



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 02- 08-2015

Lægemidlets navn: Zykadia (ceritinib)

Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk Afdeling R, Odense Universitetshospital (OUH)

Stilling: Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Adresse: Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

Telefonnummer: 65412990

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Karin Holmskov Hansen, overlæge, OUH, på vegne af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Mini-MTV har været præsenteret og godkendt i DOLG.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Lægemidlet anvendes på indikationen behandling af voksne patienter med ALK-positiv, metastatisk eller inkurabel ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) tidligere behandlet med crizotinib. Produktresumé samt vurdering fra EMA (EPAR) er vedlagt.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Antal nye patienter per år: Der diagnosticeres årligt ca. 4.300 patienter med lungecancer i Danmark. NSCLC udgør cirka 80 % af denne gruppe. Af patienter med NSCLC vil cirka 47 % have adenocarcinom, og cirka 2 % af disse er ALK-positiv (Årsrapport 2013 DLCCG og Dansk Lunge Cancer Register). Det forventes, at ceritinib-behandling vil blive tilbudt til cirka 75 % af patienterne, der er ALK-positiv (post-crizotinib-behandling): <ul style="list-style-type: none">• 4.300 lungecancerpatienter i Danmark• 3.440 NSCLC-patienter i Danmark• 1.620 patienter med adenocarcinom• 32 patienter er ALK-positiv• 24 patienter får ceritinib årligt Prævalensen forventes ikke at adskille sig væsentligt fra incidensen for den berørte patientgruppe, når dødeligheden er så høj. Ved godkendelse af behandlingen i Danmark vil der i det første år herefter være en mindre population af ALK-positiv NSCLC patienter, der allerede er i behandling med crizotinib eller som tidligere har modtaget crizotinib på indikationen 2. linie behandling, som ved sygdomsprogression vil være kandidater til ceritinib som tredje eller senere linie behandling.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
Behandling af patienter med metastatisk NSCLC har som standard frem til nu været platin-doublet i første linie. Patienterne har modtaget cis- eller carboplatin i kombination med oftest pemetrexed eller vinorelbin. Egnede patienterne vil kunne få pemetrexed maintenance (switch el continuation maintenance). For patienter der i tillæg til platin-doublet har modtaget bevacizumab kan maintenancebehandling være bevacizumab. 2. linie behandling til ALK positiv NSCLC er som standard crizotinib, og ved progression efter crizotinib vurderes patienten med henblik på yderligere systemisk behandling. Standard 2. linie behandling til patienten uden ALK mutation er docetaxel eller pemetrexed hvis ikke anvendt i første linie, og tilsvarende vil den ALK positive patient vurderes med henblik på docetaxel eller pemetrexed

efter progression på crizotinib.

Ved indførelse af ceritinib i Danmark vil stoffet, så længe crizotinib er godkendt i 2. linie, blive anvendt i 3. linie, og hvis crizotinib godkendes til brug i 1. linie i Danmark vil ceritinib formentlig anvendes i 2. linie post-crizotinib eller evt efter 2. linie kemoterapi i 3. linie. Jo senere i behandlingsforløbet et stof anvendes des mindre andel af patienterne vil modtage behandlingen pga stort frafald fra linie til linie i behandlingen. Ceritinib vil således indgå som et behandlingsalternativ efter crizotinib i overensstemmelse med indikationen.

Da patienterne refleks testet for ALK mutation allerede ved den primære diagnose har man allerede her udvalgt hvilke patienter, der er kandidater til ALK inhibitorer, og dermed til crizotinib og efterfølgende ceritinib.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

I litteratursøgningen har man taget udgangspunkt i Appendix 1, og den inkluderer således søgninger i HTA Database, MedNytt, EuroScan Database, CDSR, DARE, PubMed, ClinicalTrial, Current Controlled Trials og CENTRAL. De søgeord, der blev anvendt, var ”ceritinib” og eventuelt ”non-small cell lung cancer”. Søgningen blev gennemført den 27. marts 2015.

