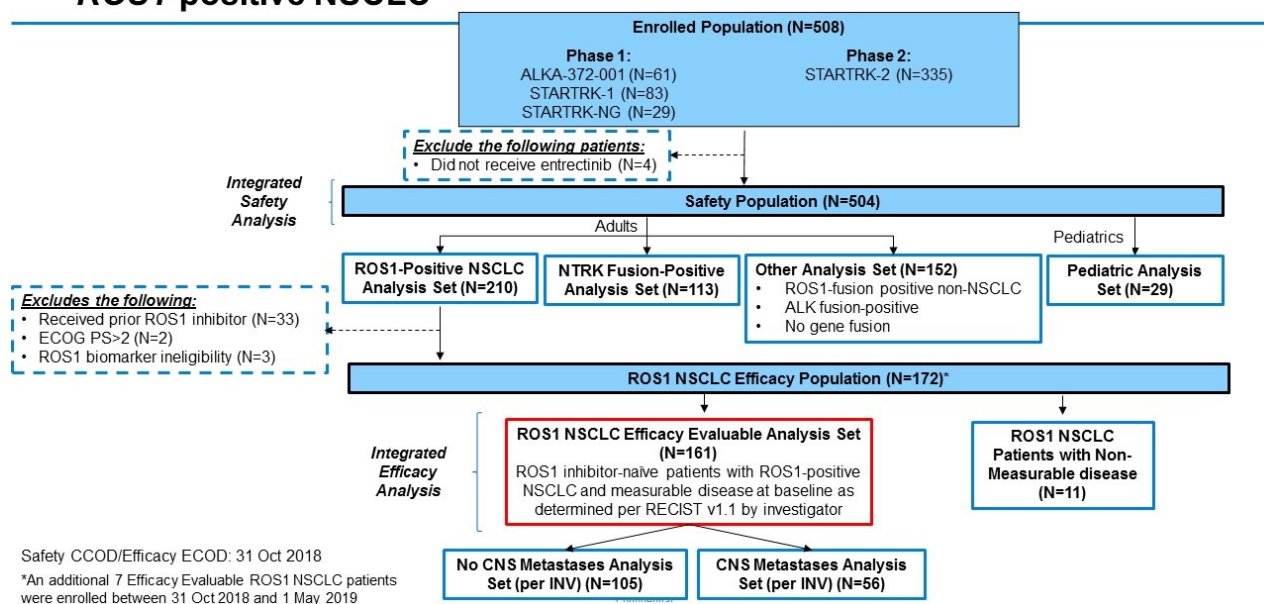
Analyse av effekt ble utført samlet for de tre studiene ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2, basert på ROS1-positiv *Efficacy Evaluable Analysis*-set (N = 161), som består av voksne pasienter med ROS1-positiv NSCLC med målbar sykdom ved baseline og minst 6 måneders oppfølging (ECOD: 31. oktober 2018, CCOD: 1. mai 2019), og ingen tidligere behandling med en ROS1-hemmer. Pasientene i *Efficacy Evaluable Analysis*-set har en median alder på 54 år og det er ca 35% menn og 65% kvinner i denne populasjonen.

Pasientpopulasjonene brukt i effektanalysen ble beskrevet i kapittel 2.1. Baseline pasientkarakteristika står oppført i Tabell 3.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

## ROS1-positive NSCLC



Figur 1 Pasientflyt for pasienter innrullert i de kliniske studiene ALKA, STARTRK-1, STARTRK-NG og STARTRK-2

Tabell 3 Baseline ROS1 NSCLC pasientkarakteristika for efficacy evaluable analysis population (n=161)

	ROS1 NSCLC Efficacy Evaluable Analysis Set N=161
<b>Age</b>	
median (range), years	54 (20-86)
≥65 years, n (%)	39 (24.2%)
<b>Sex</b>	
male/female, n (%)	57 (35.4%)/104 (64.6%)
<b>Race</b>	
White/Asian/Black or African American, n (%)	71 (44.1%)/ 73 (45.3%)/ 7 (4.3%)
<b>ECOG PS</b>	
0/1/2, n (%)	66 (41.0%)/ 79 (49.1%)/ 16 (9.9%)
<b>History of smoking</b>	
yes, n (%)	60 (37.3%)

<b>Time since diagnosis (n=152)</b>	
median (range), months	6.95 (0.7 – 200.4)
<b>Extent of Disease, n (%)</b>	
Locally advanced	3 (1.9%)
Metastatic disease	158 (98.1%)
<b>Disease stage at initial diagnosis, (n=152); n (%), I or II (A/B)</b>	
	15 (9.9%)
III (A/B/C) or IV	135 (88.8%)
unknown	2 (1.3%)
<b>Metastatic sites, n (%)</b>	
Bone	60 (37.3%)
Brain	53 (32.9%)
Liver	26 (16.1%)
Lung	81 (50.3%)
Lymph Nodes	112 (69.6%)
Other	60 (37.3%)
<b>Previous Cancer Treatment</b>	
<b>No. of prior systemic therapies, n (%)</b>	
0	60 (37.3%)
1	64 (39.8%)
2 – 4	29 (18.0%)
>4	8 (5.0%)
<b>Previous therapy, n (%)</b>	
<b>any systemic therapy<sup>a</sup></b>	115 (71.4%)
surgery	83 (51.6%)
radiotherapy	57 (35.4%)

