



## 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](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: 21-03-2017
------------------

Lægemidlets navn: Alectinib

### Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk Afdeling

Stilling: Overlæge

Adresse: Sdr Boulevard 29, 5000 Odense C

Telefonnummer: 29173453

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?
Anders Mellemegaard, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital på vegne af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Supplerende data angående sundhedsøkonomi modtaget fra producenten (ROCHE). Ansøgningen har været drøftet og er godkendt af DOLG.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
(4) Alectinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) tidligere behandlet med crizotinib. Vedlagt findes: Produktresumé (SPC) godkendt af EMA den 16. februar 2016 samt draft EPAR (CHMP assessment rapport af den 15. december 2016). Det er vigtigt at notere sig, at dette er en draft EPAR, omend data anvendt fra denne version ikke forventes opdateret til den finale version. Final version forventes publiceret i løbet af marts eller april måned. Denne draft EPAR anses for at indeholde de mest opdaterede data for de studier med alectinib, der er omtalt i denne ansøgning.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Antal ALK-positive NSCLC patienter i Danmark pr. år er 35. Et mindre antal får kurativ behandling. Ikke alle fortsætter med 2. linje efter 1. linje crizotinib for avanceret cancer. Det skønnes at 20 patienter årligt er kandidater til 2. linje behandling med enten ceritinib eller alectinib.
5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)
På nuværende tidspunkt er ceritinib godkendt til samme indikation. Ceritinib har en høj frekvens af især gastrointestinale bivirkninger og en del af patienterne tåler derfor ikke denne behandling. Vi ønsker derfor mulighed for at bruge både alectinib og ceritinib til 2. linje behandling af patienter med ALK-positiv NSCLC.
6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.
Ved pub med søgning er identificeret to studier for alectinib på denne indikation: Protokol NP28761 (clinicaltrials.gov - NCT01871805) og protokol NP28673 (clinicaltrials.gov: NCT01801111)
7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.
2b

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

Ingen nationale forhold, som ændrer på studierne resultater.

Behandlingsregimet med alectinib svarer til behandlingsregimet med ceritinib og til crizotinib, da det blev anvendt i 2. linje.

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

ALK-positiv NSCLC-patienter progredieret på tidligere crizotinib behandling. Begrænsning i forhold til alvorlig nedsættelse af nyre- og leverfunktion.

**(1) NP28761**

**Inklusionskriterier:** Voksne patienter,  $\geq 18$  år; ikke-kurabel lokalt avanceret ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) eller metastatisk NSCLC; ALK rearrangement; NSCLC der har fejlet behandling med crizotinib; målbar sygdom defineret ud fra RECIST v 1.1; ECOG performance status 0-2; tilstrækkelig lever- og nyrefunktion samt tilstrækkelig hæmatologisk funktion.

**Eksklusionskriterier:** Tidligere behandling med andre ALK hæmmere end crizotinib; hjerne- eller leptomeningeale metastaser der er symptomatiske og/eller kræver behandling; tidligere alvorlig hjertesvigt; tidligere eller aktuel hepatitis B, hepatitis C eller HIV infektion; klinisk signifikant gastrointestinal abnormalitet som kunne påvirke absorption af lægemiddel; gravide eller ammende kvinder.

**(2) NP28673**

**Inklusionskriterier:** Voksne patienter,  $\geq 18$  år; ikke-kurabel lokalt avanceret ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) eller metastatisk NSCLC; ALK rearrangement; NSCLC der har fejlet behandling med crizotinib; målbar sygdom defineret ud fra RECIST v 1.1; ECOG performance status 0-2; tilstrækkelig lever- og nyrefunktion samt tilstrækkelig hæmatologisk funktion; patienter med hjerne- eller leptomeningeale metastaser, der er asymptomatiske og klinisk stabile.