I ClinicalTrials blev der identificeret 11 forskellige studier ved en søgning på ceritinib. I tre af disse studier undersøges ceritinib i kombination med anden behandling, i fem af studierne undersøges ceritinibs virkninger på andre cancerformer end NSCLC, i et enkelt studie ser man på en anden dosering af ceritinib, og i yderligere et studie undersøger man specifikt virkningerne på NSCLC med hjernemetastaser. For ingen af disse studier er der rapporteret nogen resultater, da de fleste er i rekrutteringsfasen. Det ellefte studie er det fase I-studie, der udgør hovedstudiet for godkendelse af ceritinib i Europa (se nedenfor).

Søgningen på PubMed (ceritinib[Title/Abstract]) AND ((non small cell lung cancer) OR non-small cell lung cancer)) gav 33 resultater. Af disse var de 23 reviews/editorials/comments/letters, en patientcase, 7 originalartikler (uden relevans), en originalartikel med relevans og et publiceret klinisk studie.

Det publicerede kliniske studie, der blev identificeret for ceritinib, er Shaw 2014. Publikationen dækker fase I-studiet X2101. Udover materiale, der er publiceret i videnskabelige artikler, findes der også nogle abstracts, der er blevet præsenteret på videnskabelige kongresser, hvoraf Felip 2014 forekommer at være den seneste.

Søgninger i øvrige databaser, der er angivet ovenfor, gav ingen relevante resultater.

X2101 og det bekræftende fase II-studie A2201 ligger til grund for EMA's godkendelse. Disse to studier er beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR'en) for ceritinib (tilgængelig på EMA's website) – se bilag. Således er resultater fra X2101 og A2201 inkluderet, som de er beskrevet i EPAR, og der refereres til dem i spørgsmål 7 til 11 nedenfor.

Bekræftende data fra studie A2203 (et fase II-studie) ligger også til grund for EMA's godkendelse. Dette studie inkluderer kun ALK-hæmmer-naive patienter.

Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. Shaw AT et al. N Engl J Med. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.

Efficacy and Safety of Ceritinib in Patients with Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): An Update of ASCEND-1. Felip E et al. Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014; Geneva, Switzerland.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

- X2101 har evidensniveau 2b (ikke-randomiseret fase I-studie)

- A2201 har evidensniveau 2b (ikke-randomiseret fase II-studie)

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

De to inkluderede studier X2101 og A2201 har en enkelt behandlingsarm (ceritinib) og inkluderer patienter, der tidligere er blevet behandlet med crizotinib (subpopulation i X2101, alle patienter i A2201). Ifølge indikationen, hvor patienterne skal have fået tidligere behandling med crizotinib for at være egnede til ceritinib, burde den inkluderede patientpopulation således være relevant for danske forhold.

DOLG's anbefaling gældende EML4-ALK-translokation:

I tilfælde af denne translokation tilbydes tyrosinkinasehæmmeren crizotinib, som har vist høj aktivitet i andenlinjebehandling eller senere, og som er godkendt til dette. Fase III-resultater ved førstelinjebehandling er på vej. Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger.

DOLG. Referenceprogram. Revideret Juni 2014. <http://dolg.dk/index.php?side=referenceprogram>

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Oplysningerne er hentet fra EPAR (se vedlagte fil).

Hovedstudie X2101 (fase I, ikke-kontrolleret, open-label multicenter-dosiseskaleringsstudie)

Væsentligste inklusionskriterier:

- Lokalt fremskreden eller metastaserende cancer med ALK-mutation hos patienter i alderen 18 år eller derover med progression på trods af standardterapi, eller hvor standardterapi mangler effekt
- Forekomst af mindst én målbar læsion iht. RECIST 1.0
- ECOG performance status ≤ 2
- Forventet levetid ≥ 12 uger
- Laboratorieværdier iht. følgende (fra EPAR): Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Hemoglobin ≥ 9 g/dL (≥ 90 g/L), Platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, Serum total bilirubin $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN), except for patients with Gilbert's syndrome who may be included if total bilirubin $\leq 3.0 \times$ ULN and direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN, AST and ALT $\leq 2.5 \times$ ULN, except for patients with tumour involvement of the liver who had ALT and AST $\leq 5 \times$ ULN, Calculated creatinine clearance (CrCL) ≥ 50 mL/min (≥ 0.835 mL/s) (Cockcroft-Gault formula), Serum amylase \leq ULN (the patient was enrolled if amylase $>$ ULN but there was no evidence of pancreatic disease), Serum lipase \leq ULN (the patient was enrolled if lipase $>$ ULN but there was no evidence of pancreatic disease), Fasting plasma glucose ≤ 200 mg/dL (≤ 11.1 mmol/L)