<sup>a</sup> includes chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, or hormonal therapy.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar pasientsubpopulasjonen (ROS1-positive NSCLC-effektpopulasjonen og ROS1-positive NSCLC-sikkerhetspopulasjonen) fra Tabell 3 og hentet fra ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2 studiene som representativ for norske pasienter.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det finnes per i dag ingen norsk klinisk praksis for behandling med entrektinib. Entrektinib skal gis oralt. Anbefalt dosering er 600 mg per dag (tre 200 mg kapsler) en gang daglig. I den innsendte dokumentasjonen legger Roche til grunn at pasientene vil fortsette behandlingen med entrektinib til sykdomsprogresjon eller til uhåndterlig toksisitet oppstår, i henhold til godkjent preparatomtale. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at noen pasienter vil kunne ha nytte av behandling med entrektinib etter progresjon, og at de vil kunne fortsette behandling i noe tid etter progresjon. Dette gjøres i dag for noen pasienter som får krizotinib.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Entrektinib administreres som tre kapsler á 200 mg en gang daglig. Median doseintensitet for den ROS1-positive NSCLC sikkerhetspopulasjonen (se Figur 1) er på 96,5 %. I gjennomsnitt ble pasientene behandlet i 8,3 måneder med entrektinib.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket forventer at dosering og behandlingsvarighet av entrektinib i norsk klinisk praksis vil gjenspeile godkjent preparatomtale.

## **3.3 KOMPARATOR**

### **Norsk klinisk praksis**

Krizotinib ble besluttet innført til behandling av ROS1- positive ikke-småcellet lungekreft i 2018 og er den anbefalte behandlingen for relevant pasientgruppe i norsk klinisk praksis (5). Det finnes ikke annen godkjent, målrettet, behandling for ROS1- positive ikke-småcellet lungekreft. I henhold til preparatomtalen er anbefalt dosering med krizotinib to kapsler á 250 mg administrert daglig (REF).

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Krizotinib brukes som komparator i en naiv indirekte sammenligning og i en MAIC. Resultatene fra Profile 1001 brukes i sammenligningene. I studien fikk pasientene administrert krizotinib i henhold til godkjent preparatomtale.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Basert på Helsedirektoratets retningslinjer er Legemiddelverket enig med Roche i at krizotinib er riktig komparator i denne saken.



## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

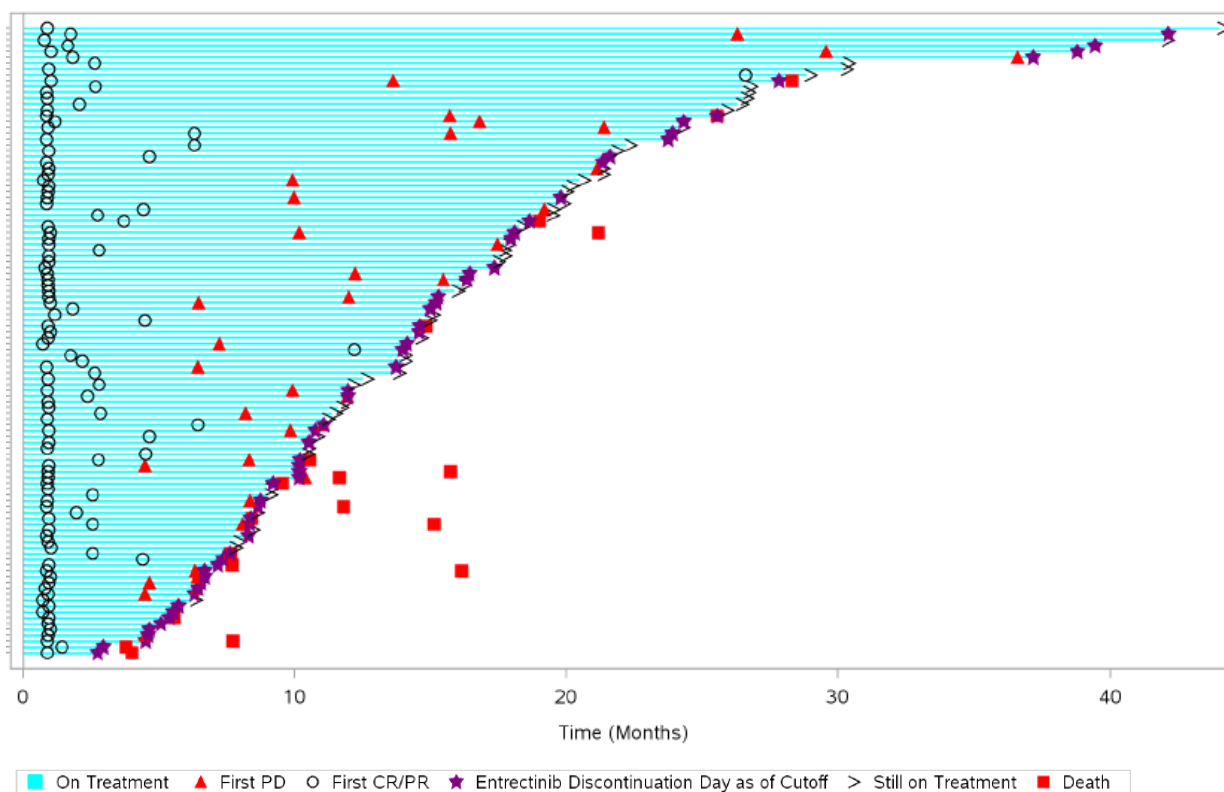
#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I innsendt klinisk dokumentasjon har firma analysert effekt av entrektinib fra de tre studiene ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2 og basert det på den ROS1-positive NSCLC-effektpopulasjonen. Effektrésultater fra de tre studiene ble samlet og analysert sammen. De primære effektendepunktene var ORR (objective response rate) og DOR (duration of response) og de sekundære endepunktene OS, ORR og PFS. Endepunktene ble vurdert ved blindet uavhengig sentral vurdering (BICR) etter RECIST 1.1 kriteriene.