**Eksklusionskriterier:** Tidligere behandling med andre ALK-hæmmere i tillæg til crizotinib; behandling med cytotoxisk kemoterapi inden for 4 uger før Dag 1 i studiet; behandlingskrævende infektioner, der ikke er i sygdomskontrol; NCI CTCAE grad  $\geq$  grad 3 toksiciteter, som skyldes tidligere behandling og som ikke er i bedring eller som skønnes at påvirke studieresultaterne; tidligere organtransplantation; samtidig behandling med anti-cancer behandlinger ud over det der anvendes i studiet, baseline (BL) QTc  $> 470$  ms eller BL symptomatisk bradykardi  $< 45$  slag/minut; gravide eller ammende kvinder; HIV positivitet eller AIDS relateret lidelse; tidligere signifikant lægemiddelrelateret allergi (så som anafylaksi); anden samtidig klinisk signifikant sygdom eller tilstand, som skønnes at kunne påvirke studieresultaterne, eller hvis behandling skønnes at kunne påvirke studieresultaterne.

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

Alectinib blev godkendt af FDA i 2015 og af EMA d. 16 februar 2017 til behandling af voksne patienter med ALK-positiv metastatisk ikke-småcellet lungecancer, som har progredieret på eller er intolerant over for crizotinib. Godkendelsen bygger på to fase II studier (NP28761 og NP28673). Begge studier havde kun en aktiv behandlingsarm og bestod først af en dose-finding del efterfulgt af en behandlingsaktivitetsdel, hvor patienterne blev behandlet med den anbefalede fase II dosis (600 mg x 2 dgl)(1).

(1) I NP28761 ([NCT01871805](#)) var hovedinklusionskriterierne til studiet var lokal avanceret eller u-resekerbar ALK-positiv NSCLC og sygdomsprogression under crizotinib behandling. ALK mutationsstatus blev dokumenteret ved en af FDA godkendt test. Patienter måtte gerne have fået kemoterapi tidligere, men det var ikke et krav. I alt 87 patienter blev inkluderet i studiet. 99 % af patienterne havde metastaserende sygdom, hvoraf 60 % havde involvering af CNS. 26% havde oplevet progression under tidligere behandling med crizotinib alene og 74% progression under tidligere behandling med crizotinib og mindst én kemoterapibehandling. 67 patienter havde målbare læsioner jf. RECIST og kunne indgå i analysen af det primære endepunkt.

Det primære endepunkt var objektiv responsrate bedømt af en central IRC (uafhængig bedømmelseskomité) ved anvendelse af RECIST, version 1.1. Med en lavere konfidensgrænse for den estimerede objektive responsrate over den præspecificerede tærskel på 35% ville der opnås et statistisk signifikant resultat.

Sekundære endepunkter inkluderede varighed af respons, progressionsfri overlevelse samt objektiv responsrate respons i CNS.

Opfølgningstiden i den opdaterede analyse (data cutoff 22. januar 2016) var 17 måneder. Den objektive responsrate (dvs. enten partiel eller komplet remission) var 52,9% (95% CI: 39,7 – 64,6%) med en median varighed af responset på 14,9 måneder (95% CI: 6,9-NE)[NE: kan ikke estimeres]. Alle med respons havde et partielt respons. Progressionsfri overlevelse var 8,2 måneder (95% CI: 6,3-12,6). Virkningsresultater for CNS fremgår af en poollet analyse; resultaterne er angivet samlet sidst i dette afsnit.

(2) I NP28673 ([NCT01801111](#)) var hovedinklusionskriterierne til studiet var u-resekerbar lokal avanceret eller metastatisk ALK-positiv NSCLC. ALK mutationsstatus blev dokumenteret ved en af FDA godkendt test. Både patienter med sygdomsprogression under crizotinib behandling, og patienter som ikke tidligere havde modtaget behandling med ALK-hæmmer, kunne inkluderes. I alt 138 patienter blev inkluderet i studiet. 99 % af patienterne havde metastaserende sygdom, hvoraf 61% havde involvering af CNS. 20% havde oplevet progression under tidligere behandling med crizotinib alene og 80% progression under tidligere behandling med crizotinib og mindst én kemoterapibehandling.