Patienter med asymptomatiske CNS-metastaser har tilladelse til at deltage i studiet.

Eksklusionskriterier:

Eksklusionskriterierne er nærmere beskrevet i EPAR (vedlagt), men omfatter blandt andet symptomatiske CNS-metastaser, nedsat GI funktion, anden malignitet og klinisk signifikant hjertesygdom.

Hovedstudiet X2101 inkluderer to subpopulationer; patienter, der tidligere er behandlet med ALK-hæmmer (crizotinib; n=163), og patienter, der ikke tidligere er behandlet med ALK-hæmmer (n=83). Subpopulationen, der tidligere er behandlet med crizotinib, synes at stemme godt overens med de patienter, der vil komme på tale til ceritinib i henhold til indikationen. Størstedelen af de inkluderede patienter har fået mindst to tidligere behandlinger (84 %), og hele 57 % af patienterne er i gang med

tredjelinjebehandling eller senere. Ifølge indikationen for ceritinib vil denne først blive aktuel til behandling af ALK- + NSCLC-patienter efter crizotinib (således tidligst i anden linje, hvis crizotinib bliver godkendt til førstelinjebehandling – se også spørgsmål 8).

Bekræftende studie A2201 (fase II, ikke-kontrolleret, multicenter, open-label)

Inklusionskriterier:

- Patienter på 18 år eller derover med histologisk eller cytologisk bekræftet NSCLC i stadium IIIB eller IV med ALK-mutation
- Progression på crizotinib
- Tidligere kemoterapi (1 til 3 linjer, hvoraf en skal inkludere en platinumdublet)
- ECOG performance status ≤ 2
- Forventet levetid ≥ 12 uger
- Forekomst af mindst én målbar læsion iht. RECIST 1.1

Også i dette studie kan patienter med asymptomatiske CNS-metastaser deltage.

Eksklusionskriterier:

- Symptomatiske CNS-metastaser
- Interstitiel lungesygdom eller pneumoni
- Anden malignitet
- Nedsat GI funktion
- Karcinomatøs meningitis
- Klinisk signifikant hjertesygdom

Også denne patientpopulation synes at stemme godt overens med de patienter, der vil komme på tale til behandling med ceritinib i Danmark i overensstemmelse med indikationen.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

	X2101 (n=163) [95 % CI]	A2201 (n=140) [95 % CI]
Progressionsfri overlevelse (PFS) - median	6,9 [5,6-8,7] måneder	5,7 [5,3-7,4] måneder
Overlevelse (OS) - median	16,7 [14,8-not estimable] måneder	14,0 [10,3-14,0] måneder
Overall response rate (ORR)	56,4 [48,5-64,2] % (n=92)	37,1 [29,1-45,7] % (n=52)
Komplet respons (CR)	1,8 % (n=3)	2,1 % (n=3)
Partiel respons (PR)	54,6 % (n=89)	35,0 % (n=49)
Duration of response (DOR) - median	8,25 [6,80-9,69] måneder	9,2 [5,6-not estimable] måneder

I studie X2101 og A2201 sås hjernemetastaser hos henholdsvis 60,1 % og 71,4 % af patienterne. ORR, DOR og PFS, vurderet af blinded independent review committee (BIRC) for patienter med hjernemetastaser ved baseline, svarede til dem, der blev rapporteret for den overordnede population for disse studier.