Tabell 4 Oversikt over effekten av entrektinib hos Efficacy evaluable analysis set (N = 161), vurdert med BICR (CCOD 1. mai 2019)

Efficacy Endpoint	Efficacy evaluable analysis set (N = 161)
<b>Primary endpoints (BICR-assessed, RECIST 1.1)</b>	
<b>Objective Response Rate</b>	
Number of Responses	108/161
ORR% (95% CI)	67.1% (59.25, 74.27)
Complete Response, n (%)	14 (8.7%)
Partial Response, n (%)	94 (58.4%)
<b>Duration of Response*</b>	
Number (%) of patients with events	48/108 (44.4%)
Median, months (95% CI)	15.7 (13.9, 28.6)
6-month durable response % (95% CI)	83% (76, 90)
9-month durable response % (95% CI)	75% (67, 84)
12-month durable response % (95% CI)	63% (53, 73)
<b>Secondary endpoints (BICR-assessed, RECIST 1.1)</b>	
<b>PFS*</b>	
Number (%) of patients with events	82/161 (50.9%)
Median, months (95% CI)	15.7 (11.0, 21.1)

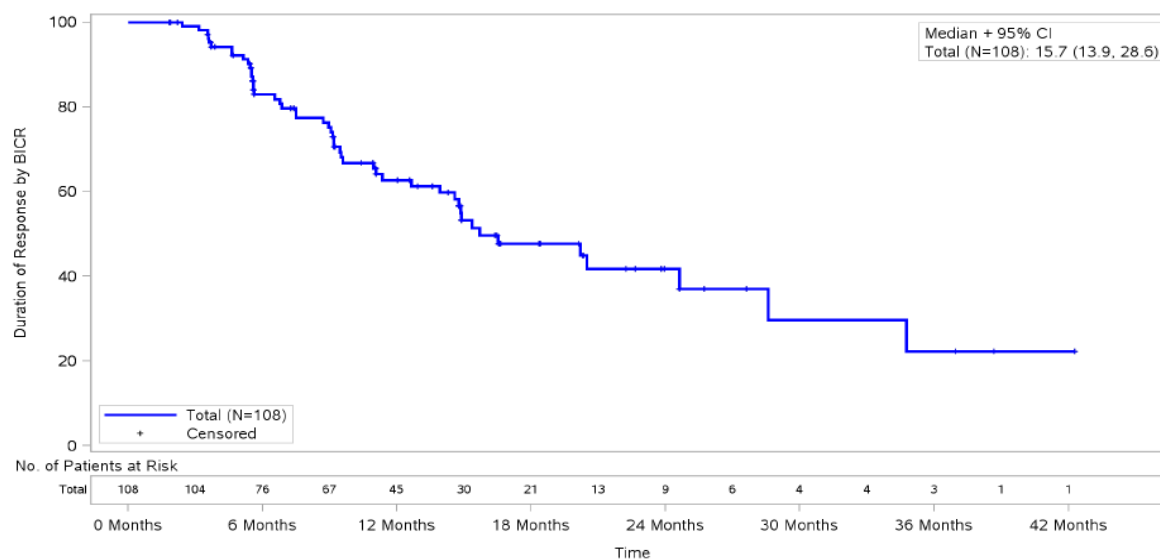
Time to CNS Progression	
Number (%) of patients with events	58/161 (36.0%)
Median, months (95% CI)	24.8 (16.1, NE)
Overall Survival	
Number (%) of patients with events	38/161 (23.6%)
Median, months (95% CI)	NE (28.3, NE)



Figur 2 Time on treatment and DOR in patients achieving an objective response (assessed by BICR), ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (CCOD 1st May 2019, n=161). Swimmer-plottet viser DOR hos de 108 pasientene som oppnår en objektiv respons..

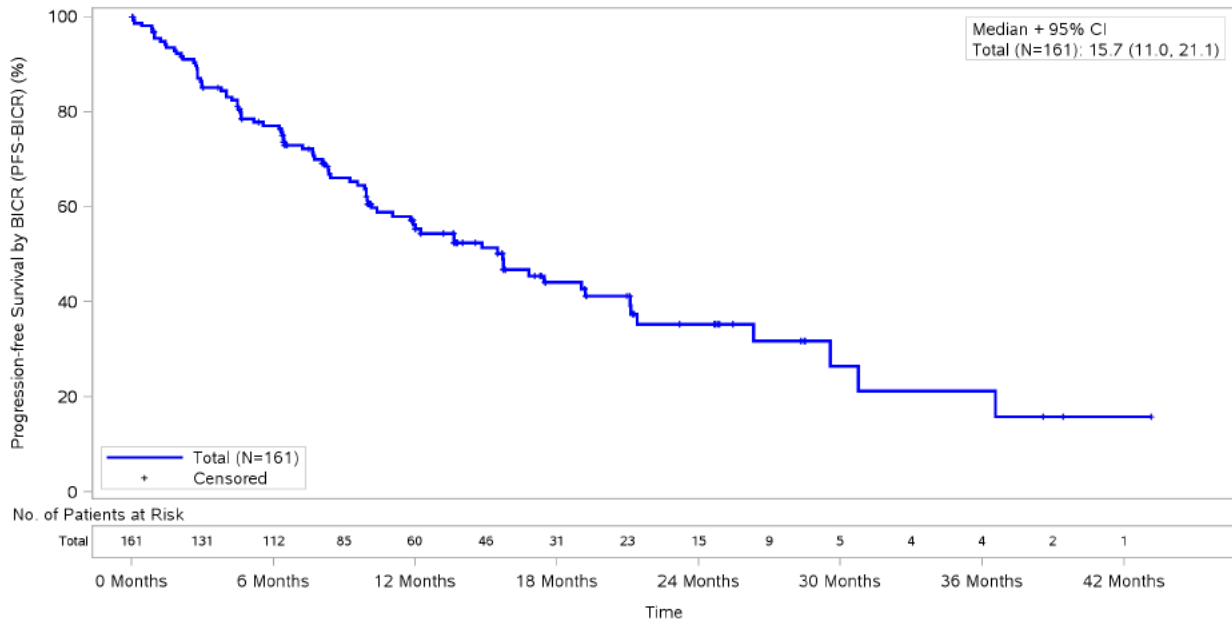
Symboler langs hver stolpe og på slutten av hver stolpe representerer forskjellige relevante kliniske hendelser, for eksempel sykdomsprogresjon (PD – progressive disease), første complete/partial response (CR/PR) og død.