Det primære endepunkt var objektiv responsrate, bedømt af en central IRC (uafhængig bedømmelseskomité) ved anvendelse af RECIST version 1.1, i hele populationen (med eller uden tidligere behandling med cytotoxisk kemoterapi). 122 af patienterne havde målbare læsioner jf. RECIST og kunne indgå i analysen af det primære endepunkt. Det co-primære endepunkt var objektiv responsrate hos patienter, der tidligere havde været behandlet med cytotoxisk kemoterapi. 96 af patienterne, der tidligere var behandlet med kemoterapi, havde målbare læsioner jf. RECIST og kunne indgå i analysen af det co-primære endepunkt. Med en lavere konfidensgrænse for den estimerede objektive responsrate over den præspecificerede tærskel på 35%, ville der opnås et statistisk signifikant resultat.

Sekundære endepunkter inkluderede varighed af respons, progressionsfri overlevelse samt objektiv responsrate og varighed af respons i CNS.

Opfølgningstiden på den opdaterede analyse (data cutoff 1. februar 2016) var 21 måneder. Den objektive responsrate var 50,8 % (95% CI: 41,6-59,9%) med en median varighed af

responset på 15,2 måneder (95% CI: 11,2-24,9). Alle med respons havde et partielt respons. Hos de 110 patienter, som var progredieret på crizotinib og modtaget platinholdig kemoterapi var den objektive responsrate 44,8% (95% CI: -34,6-55,3%). Progressionsfri overlevelse var 8,9 måneder (95% CI: 5,6-11,3).

(3) Virkningsresultaterne i CNS blev præsenteret i en poollet analyse af NP28761 og NP28673.

50 patienter havde målbare CNS metastaser og kunne indgå i analysen. Den objektive responsrate var 64,0 % (95% CI: 49,2-77,1%) med en median varighed af responset på 11,1 måneder (95% CI: 7,6-NE)[NE: kan ikke estimeres]. Der blev observeret komplet respons hos 22% af patienterne og partielt respons hos 42%.

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

(4) De hyppigste bivirkninger ( $\geq 20\%$ ) observeret i NP28761 og NP28673 var obstipation (36%), ødem (34%, inklusive perifert ødem, ødem, generaliseret ødem, øjenlågsødem, periorbitalt ødem), myalgi (31%, inklusive muskuloskeletale smerter) og kvalme (22%). De vigtigste bivirkninger er leverpåvirkning, interstitiel lungesygdom, bradykardi og myalgier. I NP28761 og NP28673 måtte hhv. 2% og 8% af patienterne ophøre behandlingen med alectinib. For 1 (0,4%) ud af 253 patienter blev behandlingen seponeret grundet grad 3 ILD; for hhv. 1,2% og 1,6% af patienterne blev alectinib seponeret på grund af forhøjet ASAT og ALAT og for 4 patienter (1,6%) blev alectinib seponeret på grund af stigning i bilirubin.

Resultater fra fase 3 studiet J-ALEX, hvor crizotinib 250 mg x 2 dgl. blev sammenlignet med alectinib 300 mg x 2 dgl. (halvdelen af den godkendte dosis i USA), som første eller anden linjebehandling, blev præsenteret på ASCO (American Society of Clinical Oncology) konferencen i 2016. Studiet inkluderede patienter med metastaserende ALK-positiv NSCLC, som ikke tidligere havde været behandlet med ALK-hæmmere. Patienterne måtte ikke have symptomatisk spredning til CNS. Studiet blev stoppet før tid, da der var en signifikant bedre progressionsfri overlevelse med alectinib (HR: 0,34 [95% CI: 0,17-0,70]). Forekomsten af bivirkninger var væsentligt lavere i alectinib-gruppen, hvor kun obstipation optrådte hos mere end 30% af patienterne mod kvalme, diarre, opkastninger, synsforstyrrelser, smagsforstyrrelser, obstipation, ALAT- og ASAT-stigning i crizotinib-gruppen.

