

Kære Medicinråd,

Sammen med flere danske eksperter indenfor ALK+ NSCLC, har Roche følgende kommentarer til den nyeste behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft efter anbefalingen af lorlatinib til 1. linje ALK+ NSCLC.

Medicinrådet har sat et efterlevelseskraav på 95% til lorlatinib, mens alectinib, brigatinib og crizotinib kan overvejes til de resterende patient. Vi vil gerne indstille til at behandlingsvejledningen bliver opdateret og ændret, så der ikke længere er et efterlevelseskraav på anbefalingen af lorlatinib og at Medicinrådet i stedet for gør det muligt for danske onkologer frit at vælge imellem alectinib, brigatinib og lorlatinib i henhold til både effekt, sikkerhed og omkostninger.

Baseret på den tilgængelige evidens og den indirekte sammenligning fra medicinrådet, viser det at der på nuværende tidspunkt er tvivl om der er yderligere OS gevinst ved lorlatinib samtidigt med, at der er flere grad 3-4 bivirkninger, desuden er lorlatinib er forbundet med højere omkostninger (se tabel 1 fra MRs indirekte sammenligning).

Tabel 1. Resultater af Medicinrådets NMA for ALK hæmmere

	Lorlatinib overfor alectinib	Lorlatinib overfor brigatinib
OS, HR (95% CI)	1,07 (0,55; 2,09)	0,89 (0,45; 1,78)
Grad 3-4 bivirkninger, RR (95% CI)	1,53 (1,15; 2,03)	1,13 (0,88; 2,03)
Behandlingsophørt grundet bivirker, RR (95% CI)	1,06 (0,45; 2,51)	0,70 (0,27; 1,82)

Udover evidensen, den indirekte sammenligning og omkostningerne, er det også vigtig at tage den biologiske og kliniske vurdering af den enkelt patient i betragtning og i den forbindelse har førende danske eksperter indenfor ALK+ NSCLC i år udgivet følgende (1-3).

I begge publikationer argumenterer forfatterne stærkt for, hvorfor det er vigtigt at have en differentieret behandlingstilgang for danske patienter med ALK+ lungekræft frem for et ensidigt efterlevelseskraav på 95% til lorlatinib. Hovedargumenterne i publikationerne er følgende:

- Heterogenitet i ALK+ NSCLC-populationen: Forfatterne fremhæver, at ALK-positiv NSCLC er en sygdom præget af stor klinisk og molekylær heterogenitet. Det er en udfordring for klinikere at finde én enkelt terapeutisk mulighed, der passer til alle patienter. En differentieret tilgang kan imødekomme denne heterogenitet.
- Utilstrækkelig molekylær karakterisering i CROWN-studiet: Det påpeges, at CROWN-studiet primært baserede screening på ALK immunhistokemi (IHC). Selvom ALK IHC har høj sensitivitet og specificitet, tillod den ikke at vurdere konkordans med ALK-fusion påvist ved next-generation sequencing (NGS) for at udelukke falsk-positive resultater. Desuden var det med ALK IHC alene ikke muligt at identificere specifikke typer af ALK-fusioner og/eller molekylære co-alterationer, der påvirker respons på ALK TKI'er. Dette svækker grundlaget for at generalisere studieresultaterne til alle patienter og understreger behovet for mere detaljeret molekylær information.
- Behov for individualisering baseret på patient karakteristika: Forfatterne argumenterer for et skifte i fokus fra, om alle patienter bør modtage lorlatinib i første linje, til i stedet at vurdere den individuelle patient.
 - Patienter med dårligere prognose som udbredelse til centralnervesystemet (CNS) ved baseline og tilstedeværelsen af cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) er prognostiske dårlige faktorer.
 - Patienter med bedre prognose (f.eks. kanoniske EML4-ALK fusionsvarianter, ingen co-alterationer, ingen CNS-metastaser og ingen ctDNA) kan potentielt indikere en mere indolent sygdom, hvor sekventiel behandling måske er mere fordelagtig. Givet at lorlatinib også er godkendt som andenlinjebehandling efter alectinib eller brigatinib behandling.
- Identifikation af iboende resistensmekanismer: En mindre andel af ALK-positive patienter responderer ikke på ALK TKI'er på grund af *de novo* co-alterationer. Identifikation af disse mekanismer kan hjælpe med at personalisere førstelinjebehandlingen, især da nogle co-alterationer (f.eks. MET-amplifikation) er "druggable" og muliggør effektive lægemiddelkombinationer (4).

På baggrund af Medicinrådets NMA-resultater, som indikerer tvivl om yderligere OS-gevinst og en ugunstig bivirkningsprofil for lorlatinib, samt de danske eksperter argumenter for biologisk og klinisk heterogenitet, er det vores indstilling, at en mere fleksibel og differentieret behandlingsvejledning vil optimere førstelinjebehandlingen for danske ALK+ NSCLC-patienter. I tillæg til de kliniske argumenter er lorlatinib samtidig det dyreste lægemiddel blandt ALK+

TKI'erne, og der er derfor heller ikke et økonomisk rationale for at fastsætte et efterlevelseskraav, da Lorlatinib er den dyreste af de tre ALK TKI'er.

Derfor foreslå vi følgende opdatering af behandlingvejledningen:

Tabel 2 - Patienter med ALK-translokation

Anbefaling	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 95 % af populationen*	Lorlatinib, oral, 100 mg x 1 dgl.** Alectinib, oral, 600 mg x 2 dgl. Brigatinib, oral 90 mg x 1 dgl. i 7 dage og derefter 180 mg x 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Overvej	Crizotinib, oral, 250 mg x 2 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke rutinemæssigt	Ceritinib, oral, 450 mg x 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
Anvend ikke		

* Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen. **Anbefalingen gælder kun for patienter med performance status 0-1.

Med venlig hilsen

Edyta Urbanska, Eric Santoni Rugiu, Peter Meldgaard og Roche Pharmaceuticals A/S,

Kilder:

1. Urbanska EM, Sørensen JB, Santoni-Rugiu E. Can We Refine Criteria for the First-Line Treatment for Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC in the Real World? Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(6):e71-e2.
2. Urbanska EM, Koffeldt PR, Grauslund M, Melchior LC, Sørensen JB, Santoni-Rugiu E. Refining Criteria for Choosing the First-Line Treatment for Real-World Patients with Advanced ALK-Rearranged NSCLC. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(13):5969.
3. Lam VK, Gadgeel SM. Even With the CROWN Findings, There Remain Multiple First-Line Treatment Options for Patients With Advanced ALK–Positive NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(2):150-3.
4. Urbanska EM, Grauslund M, Berger SMS, Costa JC, Koffeldt PR, Sørensen JB, et al. ALK-tyrosine kinase inhibitor intrinsic resistance due to de novo MET-amplification in metastatic ALK-rearranged non-small cell lung cancer effectively treated by alectinib-crizotinib combination-case report. Translational lung cancer research. 2024;13(9):2453-62.