Median DOR blant pasientene var på 15,7 måneder og ble vurdert av BICR. Kaplan-Meier (KM) kurven for DOR er vist i figuren under (Figur 3).

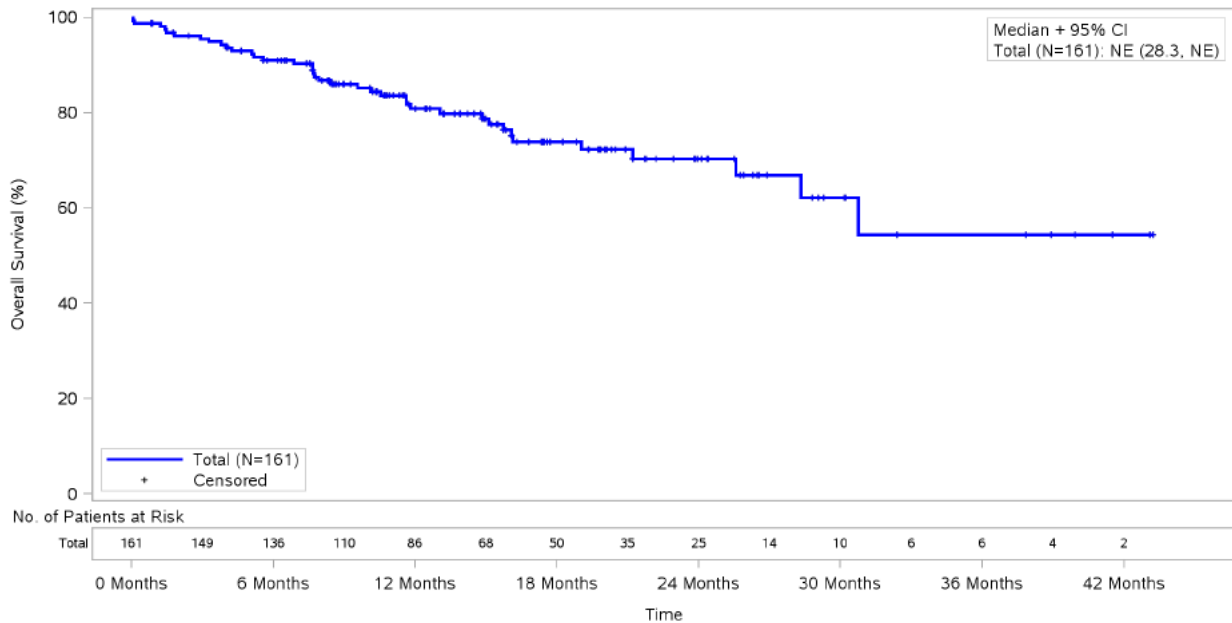


Figur 3 Kaplan-Meier plot: DOR (assessed by BICR), ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (CCOD 1st May 2019)

I den ROS1-positive NSCLC-effektpopulasjonen fra ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2 studiene var median progresjonsfri overlevelse 15,7 måneder for entrektrinib (Figur 4). Ved CCOD den 1. mars 2019 var median totaloverlevelse ikke nådd (Figur 5).



Figur 4 Kaplan-Meier plot: PFS (assessed by BICR), ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (CCOD 1st May 2019)



Figur 5 Kaplan-Meier plot: OS (assessed by BICR), ROS1 NSCLC efficacy evaluable analysis set (CCOD 1st May 2019)

## Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har identifisert en rekke viktige begrensninger og usikkerheter i analysene. Studiene ALKA, STARTRK-1 og STARTRK-2 har enkeltarmet studiedesign, med få pasienter (*Efficacy Evaluable Analysis* set på 161 pasienter samlet fra de tre studiene) og median oppfølgingstid er foreløpig 15,84 måneder. Studiene mangler kontrollarm, og det er derfor ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet.

OS-dataene er umodne. Ved cut-off date (CCOD 1.mai.2019) etter 42 måneder var det totalt 38 dødsfall i den ROS1-positive NSCLC-effektpopulasjonen (N=161) og median total overlevelse var ikke nådd. EMA vurderte effekten til å være innenfor et akseptabelt nivå i forhold til risiko (20).

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

ROS1 sikkerhetspopulasjonen (N = 210, ECOD = 31. oktober 2018, CCOD = 31. oktober 2018) var mye større enn effektpopulasjonen fordi den inkluderte pasienter fra studien STRTRK-NG, samt pasienter med mindre enn 6 måneders oppfølging, pasienter som tidligere hadde fått en ROS1-hemmer (som ikke var tillatt for effektivitetsanalysen), pasienter med en ECOG PS på 2 eller mer, og tre pasienter med ROS1-biomarkør ineligibility. Disse pasientene var ikke kvalifisert for effektanalyse, men var kvalifiserte for sikkerhetsanalyse ettersom de alle hadde fått minst en dose entrectinib. Identifisering av ROS1 genfusjon i tumorprøver ble prospektivt bestemt i lokale laboratorier eller i et sentralt laboratorium ved bruk av enten en fluorescens in situ hybridisering (FISH), RT-PCR eller NGS tester. Alle pasientene ble vurdert for CNS-lesjoner ved baseline.