Udover de data, der vises ovenfor fra de to kliniske studier, og som ligger til grund for godkendelsen, identificerede man en originalartikel, hvor man så retrospektivt på *sekventiel behandling med crizotinib efterfulgt af ceritinib* til 73 ALK-positive NSCLC-patienter (Gainor 2015). På baggrund af medicinske journaler blev OS og PFS for de to behandlinger fastlagt:

	Crizotinib [95 % CI]	Ceritinib [95 % CI]
PFS - median	8,2 (7,4-10,6) måneder	7,8 [6,5-9,1] måneder

Crizotinib efterfulgt af ceritinib – i alt:	
PFS - median	17,4 [15,5-19,4] måneder
OS - median	49,4 [35,5-63,1] måneder
Interval ml. seponering af crizotinib til initiering af ceritinib - median	25 dage

Data i Gainor 2015 kommer hovedsageligt (n=71) fra patienter, der blev inkluderet i studie X2101.

EPAR Ceritinib.

Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. Gainor JF et al. Clin Cancer Res. 2015 Feb 27.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Almindelig bivirkninger (> 5 % af alle patienter eller > 2 % af patienter med grad 3/4) ifølge tabel i EPAR. Bemærk, at også ALK-hæmmer-naive patienter er inkluderet for studie X2101.

	X2101		A2201	
	Ceritinib 750 mg		Ceritinib 750 mg	
	N=255	N=140	N=140	N=140
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	255 (100)	206 (80.8)	140 (100)	94 (67.1)
Diarrhoea	221 (86.7)	15 (5.9)	112 (80.0)	9 (6.4)
Nausea	211 (82.7)	15 (5.9)	111 (79.3)	9 (6.4)
Vomiting	157 (61.6)	12 (4.7)	87 (62.1)	6 (4.3)
Alanine Aminotransferase Increased	112 (43.9)	76 (29.8)	56 (40.0)	19 (13.6)
Decreased Appetite	95 (37.3)	4 (1.6)	56 (40.0)	5 (3.6)
Fatigue	110 (43.1)	13 (5.1)	46 (32.9)	9 (6.4)
Abdominal Pain	98 (38.4)	3 (1.2)	43 (30.7)	2 (1.4)
Aspartate Aminotransferase Increased	83 (32.5)	25 (9.8)	42 (30.0)	7 (5.0)
Constipation	79 (31.0)	0	33 (23.6)	3 (2.1)
Weight Decreased	46 (18.0)	5 (2.0)	45 (32.1)	6 (4.3)
Cough	74 (29.0)	0	26 (18.6)	0
Dyspnoea	63 (24.7)	11 (4.3)	25 (17.9)	7 (5.0)
Blood Creatinine Increased	43 (16.9)	0	20 (14.3)	0
Blood Alkaline Phosphatase Increased	45 (17.6)	13 (5.1)	21 (15.0)	4 (2.9)
Asthenia	50 (19.6)	2 (0.8)	22 (15.7)	6 (4.3)
Abdominal Pain Upper	60 (23.5)	2 (0.8)	16 (11.4)	1 (0.7)
Back Pain	50 (19.6)	1 (0.4)	18 (12.9)	1 (0.7)
Pyrexia	42 (16.5)	0	29 (20.7)	4 (2.9)
Headache	51 (20.0)	4 (1.6)	20 (14.3)	0
Rash	34 (13.3)	0	20 (14.3)	0
Gamma-Glutamyltransferase Increased	14 (5.5)	7 (2.7)	25 (17.9)	17 (12.1)