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

Completed Has Results	A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802)
--------------------------	--

**Condition:** Healthy Volunteer

**Interventions:** Drug: Alectinib; Drug: Rifampin

2 Recruiting	The Study of Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib
--------------	---

**Condition:** Hepatic Impairment

		<b>Intervention:</b> Drug: Alectinib
3	Recruiting	Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer <b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) <b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Bevacizumab
4	Recruiting	A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) <b>Condition:</b> Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Non-small Cell Lung Cancer <b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Crizotinib
5	Active, not recruiting	ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants <b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer <b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Crizotinib
6	Completed	Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy <b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer <b>Intervention:</b> Drug: Alectinib
7	Completed Has Results	A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers <b>Condition:</b> Healthy Volunteer <b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Posaconazole
8	Completed Has Results	A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers. <b>Condition:</b> Healthy Volunteer <b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Esomeprazole; Other: High Fat and Calorie Meal; Other: Standard

Meal

- |    |                                       |   |  |
|----|---------------------------------------|---|--|
| 9  | Recruiting                            | Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib | <p><b>Condition:</b> Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Non-small Cell Lung Cancer</p> <p><b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Docetaxel; Drug: Pemetrexed</p>  |
| 10 | Recruiting                            | A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer   | <p><b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer</p> <p><b>Interventions:</b> Drug: Alectinib; Drug: Atezolizumab; Drug: Erlotinib</p>  |
| 11 | Active, not recruiting<br>Has Results | A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer   | <p><b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer</p> <p><b>Intervention:</b> Drug: RO5424802</p>  |
| 12 | Completed                             | A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802   | <p><b>Condition:</b> Healthy Volunteer</p> <p><b>Intervention:</b> Drug: RO5424802</p>   |
| 13 | Completed<br>Has Results              | A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants   | <p><b>Condition:</b> Healthy Volunteer</p> <p><b>Interventions:</b> Drug: Part 1 (Fasted): Treatment A; Drug: Part 1 (Fasted): Treatment B; Drug: Part 1 (Fasted): Treatment C; Drug: Part 1 (Fasted): Treatment D; Drug: Part 2 (Fed): Treatment A; Drug: Part 2 (Fed): Treatment B; Drug: Part 2 (Fed): Treatment C; Drug: Part 2 (Fed): Treatment D</p> |
| 14 | Unknown †                             | A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer  |  |

		<b>Condition:</b> ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer
		<b>Intervention:</b> Drug: CH5424802
15	Active, not recruiting Has Results	A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment <b>Condition:</b> Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer <b>Interventions:</b> Drug: erlotinib [Tarceva]; Drug: RO5452802
16	Recruiting	LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib. <b>Condition:</b> Non-Small-Cell Lung Cancer <b>Intervention:</b> Drug: LDK378
17	Not yet recruiting	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity <b>Condition:</b> Non-small Cell Lung Cancer <b>Interventions:</b> Drug: MPDL3280A; Drug: Vemurafenib; Drug: Alectinib; Drug: Trastuzumab emtansine
18	Not yet recruiting	Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors <b>Condition:</b> Non-Small Cell Lung Cancer <b>Intervention:</b> Drug: brigatinib
19		

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser? Behandlingen med alectinib vil indgå i den samlede behandling af denne patientgruppe, som har fremskeden lungecancer med dårlig prognose. Det er en oral behandlingsform, og den medfører ikke særlige etiske eller psykologiske overvejelser.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet? I NP28761 blev påvirkning af livskvaliteten målt (helbredsstatus og træthed) ved anvendelse af EOTC QLQ-C30 og LC13:



Der blev observeret en klinisk betydende bedring af både helbredsstatus og træthed (ændring fra BL på  $\geq 10\%$ . Denne positive effekt var dog ikke signifikant i hele forløbet.