Sikkerhetsdata er tilgjengelig fra hele studiesikkerhetspopulasjonen uavhengig av ROS1-status og fra den ROS1+ NSCLC-populasjonen. Så godt som alle pasienter i studiene opplevde en eller flere uønskede hendelser; 91,5-93,3 % av pasientene opplevde minst en behandlingsrelatert uønsket hendelse (Tabell 5).

Tabell 5 Sammendrag av bivirkninger hos pasienter behandlet med entrectinib (CCOD 31. mai 2018)

	ROS1 SE	Total SE*
Number of safety evaluable patients	134	355
Patients with:		
AE n (%)	134 (100.0%)	353 (99.4%)
Related AE n (%)	125 (93.3%)	325 (91.5%)
Serious AE n (%)	50 (37.3%)	137 (38.6%)
Related SAE n (%)	15 (11.2%)	30 (8.5%)
NCI-CTCAE $\geq 3$ AE n (%)	82 (61.2%)	217 (61.1%)
Related NCI-CTCAE $\geq 3$ AE n (%)	46 (34.3%)	110 (31.0%)
AE leading to Discontinuation n (%)	12 (9.0%)	30 (8.5%)
Related AE leading to Discontinuation n (%)	6 (4.5%)	14 (3.9%)
AE leading to Dose Reduction n (%)	46 (34.3%)	100 (28.2%)
Related AE leading to Dose Reduction n (%)	45 (33.6%)	97 (27.3%)
AE Leading to Interruption n (%)	60 (44.8%)	163 (45.9%)
AE leading to Death n (%)	9 (6.7%)	20 (5.6%)

\*Includes paediatric and NTRK fusion patients.

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) var tretthet, forstoppelse, tap av smaksans, ødem, svimmelhet, diaré, kvalme, dysestesi, dyspné, anemi, økt vekt, økt kreatininkonsentrasjon i blodet, smerter, kognitive forstyrrelser, oppkast, hoste og feber. De hyppigste alvorlige bivirkningene ( $\geq 2\%$ ) var dyspné (4,6%), lungebetennelse (4,0%), pleuraeffusjon (3,0%) og lungeemboli (2,0%).

Permanent seponering på grunn av en bivirkninger forekom hos 9,1% av pasientene.

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) hos ROS1-positive NSCLC pasienter behandlet med krizotinib, var synsforstyrrelser, kvalme, ødem, oppkast, diaré, forstoppelse, svimmelhet, forhøyede aminotransferaser, fatigue, nevropati, dyspné, utslett, bradykardi og nedsatt appetitt. De hyppigste alvorlige bivirkningene ( $\geq 2\%$ ) var hypofosfatemi, nøytropeni, ILD/pneumonitt, forhøyede aminotransferaser og forlengelse av QT-intervall. Permanent seponering på grunn av en bivirkninger forekom hos 7,5% av pasientene (21).

### Legemiddelverkets vurdering

Rapporterte bivirkninger fra studier med entrectinib tyder på akseptabel bivirkningsprofil gitt alvorlighetsgraden av sykdommen. Den positive nytte-risiko vurderingen gjenspeiles i gitt markedsføringstillatelse.

### 3.4.3 Indirekte behandlingssammenligningsresultater

For å gjøre en justert sammenligning mellom entrectinib-pasienter og Profile 1001, ble individuelle pasienter behandlet med entrectinib tildelt statistiske vektorer som justerte for deres over- eller

underrepresentasjon i forhold til pasientegenskapene som ble observert i Profile 1001. Etter vektning var gjennomsnittlige pasientegenskaper (og varians) balansert mellom entrectinibs studier og Profile 1001.

Vekter ble avledet ved bruk av MAIC som er en form for *propensity score* vektning. En logistisk regresjonsmodell estimerer oddsen (*propensity*) for å bli registrert i entrectinibs studier eller Profile 1001. Effekttutfallene ble deretter sammenlignet mellom balanserte behandlingsgrupper ved bruk av statistiske tester som inneholder de avledede vektene. For OS og PFS ble vektete KM-kurver generert. Hasard ratio (HR) ble estimert ved bruk av vektete Cox proporsjonale hasardmodeller. For ORR ble oddsratio (OR) som sammenliknet entrectinibs studier og Profile 1001 estimert ved å bruke de avledede vektene.

Tre scenarier ble vurdert for CNS-metastaser av komparatoren siden denne informasjonen ikke ble rapportert i Profile 1001. Scenario 1 antar 18,1% CNS-metastaser (som rapportert av Wu 2018 (15)). Scenario 2 forutsetter 24,6% CNS-metastaser (i henhold til Flatiron-analyser fra et Roche datateam i den virkelige verden). Scenario 3 antar samme prosentandel av CNS-metastaser som i entrectinib-studiene, dvs. 32,9% for effektivitetsanalyser.

MAIC justerte pasientegenskapene, men resulterte i en redusert pasientpool (*effective sample size*, ESS) som bidro til resultatene. Scenario 1 resulterte i en ESS for entrectinib på 96,4 pasienter (av 161), mens scenarier 2 og 3 resulterte i en ESS på 101.