Non-Cardiac Chest Pain	26 (10.2)	2 (0.8)	23 (16.4)	2 (1.4)
Anaemia	31 (12.2)	13 (5.1)	20 (14.3)	3 (2.1)
Insomnia	39 (15.3)	0	12 (8.6)	0
Musculoskeletal Pain	37 (14.5)	0	8 (5.7)	0
Dizziness	31 (12.2)	0	8 (5.7)	0
Dyspepsia	32 (12.5)	1 (0.4)	7 (5.0)	0
Hypokalaemia	29 (11.4)	11 (4.3)	8 (5.7)	4 (2.9)
Arthralgia	26 (10.2)	0	11 (7.9)	0
Oedema Peripheral	28 (11.0)	0	13 (9.3)	0
Upper Respiratory Tract Infection	25 (9.8)	0	11 (7.9)	0
Pneumonia	25 (9.8)	12 (4.7)	9 (6.4)	5 (3.6)
Hyperglycaemia	21 (8.2)	15 (5.9)	6 (4.3)	3 (2.1)
Musculoskeletal Chest Pain	27 (10.6)	0	7 (5.0)	0
Nasopharyngitis	19 (7.5)	0	6 (4.3)	0
Pruritus	17 (6.7)	1 (0.4)	6 (4.3)	0
Dry Skin	17 (6.7)	0	9 (6.4)	0
Electrocardiogram Qt Prolonged	10 (3.9)	3 (1.2)	9 (6.4)	0
Hypomagnesaemia	23 (9.0)	0	7 (5.0)	0
Productive Cough	24 (9.4)	0	3 (2.1)	0
Dysgeusia	18 (7.1)	0	10 (7.1)	0
Anxiety	20 (7.8)	2 (0.8)	8 (5.7)	0
Stomatitis	13 (5.1)	0	10 (7.1)	0
Hypophosphataemia	16 (6.3)	8 (3.1)	6 (4.3)	2 (1.4)
Pain In Extremity	19 (7.5)	0	7 (5.0)	0
Urinary Tract Infection	18 (7.1)	2 (0.8)	4 (2.9)	0
Lipase Increased	24 (9.4)	16 (6.3)	0	0
Hyponatraemia	19 (7.5)	11 (4.3)	0	0

De mest almindelige bivirkninger (alle grader) omfatter diaré, ildebefindende, opkastninger, stigning i ASAT/ALAT, træthed, nedsat appetit, mavesmerter, forstoppelse, hoste og vægttab. De mest almindelige bivirkninger grad 3/4 er stigning i ASAT/ALAT, diaré, ildebefindende, træthed, forhøjede lipaseniveauer, forhøjet ALP-niveau, hyperglykæmi, anæmi, forhøjet GGT-niveau og dyspnø.

Bivirkningerne forventes at kunne håndteres med adækvat behandling, reduktion af dosis eller eventuelt afbrydelse af behandlingen. Bivirkningerne forventes desuden at være proportionale med den effekt, lægemidlet forventes at have i den berørte patientpopulation.

EPAR Ceritinib.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Udover de to studier, der er beskrevet ovenfor (X2101 og A2201), beskrives yderligere to studier kort i EPAR (under bekræftende studier):

X1101

Et open-label, fase I-dosiseskaleringsstudie med japanske patienter. Studiet omfatter også en udvidelse med inklusion af nye patienter. Det har til formål at undersøge maksimalt tolererede dosis, anbefalet dosis, sikkerhed, tolerabilitet, farmakokinetik og antitumoraktivitet.

A2203

Et open-label, fase II-multicenterstudie med en enkelt behandlingsarm til vurdering af ceritinibs virkning og sikkerhed hos patienter med lokalt fremskreden eller metastaseret ALK-positiv NSCLC,

der tidligere er blevet behandlet med kemoterapi, men uden tidligere behandling med en ALK-hæmmer. I studiet undersøger man fortrinsvis ceritinibs antitumor-effekt i den berørte patientgruppe.

I EPAR er der endvidere et resumé i tabelform af alle studier, hvoraf følgende er igangværende:

Study (Status) /cut-off date	Description	Primary endpoint
Registration studies for efficacy and safety		
Study X2101 (ongoing; enrolment complete) 14-Apr-2014	Phase 1, multi-center, dose-escalation study in patients with ALK-positive tumors; prior ALK inhibitor therapy was allowed	Escalation phase: MTD Efficacy endpoint: ORR by Investigator per RECIST 1.0
Study A2201 (ongoing; enrolment complete) 13-Aug-2014	Phase 2, multi-center, single-arm study in adult patients with ALK-activated NSCLC previously treated with chemotherapy and crizotinib	ORR by Investigator per RECIST 1.1
Study A2203 (ongoing; enrolment complete) 26-Feb-2014	Phase 2, multi-center, single-arm study in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated NSCLC	ORR by Investigator per RECIST 1.1
Phase 1 study with efficacy and safety data		
Study X1101 (enrolment complete for dose-escalation, ongoing for expansion) 02-Aug-2013	Phase 1, multi-center, dose-escalation study in Japanese patients with ALK-positive tumours; prior ALK inhibitor therapy was allowed	Escalation phase: MTD Efficacy endpoint: ORR by Investigator per RECIST 1.1
Studies contributing safety data		
Study A2303 (enrolling) 27-Jun-2014	Phase 3, multi-center, randomized, open-label study of ceritinib vs. standard second-line chemotherapy (pemetrexed or docetaxel) in patients previously treated with chemotherapy and crizotinib; patients had to have progressed on crizotinib.	PFS by BIRC per RECIST 1.1
Study A2301 (enrolling) 27-Jun-2014	Phase 3 multi-center, randomized, open-label study of ceritinib vs. chemotherapy (pemetrexed plus cisplatin) in previously untreated patients with advanced ALK-positive NSCLC	PFS by BIRC per RECIST 1.1
Study A2402 (enrolling) 27-Jun-2014	Open-label, multi-center, expanded treatment protocol of ceritinib in adult patients with ALK-positive NSCLC previously treated with an ALK inhibitor	Safety
Study A2109 (enrolling) 27-Jun-2014	Phase 1/2 study in Chinese patients with ALK-positive NSCLC previously treated with crizotinib	Characterize PK in Chinese patients
Study X2103 (enrolling) 27-Jun-2014	Phase 1 dose-finding study of ceritinib in pediatric patients with ALK-positive malignancies	Determine MTD
Study A2110 (enrolling) 27-Jun-2014	A phase 1, open label, multi-center, single dose study to evaluate the pharmacokinetics of ceritinib in healthy subjects with normal hepatic function and subjects with impaired hepatic function	Characterize PK in subjects with impaired hepatic function
Study A2108 (enrolling) 27-June-2014	Phase 1 bioavailability and food effect study of two new tablet formulations vs reference capsule formulation in healthy subjects	Characterize PK to evaluate the relative bioavailability
ORR: overall response rate; PFS: progression-free survival; BIRC: blinded independent review committee; PK: pharmacokinetic; MTD: maximum tolerated dose		

Se også spørgsmål 6 ovenfor.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Ceritinib er et peroralt lægemiddel, der vil erstatte kemoterapi alternativt ingen behandling overhovedet/bedste understøttende behandling hos patienter med fremskreden NSCLC, der tidligere er blevet behandlet med kemoterapi og crizotinib. Ceritinib forventes at forlænge overlevelsen i denne patientgruppe og vil sammenholdt med den beskedne forventede toxicitet kunne gavne patienten forløb både fysisk og psykisk. Vi kan ikke se, at der findes nogen særlige etiske overvejelser vedrørende ibrugtagning af ceritinib i Danmark udover dem, der altid har været gældende i forbindelse