Fra behandling af ALK-positiv NSCLC generelt er det en erfaring, at fordelene ved sygdomskontrol mere end opvejer bivirkninger ved behandling.

Patienterne administrerer behandlingen i hjemmet, og da bivirkningerne for hovedparten af patienterne er tålelige forventes det, at patienterne vil have mindst lige så høj livskvalitet, som det ses i behandlingen med de øvrige orale ALK-hæmmere.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Nej

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Nej

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Behandlingen vil indgå i de sædvanlige behandlingsprogrammer for fremskreden lungecancer og hverken antallet af CT skanninger, blodprøver eller ambulante besøg vil være anderledes end ved anden behandling med ALK-hæmmere (fx ceritinib).

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Ingen – se ovenfor.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Ingen ændring for andre dele af sygehuset eller øvrig sundhedssektor.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Nej

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Der forventes ca. 20 patienter per år i 2. linje. Da disse patienter i dag tilbydes ceritinib, påvirkes den samlede aktivitet ikke.

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

Prisen på alectinib er 43.293 kr. per pakke. Månedsprisen bliver derved 47.035 kr. Dette er

højere end den nuværende pris på ceritinib, som udgør 42.393 kr. for en måneds behandling.

Der er således merudgifter per patient per måned på 4.642 kr. svarende til 55.704 kr. for et års behandling.

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

Da orale ALK hæmmere allerede anvendes som standardbehandling giver behandling med alectinib ikke anledning til mer- eller mindreudgifter for andre sygehuse eller sektorer.

Herunder skal det bemærkes, at alle patienter, der er kandidater til behandlingen, i forvejen udredes patologisk med henblik på ALK mutation.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Den angivne pris på alectinib er listepriisen, som offentliggøres på Medicinpriser.dk den 13. eller den 27. marts 2017.

Producenten oplyser, at man planlægger at indgå aftale med Amgros om en mindre rabat, således hospitalets indkøbspris bliver lavere.

#### Øvrige kommentarer

--

## Appendiks 1

### Litteratursøgning og -vurdering ved mini-MTV af lægemidler

*(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)*

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

#### Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database  
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
  
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
  - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database  
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
  
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
  - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
  - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
  - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
  - Medicinalfirmaernes hjemmesider
  
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

**En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.**

### **Dokumentation af litteratursøgning**

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

## 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) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk kontrolleret forsøg (RCT), kohortstudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>(1) EPAR - NP28761, USA og Canada. (Clinicaltrials.gov: NCT01871805)</p>	<p>At undersøge effekt målt på Objektiv responsrate (ORR - IRC) samt sikkerhed af alectinib hos patienter med avanceret ALK- positiv NSCLC, som er progredieret på crizotinib. Sekundære endepunkter: DoR; PFS; CNS respons og QoL (EORTC QLQ-C30 og LC13)</p>	<p>Fase II open-label multicenterstudie med én behandlingsarm.</p>	<p>September 2013 til august 2014. Data cutoff for den opdaterede analyse var 22. januar 2016 med en opfølgningstid på 17 måneder.</p>	<p>Patienterne havde lokalt avanceret eller metastatisk ALK-positiv NSCLC og var tidligere progredieret på crizotinib. Patienterne kunne være kemoterapi-naive eller kunne have modtaget tidligere kemoterapi. 87 patienter var evaluerbare på sikkerhed, PFS og OS. 67 patienter var evaluerbare på respons (RE population) jf. RECIST 1.1. 26 % af de behandlede patienter havde tidligere fået crizotinib alene; 74% havde også fået mindst en kemoterapi.</p>	<p><b>ORR (RE pop):</b> 52,9 % (95% CI: 39,7-64,6%) <b>ORR (tidligere beh med kemo):</b> 44,8% (95% CI: – 34,6-55,3%).  <b>mDOR:</b> 14,9 mdr (95% CI: 6,9-NE). <b>PFS:</b> 8,2 mdr (95% CI: 6,3- 12,6). <b>CNS ORR:</b> 75,0% (95% CI: 47,6-92,7%). <b>EOTC QLQ-C30 og LC13:</b> Vedvarende klinisk betydende bedring (ændring fra BL på ≥10%)</p>	<p>Studie uden kontrolgruppe.</p> <p>Størstedelen af patienterne havde fået mindst en tidlige kemoterapi inklusive crizotinib. Patientgruppen anses for relevant for dansk forhold.</p>	<p>2b</p>
<p>(2) EPAR - NP28673, globalt studie (Clinicaltrials.gov:</p>	<p>Part I: Dosiseskalering (ikke omfattet her) Part II: At</p>	<p>Fase I/II globalt multicenterstudie med en dosis-eskaleringsdel og en effekt- og</p>	<p>Fra juni 2013 til april 2014 blev 138 patienter behandlet i studiet.</p>	<p>Patienterne havde lokalt avanceret eller metastatisk ALK-positiv NSCLC og var tidligere progredieret på</p>	<p><b>ORR (RE pop):</b> 50,8 % (95% CI: 41,6-59,9%) <b>ORR (tidligere beh med kemo):</b> 44,8% (95% CI: –</p>	<p>Studie uden kontrolgruppe.</p> <p>Størstedelen af</p>	<p>2b</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