Tabell 6 Effektivitetsanalyse - Baseline-karakteristika inkludert i estimering av MAIC-vekter for sammenligning av entrectinib med krizotinib (Profile 1001 kilde) - Scenario 2

Intervention	Sample Size (ESS)	Age, years	Never smoked, %	ECOG 2, %	Adeno-carcinoma, %	Treatment naïve, %	Female, %	Stage IV CNS, %
Crizotinib	53	55.0	75.5	1.9	96.2	13.2	56.6	24.6*
Entrectinib	161	54.7	62.7	9.9	96.9	37.3	64.6	32.9
Entrectinib re-weighted	(101)	55.0	75.5	1.9	96.2	13.2	56.6	24.6

Abbreviations: CNS, central nervous system; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESS, effective sample size. Note: Age is mean for entrectinib, median for crizotinib. \* as per analysis of Flatiron data by Roche RWD team

Å tilpasse pasientkarakteristikkene i entrectinibs studier til Profile 1001 forbedret entrectinibs resultater. Spesifikt forbedret median PFS (vurdert av utprøver) fra 13,83 måneder (10,02- 15,64) til 15,74 (12,22- 19,19) (Scenario 1), 15,47 (11,99- 19,02) (Scenario 2) og 14,49 (10,02- 17,51) (Scenario 3).

#### Resultater fra en naiv sammenligning

En naiv sammenligning av entrectinib med krizotinib viser at legemidlene er like når det gjelder ORR (Odds ratio på 1,0 (0,5- 2,0)) og OS (HR på 0,90 (0,52- 1,55)). Imidlertid var entrectinib statistisk signifikant dårligere enn krizotinib når det gjaldt utprøvert PFS (HR på 1,74 (1,14- 2,64)).

#### Resultater fra MAIC

MAIC-resultater viser et lignende mønster som den naive sammenligningen. Det var ingen forskjell i ORR eller OS mellom legemidlene, selv om en trend som favoriserte entrektinib kunne observeres for OS, spesielt når den antatte andelen av CNS metastaser fra Profile 1001 var lavest (Scenario 1). I kontrast var utprøvervurdert PFS statistisk signifikant dårligere for entrektinib sammenlignet med krizotinib.

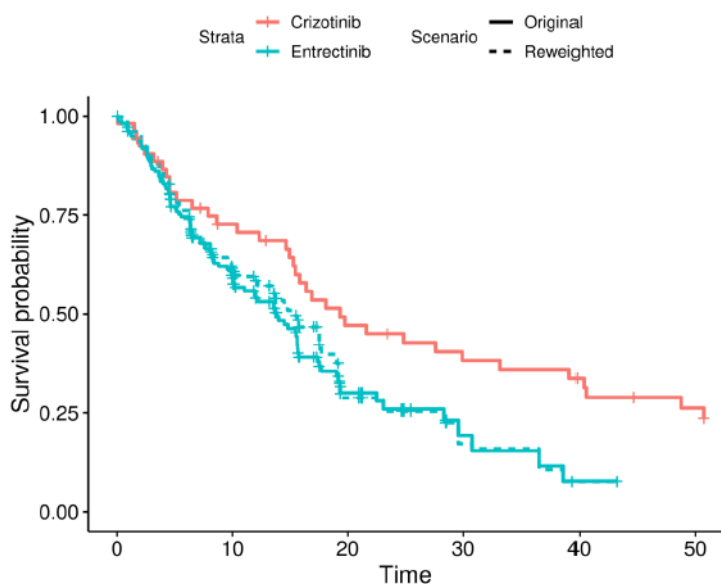
Antakelsen om proporsjonal hasard ble vurdert ved hjelp av log-kumulativ hasard plott og Schoenfeld-test og ser ut til å holde.

Tabell 7 Resultater fra MAIC

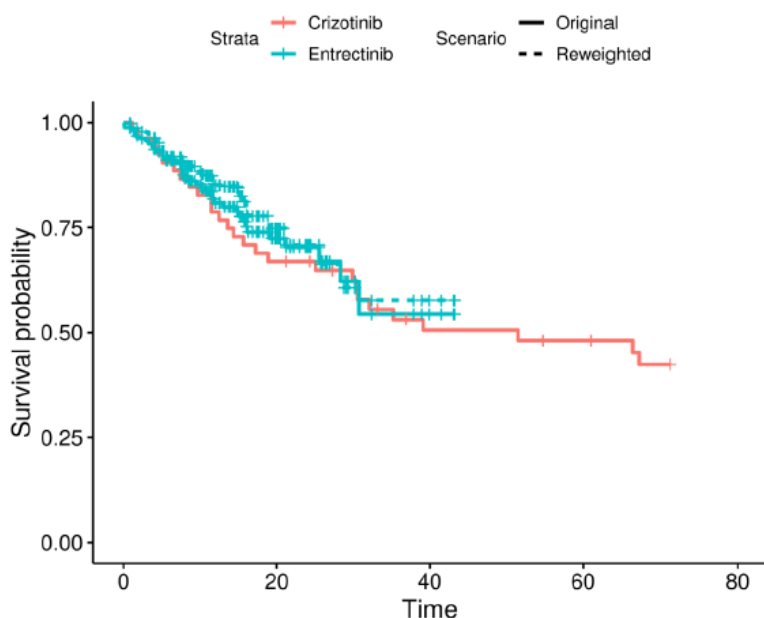
	Crizotinib (PROFILE 1001 (11))		
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
OS, HR (95% CI)	0.75 (0.46, 1.11)	0.80 (0.49, 1.17)	0.87 (0.54, 1.27)
PFS-IA, HR (95% CI)	1.59 (1.21, 2.03)*	1.66 (1.29, 2.09)*	1.76 (1.39, 2.19)*
PFS-BICR, HR (95% CI)	1.23 (0.89, 1.60)*	1.26 (0.92, 1.64)*	1.29 (0.94, 1.68)*
ORR-IA, OR (95% CI)	1.10 (0.70, 1.60)	1.00 (0.70, 1.50)	0.90 (0.60, 1.50)
ORR-BICR, OR (95% CI)	NA†††	NA†††	NA†††
Treatment discontinuation due to AE, OR (95% CI)	0.70 (0.30, 1.30)	0.70 (0.30, 1.30)	0.70 (0.30, 1.10)

Abbreviations: AE, adverse event; BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR hazard ratio; IA, investigator assessed; MAIC, matching adjusted indirect comparison; NA, not applicable; ORR, objective response rate; OR odds ratio; OS, overall survival; PFS, progression free survival. \* It is unclear if PFS reported in the PROFILEE 1001 study is IA or BICR † PFS-BICR reported only for the ASCEND-4 and PROFILEE 1007 studies. †† ORR-IA reported for the PROFILEE 1001 study. ††† ORR-BICR reported for the ASCEND-4 and PROFILEE 1007 studies.





Figur 6 KM-plott av PFS IA - entrectinib (Efficacy Evaluable Analysis-set) versus krizotinib (Profile 1001) - Scenario 2



Figur 7 KM-plott av OS - entrectinib (Efficacy Evaluable Analysis-set) versus krizotinib (Profile 1001) - Scenario 2

### Legemiddelverket vurdering

MAIC korrigerer for forskjeller i syv pasientegenskaper ved å justere entrectinib-studiepopulasjonen til Profile 1001-studiepopulasjonen. Behandlingseffekten av entrectinib er derfor estimert for en populasjon

som er litt mer forhåndsbehandlet, har bedre ECOG-status og forskjellige proporsjoner av CNS-metastaser. De lignende resultatene fra den naive sammenligningen og MAIC antyder imidlertid at de rapporterte pasientpopulasjonene i entrektinibs studier og Profile 1001 var nokså like.

MAIC-resultatene viser at det ikke var noen forskjell i ORR eller OS mellom legemidlene, selv om en trend som favoriserte entrektinib kunne observeres for OS, spesielt når andelen av CNS metastaser var lavest. OS blir generelt ansett som det mest objektive og verdsatte endepunktet i kliniske studier. Imidlertid må det fremheves at oppfølgingstiden i entrektinibs studier var betydelig kortere enn i Profile 1001, noe som kan ha påvirket resultatene.

ORR anses som det mest hensiktsmessige endepunktet i enarmede onkologi studier da objektive responser sjelden forekommer i fravær av aktiv behandling. Imidlertid er bruken av ORR ikke immun mot vurderingsskjevhet, spesielt hvis vurderingen gjøres av utprøver (22).

MAIC-resultatene viste også at entrektinib var statistisk signifikant dårligere enn krizotinib når det gjelder utprøvervurdert PFS, men ikke når det gjelder uavhengig vurdert PFS. Selv om det er mulig at entrektinib virkelig er dårligere, vil dette være vanskelig å bevise (uten en *head-to-head*-studie) gitt at det ikke ble vist noen skadelig effekt på ORR eller OS. Snarere mener Legemiddelverket at forskjeller i endepunktdefinisjon, vurderingsintervall samt vurderingens subjektivitet kan ha bidratt til forskjellene i effekten.

Nylig publiserte indirekte sammenligningsresultater basert på den *real-world* amerikanske Flatiron-databasen viser at entrektinib var assosiert med lengre TTD (*time to treatment discontinuation*) og lengre PFS enn krizotinib (23). Forfatterne analyserte 53 entrektinib pasienter (hentet fra ALKA-372-001; STARTRK-1; STARTRK-2, DCO 2018) og 69 krizotinib pasienter identifisert retrospektivt fra elektroniske helsejournaler. Krizotinib-kohorten ble matchet til inkludering / eksklusjonskriteriene i entrektinibs studier og pasientkarakteristikkene i krizotinib-kohorten ble vektet. Selv om sammenligning av data fra kliniske studier med data fra klinisk praksis har mange begrensninger, bemerkes det at krizotinibs *real-world* data (median PFS av BICR på 8,8 måneder) er mindre optimistiske enn observert i Profile 1001. En annen retrospektiv *real-world* studie fra 33 behandlingsnaive fase IV ROS1 + NSCLC pasienter behandlet med krizotinib viste en median PFS på 11 måneder, som også er kortere enn i Profile 1001 (24). Studien er imidlertid liten.

Totalt sett har den innsendte ITC mange begrensninger, og resultatene må tolkes med forsiktighet. Ingen bevis for en konsistent forskjell i effekt mellom entrektinib og krizotinib er blitt presentert.

## 4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

Denne vurderingen er begrenset til pasienter med ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere er behandlet med ROS1-hemmere.

En annen kinasehemmer, krizotinib, er allerede innført for behandling av disse pasientene, og omfanget av denne vurderingen er begrenset til å vurdere om entrektinib og krizotinib kan betraktes å ha sammenlignbar effekt.

Samtlige studier av entrektinib er utført uten kontrollarm og dette vanskeliggjør tolkning av resultater for endepunktene. Den innsendte ITC har mange begrensninger, og resultatene må tolkes med varsomhet. Forskjeller i endepunktdefinisjon, vurderingsintervall samt vurderingens subjektivitet kan ha bidratt til forskjeller i effekten som ikke skyldes reelle forskjeller mellom legemidlene. De innsendte dataene viser ikke relevante forskjeller i ORR av entrektinib sammenlignet med krizotinib. Data fra den indirekte sammenligningen viser en statistisk signifikant, kortere utprøvervurdert PFS for entrektinib sammenlignet med krizotinib, men at det ikke er noen signifikant forskjell i PFS vurdert av en uavhengig komité.

Den indirekte sammenligningen viser en svak trend mot forlenget OS sammenlignet med krizotinib, men data for OS for entrektinib er svært umodne og Legemiddelverket mener derfor at de innsendte dataene ikke dokumenterer at det er noen klinisk relevant overlevelsesgevinst for entrektinib sammenlignet med krizotinib.

Totalt sett har den innsendte ITC mange begrensninger, og resultatene må tolkes med forsiktighet. Ingen bevis for en konsistent forskjell i effekt mellom entrektinib og krizotinib er blitt presentert.

Statens legemiddelverk, 05-10-2020

Camilla Hjelmlisabeth Bryn  
Fungernde enhetsleder

Maria Helen Lexberg  
Bjørn Oddvar Strøm  
Ania Urbaniak

## REFERANSER

---

1. Statens Legemiddelverk. Notat: Behandling av pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft. 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Crizotinib\\_%20ROS1pos\\_NSCLC%20-%20notat.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Crizotinib_%20ROS1pos_NSCLC%20-%20notat.pdf)].
2. Legemiddelverk S. Crizotinib (Xalkori) til behandling av tidligere behandlet ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. . 2015.
3. Krefregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft 2019 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-lungekreft.pdf>].
4. Krefregisteret. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2019 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2019.
6. Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(3):300-9.
7. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Janne PA, Oxnard GR. Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):313-20.
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Xalkori 2020 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_no.pdf)].
9. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* 2018;38(2):200-11.
10. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of epidemiology and community health.* 1998;52(6):377-84.
11. F. Hoffman La Roche Ltd. Data on file.
12. ClinicalTrials.gov. Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer Targeting NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1, or ALK Molecular Alterations. (STARTRK-1) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097810>].
13. ClinicalTrials.gov. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) (STARTRK-2). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568267>].
14. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(7):1121-6.
15. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(14):1405-11.
16. NDA/BLA Multi - disciplinary Review and Evaluation of ROZLYTREK (entrectinib) [Available from:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf).

17. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. 2014;371(21):1963-71.

18. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(6):428-32.

19. Profile 1001 study protocol. [Available from:

[https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1406766/suppl\\_file/nejmoa1406766\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1406766/suppl_file/nejmoa1406766_protocol.pdf).

20. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Rozlytrek.

21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Xalkori.

22. Zhang J, Zhang Y, Tang S, Liang H, Chen D, Jiang L, et al. Evaluation bias in objective response rate and disease control rate between blinded independent central review and local assessment: a study-level pooled analysis of phase III randomized control trials in the past seven years. Ann Transl Med. 2017;5(24):481-.

23. Doebele RC, Perez L, Trinh H, Martinec M, Martina R, Riehl T, et al. Time-to-treatment discontinuation (TTD) and real-world progression-free survival (rwPFS) as endpoints for comparative efficacy analysis between entrectinib trial and crizotinib real-world ROS1 fusion-positive (ROS1+) NSCLC patients. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15\_suppl):9070-.

24. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

Vi ønsker å takke Statens Legemiddelverk for en god og effektiv metodevurdering. Vi har satt pris på den gode dialogen gjennom prosessen, noe vi mener har bidratt til at vi raskere har kunnet innhente og levert rett dokumentasjonspakke, som i gjengjeld har ført til en bedre og mer effektiv metodevurdering.

ROS1-genfusjon er en sjelden feil som forekommer hos 1-2% av pasienter med NSCLC, hovedsakelig hos yngre pasienter, og ofte ikke-røykere. Blant disse pasientene er rapporterte forekomster av CNS-metastaser høye (19-53%) og assosiert med dårligere prognose og livskvalitet. Per i dag er det fremdeles få tilgjengelige behandlinger for disse pasientene.

Gjennom 3 studier, med hovedbidrag fra STARTRK-2 studien, har det blitt vist at Rozlytrek (entrectinib) oppnår en respons hos 63,5% av pasienter med ROS1-genfusjonsfeil, hvorav 7% oppnår komplett respons. Studiene viser også at responsen inntreffer raskt, og at varigheten av responsen er i underkant av 13 måneder for pasienter som oppnår respons. I tillegg har Rozlytrek vist å ha en godt tolerert og håndterbar sikkerhetsprofil. Resultatene fra studiene blir vurdert som klinisk relevante, og den 31.07.2020 mottok Rozlytrek regulatorisk godkjenning i Europa for behandling av både pasienter med NSCLC ROS1-genfusjon, og pasienter med NTRK-genfusjon.

Vi vil også påpeke at betydningen av behov for bedre behandling og forhindring av CNS-metastaser i den gjeldende populasjonen. Rozlytrek er per i dag eneste behandling som har vist intrakraniell respons hos ROS1+ NSCLC pasienter med metastaser i CNS. Data viser som påpekt i rapporten at opp mot 32% har CNS metastaser ved diagnosetidspunktet, også vist i litteratur<sup>2</sup>, men også at 47% av krizotinib-behandlede pasienter har CNS som første og eneste sted for progresjon<sup>3</sup>. Det at entrectinib er designet for å unngå effluks-pumper (p-gp), gjør at man kan oppnå et større terapeutisk vindu i denne populasjonen, noe som gjenspeiles ved responsdata vist for intrakraniell respons (55% ORR, inkludert 20% komplett respons; median behandlingsvarighet ved CNS-sykdom 12,9 mnd). Rozlytrek vil dermed spesielt for pasienter med CNS-metastaser kunne være et viktig alternativ. Vi mener dette ytterligere viser til forskjeller mellom de to sammenlignende medikamentene, og ikke kommer tilstrekkelig frem i rapporten.

Summen av disse funnene viser at Rozlytrek er et viktig nytt verktøy for klinikere, slik at norske pasienter har størst mulighet for å leve lengst og best mulig med sin kreftsykdom.

---

<sup>2</sup> [J Patil et al. J Thorac Oncol . 2018 Nov;13(11):1717-1726] [JF Gainor et al. JCO Precis Oncol . 2017;2017:PO.17.00063]

<sup>3</sup> [J Patil et al. J Thorac Oncol . 2018 Nov;13(11):1717-1726]