med behandlingen af svært syge patienter.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?
For den berørte patientgruppe forventes det, at livskvalitet, social situation og beskæftigelse kan blive påvirket i positiv retning. Der findes dog ingen publicerede data vedrørende livskvalitet. Udover dette tages behandling med ceritinib peroralt, mens kemoterapi gives som infusioner på hospitalet og kræver hyppigere fremmøde til behandling (hver 3. uge). Erfaringerne med behandling med crizotinib og lignende per orale EGFR TKI'er kræver ikke så hyppigt fremmøde som til kemoterapi. Patienterne fremmøder hver 8 uge til samtale, klinisk undersøgelse og udlevering af medicinen, hvilket giver patienterne en større frihed og mindre påvirkning af patienternes sociale og beskæftigelsesmæssige situation. Kontrol af blodprøver, CT scanning, EKG mm kan gennemføres ambulant og planlægges så det tilpasses patientens situation.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Behandling med ceritinib er nem at gennemføre (peroral behandling) og gives ambulant. Behandling med ceritinib adskiller sig heller ikke nævneværdigt fra behandling med crizotinib (som allerede anvendes) med hensyn til konsekvenser for personalet.
Behandlingen kræver, at leverværdierne monitoreres mindst én gang om måneden. Blodglucose, hjerterytme og blodtryk skal ligeledes kontrolleres regelmæssigt. Denne monitorering kan finde sted indenfor rammerne af, hvordan sygdommen generelt kontrolleres af den behandlende afdeling.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej, behandlingen sker ambulant og kan varetages i allerede eksisterende rammer.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Medicinudgiften kan være større, men til gengæld spares der især betydelige ressourcer i forhold til behandlings lejer og sygeplejersressourcer når sammenlignes med IV kemoterapi.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Det skal foretages blodprøvekontrol, se også spørgsmål 15, men det er ikke oftere end man ville kontrollere patienten i kemoterapeutisk behandling, snarere færre kontroller i laboratoriet.
For apotekets blandecentral kan det være mere tidskrævende at blande kemoterapi til IV brug, end at pakke og sende tabletter, og hyppigheden er mindre.
Patienterne er allerede testet for ALK mutation ved primære diagnostik, hvorfor det ikke kræver yderligere testning, og dermed ikke rebioptering og supplerende analyse.
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Det vurderes ikke, at ceritinib-behandling vil påvirke samarbejdet med andre sundhedsinstitutioner. Der er udarbejdet et pakkeforløb for lungecancer i Danmark, som beskriver et standardforløb, og det vil være uændret. Behandlingen bør varetages af onkologiske afdelinger med tidligere erfaring med

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Der er ingen etableringsudgifter i forbindelse med ibrugtagningen af ceritinib.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Cirka 24 patienter årligt vil være kandidater til ceritinib-behandling på landsplan. Gennemsnitlig behandlingstid estimeres til 7 mdr. (baseret på median PFS).

Et behandlingsforløb består af ambulant fremmøde til kontrol hver 4. uge indledningsvis med mulighed for længere interval imellem fremmøde op til hver 8. uge, når først patienten er stabil i forhold til effekt og toxicitet

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Prisen på ceritinib er 42.879,45 DKK (apotekets indkøbspris) for 150 mg 3x(5x10) stk, hvilket vil svare til 30 dages behandling med en dosis på 750 mg om dagen. Dette vil give en udgift på (5 tabletter*42.879,45 kr. pr. 3 pakning/150 tabletter) 1.429 kr./dag (apotekets indkøbspris).

Hvis ceritinib ikke er tilgængeligt, antages det, at den berørte patientgruppe i stedet behandles med kemoterapi, hvor valget af regime afhænger af tidligere givne behandling. I tilfælde af pemetrexed er den gennemsnitlige udgift pr. dag på (2 hætteglas*10.254,63 kr. pr. hætteglas/21 dage) 977 kr./dag (apotekets indkøbspris). Udgifterne til præmedicinering, der omfatter dexametason 3 dage pr. cyklus, folsyre og vitamin B12, beløber sig til cirka 8 kr. pr. dag.

Hvis patienterne antages at få ceritinib i 7 måneder i alt og pemetrexed i 3 måneder i alt, kan man lave følgende beregning af merudgiften:

Ceritinib: $1.429 * 365 * 7 / 12 = 304.000$ kr.

Pemetrexed: $985 * 365 * 3 / 12 = 90.000$ kr.

Merudgiften vurderes således at blive 214.000 kr. pr. patient og år.

En vurdering af den samlede merudgift baseres på antallet af incidente patienter (patienterne behandles mindre end ét år) = 24 patienter, hvilket giver en samlet merudgift på 5.136.000 kr.

I ovenstående beregninger er der kun taget hensyn til udgifter til medicin, men faktorer såsom forbedring af behandlingskontrollen, burde kunne reducere andre udgifter, da medicinering og pleje ikke er indregnet. Ligeledes spares ressourceforbrug på sygeplejerske tid og behandlingslejer og Sygehus Apotekets ressourceforbrug antages mindre.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Ingen, da den væsentligste behandling vil blive varetaget af specialister (inklusive opfølgning på bivirkninger).

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er en vis usikkerhed forbundet med ovenstående beregninger. For eksempel ville gennemsnitsvarighed af behandling med ceritinib være at foretrække frem for medianbehandlingsvarighed. Disse data er imidlertid ikke tilgængelige i EPAR.

Desuden er andre faktorer, for eksempel ændret forbrug af andre sundhedsressourcer, der skyldes et andet niveau af behandlingskontrol, eller medicinske udgifter til bivirkninger, ikke medregnet.

Øvrige kommentarer

Zykadia er godkendt af EMA, de danske sundhedsmyndigheder og findes optaget i taksten (medicinpriser.dk) med en AIP pris på 42.879,45 dkr for 150 stk (blister) kapsler a 150 mg

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) ¹
EPAR – X2101	Formålet med studiet var primært at fastlægge den maksimalt tolererede dosis og anbefalede dosis af ceritinib. Sekundært var formålet med studiet også at skildre sikkerheden, tolerabiliteten, farmakokinetikken og antitumoraktiviteten af ceritinib. De primære effektmål omfattede ORR (CR+PR) og DOR. De sekundære effektmål omfattede PFS og OS.	Et open-label multicenterstudie i fase I med en behandlingsarm (ikke-kontrolleret).	Fra januar 2011 til juli 2013 blev 246 patienter med NSCLC inkluderet. Data-cut-off for analyse var 14. april 2014.	Voksne patienter med ALK-positiv NSCLC, som allerede har modtaget ≥ 1 behandling. Ud af de 246 patienter med ALK-positiv NSCLC var 163 tidligere behandlet med crizotinib. Ud af disse 163 patienter fik 163 patienter (alle) ceritinib. Kontrolgruppe mangler.	ORR: 56,4 % [48,5-64,2 %] CR: 1,8 % PR: 54,6 % DOR: 8,25 måneder [6,80-9,69 måneder] PFS: 6,9 måneder [5,6-8,7 måneder] OS: 16,7 måneder [14,8-kan ikke estimeres] måneder ORR (BIRC): 46,0 % [38,2-54,0 %]	Studie med en enkelt behandlingsarm, hvor kontrolgruppe mangler. Størstedelen af de inkluderede patienter har fået mindst 3 tidligere behandlinger (inklusive crizotinib): Patientgruppen burde være relevant for danske forhold.	2b
EPAR – A2201	Formålet med studiet var at måle ceritinibs antitumoraktivitet i form af ORR. Sekundært var formålet med studiet at vurdere ORR (BIRC vurderet), DOR, DCR, TTR, OIRR, PFS, OS og sikkerhedsprofilen for ceritinib. <i>DCR=disease control rate (CR+PR+SD), TTR=time to response, OIRR=overall intracranial response rate, SD=stable disease</i>	Et open-label multicenterstudie i fase II med en behandlingsarm (ikke-kontrolleret).	Studieperiode ikke oplyst. Data-cut-off for analyse var 26. februar 2014.	Voksne patienter med ALK-positiv NSCLC, som allerede har modtaget 1 til 3 kemo-terapibehandlinger og crizotinib. Ud af i alt 140 patienter fik 140 patienter (alle) ceritinib. Kontrolgruppe mangler.	ORR: 37,1 % [29,1-45,7 %] CR: 2,1 % PR: 35,0 % DOR: 9,2 måneder [5,6 måneder-kan ikke estimeres] DCR: 77,1 % [69,3-83,8 %] PFS: 5,7 måneder [5,3-7,4 måneder] OS: 14,0 måneder [10,3-14,0 måneder] ORR (BIRC): 34,3 % [26,5-42,8 %] Øvrige effektresultater (TTR og OIRR) ikke tilgængelige.	Studie med en enkelt behandlingsarm, hvor kontrolgruppe mangler. Størstedelen af de inkluderede patienter har fået mindst 3 tidligere behandlinger (inklusive crizotinib): Patientgruppen burde være relevant for danske forhold.	2b

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"