<a href="#">NCT01801111</a> )	undersøge effekt målt på Objektiv responsrate (ORR - IRC) samt sikkerhed af alectinib hos patienter med avanceret ALK-positiv NSCLC som er progredieret på crizotinib. Sekundære endepunkter: DoR; PFS; CNS respons	sikkerhedsevalueringsdel. Studiet er open-label og har én behandlingsarm.	Data cutoff for den opdaterede analyse var 1. februar 2016 med en opfølgningstid på 21 måneder.	crizotinib. Patienterne kunne være kemoterapi-naive eller kunne have modtaget tidligere kemoterapi. 138 patienter var evaluerbare på sikkerhed, PFS og OS. 122 patienter var evaluerbare på respons (RE population) jf. RECIST 1.1. 20% af de behandlede patienter havde tidligere fået crizotinib alene; 80% havde også fået mindst en kemoterapi.	34,6-55,3%).  <b>mDOR:</b> 15,2 mdr (95% CI: 11,2-24,9). <b>PFS:</b> 8,9 mdr (95% CI: 5,6-11,3). <b>CNS ORR:</b> 58,8% (95% CI: 40,7-75,4%).	patienterne havde fået mindst en tidlige kemoterapi inklusive crizotinib. Patientgruppen anses for relevant for dansk forhold.	
(3) EPAR – NP28673 og NP28761, poolet analyse af CNS endepunkter	At undersøge effekt i CNS målt på objektiv responsrate (CNS ORR-IRC), herunder CR (komplet respons) og PR (partielt respons) samt varigheden af CNS responset (CNS DoR)	NP28761 og NP28673; se ovenfor.	NP28761: 22 januar 2016; NP28673: 01 februar 2016.	50 patienter var evaluerbare på CNS respons (CNS ORR – IRC). Hhv. 16 og 34 patienter var evaluerbare på CNS respons i de to studier.	<b>CNS ORR</b> (RE pop): 64% (95% CI: 49,2-77,1%) CR: 22% PR: 21% <b>CNS DoR:</b> 11,1 (95% CI: 49,2-77,1%)	Studie uden kontrolgruppe.  Pga. begrænset størrelse af patientgrupperne med målbare CNS mets i de to studier, er der udført en poolet analyse. Pga. studierne ens design, er fremgangsmåden vurderet valid af FDA og EMA, og data indgår som evidensgrundlag i godkendt SPC af 16. feb 2017.	2b
(4) Produktresumé Alecensa 150 mg, godkendt af EMA den 16. februar 2016	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA