

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID:2018_092

Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-
positiv avansert ikke-småcellet
lungekreft (NSCLC) i andre-
eller senere behandlingslinjer

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

21-11-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av 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 det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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 med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet lorlatinib (Lorviqua) i henhold til bestilling ID2018_092: *Behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC. Innsendt dokumentasjon kunne ikke anvendes for å fastslå størrelsen på relativ effekt. Legemiddelverket har derfor gjort en forenklet metodevurdering basert på effekt og sikkerhet av lorlatinib samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen sammenlignet med relevant behandling.

Den generelle kliniske effekten av lorlatinib ved andrelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Lorlatinib har fått betinget MT og har for tiden en pågående fase III studie, B7461006, i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Det er forventet at klinisk studierapport er ferdig august 2020.

Om lag 22 pasienter er aktuelle for andrelinjebehandling med lorlatinib hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon

Effekten av lorlatinib til andrelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC er dokumentert gjennom den enarmede studien Profile 1001. Foreløpig resultater fra studien viser objektiv responsrate (ORR) på 42,9 % og progresjonsfri overlevelse (PFS) på 5,5 måneder med lorlatinib.

Dagens behandling etter progresjon på alektinib er i hovedsak platina dublett (karboplatin og vinorelbin). I mangel av relevante studier for komparatorarmen har Pfizer utført en indirekte sammenligning (ITC) mot pemetreksed/ docetaxel. Det er flere svakheter i innsendt ITC som at det ble brukt data fra ikke relevante kohorter for lorlatinib for å matche pasientpopulasjonen i komparatorstudiene. Kjemoterapien som ble brukt i analysene er også forskjellig fra norsk klinisk praksis. Tidligere linjer og typer terapi ser ut til å påvirke effekten av lorlatinib, og en sammenligning begrenset til kun andrelinjepasienter (EXP-3B) vil derfor være mest passende. Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt.

Legemiddelverket mener at den relative effekten ikke er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighet fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres og den helseøkonomiske modellen ikke er validert

Legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser

Følgende forenklinger er gjort i budsjettanalysen:

- Karboplatin og vinorelbin i komparatorarmen blir gitt i 4 sykluser, noe som gir en kostnad på 26 074 NOK (AUP) per pasient
- Administrasjonskostnader for kjemoterapi er inkludert, 1 356 NOK
- Median behandlingstid for lorlatinib er satt til 8,3 måneder og gir en kostnad per pasient på 590 818 NOK (AUP) per pasient

Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring av lorlatinib vil være på om lag 12 millioner kroner i året. Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT, ALK POSITIV	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	7
1.4 ANDRE- OG SENERE BEHANDLINGSLINJER AV ALK POSITIV NSCLC	8
1.4.1 <i>Behandling med lorlatinib (4)</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer ALK-positiv NSCLC</i>	8
1.4.3 <i>Komparator</i>	9
1.4.4 <i>Behandling med komparator (karboplatin og vinorelbin)(5, 6)</i>	9
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	11
2.2 EFFEKT.....	13
2.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING	14
2.4 INNSPILL FRA KLINIKERE VEDRØRENDE STANDARD BEHANDLING	17
3 LEGEMIDDELKOSTNADER OG BUDSJETT.....	19
4 OPPSUMMERING	21
REFERANSER.....	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	24

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2018_092: Behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Pfizer	
Preparat:	Lorviqua	
Virkestoff:	Lorlatinib	
Indikasjon:	<p>Lorviqua er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der sykdommen har progrediert etter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller • krizotinib og minst én annen ALK-TKI. 	
ATC-nr:	L01XE44	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	27-05-2019	
Klinikere kontaktet for første gang	18-10-2019	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-06-2019	
Rapport ferdigstilt:	21-11-2019	
Saksbehandlingstid:	178 dager	
Saksutredere:	Ania Urbaniak Helle Endresen	
Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun Anne Siri Gløersen Martin Petersen	
<p>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.</p>		

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemidlet lorlatinib (Lorviqua) i henhold til bestilling ID2018_092: *Behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Pfizer har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse (CUA). Innsendt dokumentasjon kunne ikke anvendes for å fastslå størrelsen på relativ effekt. Legemiddelverket gjorde derfor en forenklet metodevurdering basert på effekt og sikkerhet av lorlatinib samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen sammenlignet med relevant behandling. Aktuell pasientgruppe i norsk klinisk praksis er liten og trolig tidsbegrenset på grunn av pågående studie med lorlatinib i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Legemiddelverket har avgrenset vurderingen til andrelinjebehandling.

1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT, ALK POSITIV

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge og utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2016 ble det registrert 3 080 nye tilfeller. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er den vanligste typen som rammer 80-85 % av lungekreftpasienter. Ifølge Norsk kreftregister har om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC et langkommet stadium (stadium IIIb-IV) allerede ved diagnostidspunktet, og kurativ behandling ikke er mulig. Fem-års overlevelse hos denne pasientgruppen er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på under 30 %. For NSCLC er langtidsoverlevelse ved begrenset sykdom 15 % og ved utbredt sykdom er den 0–1 %. I perioden 2007-11 var fem-års relativ overlevelse for alle stadier 12,1 % for menn og 16,8 % for kvinner. (1-3).

Translokasjoner som involverer anaplastisk lymfom kinase (ALK)-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. ALK translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men er påvist også hos røykere. Hjernemetastaser er vanlige ved ALK-positiv NSCLC og forekommer hos 30 % av ny-diagnostiserte pasienter. Forekomsten kan øke til 70 % hos pasienter som har progrediert på målrettet behandling i 1. linje.

Pfizer har estimert at det i andrelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC vil være rundt 30 nye pasienter årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighet fordi størrelsen på relativ effekt ikke kan etableres og den helseøkonomiske modellen ikke er validert. Legemiddelverket har tidligere vurdert

at avansert ALK-positiv NSCLC er alvorlig. Tilstanden er uhelbredelig, og behandling har kun livsforlengende og palliativ effekt.

1.4 ANDRE- OG SENERE BEHANDLINGSLINJER AV ALK POSITIV NSCLC

1.4.1 Behandling med lorlatinib (4)

- Indikasjon

Lorlatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med (ALK)-positiv avansert NSCLC der sykdommen har progrediert etter:

- alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller
- krizotinib og minst én annen ALK-TKI.

- Virkningsmekanisme

Lorlatinib er en selektiv, adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv hemmer av ALK- og c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinase.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 100 mg lorlatinib oralt én gang daglig.

Det anbefales å fortsette behandlingen med lorlatinib så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, uten at det oppstår uakseptabel toksisitet.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hyperkolesterolemi (84,4 %), hypertriglyseridemi (67,1 %), ødem (54,6 %), perifer nevropati (47,8 %), kognitive effekter (28,8 %), fatigue (28,1 %), vektøkning (26,4 %) og stemningseffekter (22,7 %). Dosereduksjoner på grunn av bivirkninger forekom hos 23,4 % av pasientene som fikk lorlatinib.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer ALK-positiv NSCLC

Behandlingen er ikke kurativ, men livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal være testet for epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)- og ALK-mutasjoner. Dersom slike påvises skal pasientene tilbys målrettet behandling i første linje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling, enten med immunterapi, målrettet behandling eller cellegift. For noen pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

ALK-positiv NSCLC – målstyrt behandling i første linje

Nasjonalt handlingsprogram (1) anbefaler at TKI-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib.

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R, men ingen av de tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Retningslinjene ble nylig oppdatert med følgende anbefaling: Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. Immunterapi direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk. I tidligere retningslinjer var kjemoterapi (platina dublett i form av karboplatin og vinorelbin) anbefalingen ved progresjon på alektinib.

Ved progresjon på krizotinib kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis. Ceritinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib. Beslutningsforum vedtok 21.10.2019 at brigatinib (Alunbrig) kunne innføres til behandling av voksne pasienter tidligere behandlet med krizotinib samtidig avbestilte Bestillerforum RHF nasjonal metodevurdering av alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK positiv NSCLC.

1.4.3 Komparator

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener lorlatinib vil i hovedsak erstatte standard platina dublett (karboplatin og vinorelbin) i andrelinjebehandling etter alektinib, men i noen tilfeller kan karboplatin i kombinasjon med pemetreksed eller kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi også benyttes, men ettersom dette ikke er det mest brukte for tiden anser Legemiddelverket at mest relevant komparator for denne metodevurderingen er platina dublett.

1.4.4 Behandling med komparator (karboplatin og vinorelbin)(5, 6)

- Indikasjon
Karboplatin er ikke indisert til behandling av NSCLC. Vinorelbin er godkjent til behandling av NSCLC sammen med cisplatin. Likevel er det kombinasjonen mellom karboplatin og vinorelbin som er mest brukt i norsk klinisk praksis.
- Virkningsmekanisme
Karboplatin binder seg til DNA og kryssbinder de to DNA-trådene, dette fører til endring i heliksstrukturen til DNA. Denne skaden i DNA-molekylet hemmer celledeling og kan føre til celledød i celler med hyppig celledeling, som blant annet kreftceller.
Vinorelbin hemmer polymeriseringen av mikrotubuli, spesielt i forbindelse med celledeling. Ubalanse i mikrotubuli-polymeriseringen vil kunne føre til at celler under deling i stedet gjennomgår kontrollert celledød (apoptose).
- Dosering
Karboplatin doseres ifølge retningslinjene ut fra Calverts formel:

$$Dose (mg) = \text{målverdi AUC} \left(\frac{mg}{ml} \times min \right) \times [GFR ml/min + 25]$$

med en ønsket AUC på 5, gitt, hver 3. uke.

Vinorelbin doseres ifølge retningslinjene og preparatomtalen intravenøst med 25 mg/m², gitt på dag 1 og 8 i en treukers syklus. Intravenøs vinorelbin kan erstattes med tabletter der bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering er vinorelbin 60 mg/m² p.o. Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise. Det anbefalte doseringsregimet er vist i tabellen under.

Tabell 1: Dosering av standard platina dublett

Beh.dag	Legemiddel	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1 + 8	Vinorelbin	25 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Total dosering for karboplatin/ vinorelbin kur er 3-4 kurer avhengig av respons og bivirkninger.

- Bivirkninger

Karboplatin og vinorelbin er begge cytotoxiske legemidler, og har en bivirkningsprofil som er typisk for slike legemidler. De vanligste alvorlige bivirkningene er benmargsdepresjon med påfølgende cytopenier og økt risiko for infeksjoner, mage-tarmbivirkninger, inkludert kvalme, diaré og oppkast, og nervepåvirkning.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Lorlatinib fikk betinget markedsføringstillatelse 06-05-2019 til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC der sykdommen har progrediert etter alektinib eller ceritinib som første behandling med ALK-tyrosinkinasehemmer (TKI) eller krizotinib og minst én annen ALK-TKI. For aktuell pasientpopulasjon er det et stort udekket behov for ny terapi, og EMA vurderte at en betinget markedsføringstillatelse basert på studien B7461001 var mulig ettersom Pfizer vil kunne bruke resultater fra en pågående studie (B7461006) til å supplere effekt- og sikkerhetsdokumentasjonen for lorlatinib. B7461006 er en fase III, randomisert, åpen studie av lorlatinib sammenlignet med krizotinib i førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv NSCLC (resultater forventes i august 2020).

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt for betinget markedsføringstillatelse er basert på studie B7461001 og kalt Profile 1001. Dette var en fase 1/ 2 studie hvor fase 1 estimerte maksimal tolerert dose og optimal dosering av lorlatinib ble fastsatt. Fase 2 av studien er den som inngår i metodevurderingen og som beskrives ytterligere under.

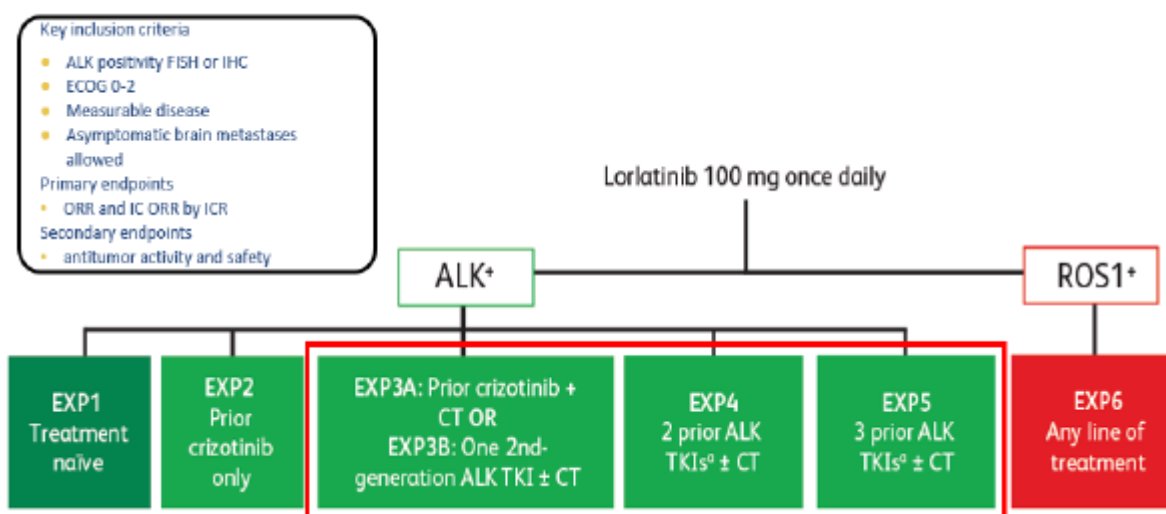
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Studie	Profile 1001
Design	Fase II Åpen Single-arm Multisenter 7 kohorter, hvorav 6 kohorter med ALK-positiv NSCLC pasienter
Populasjon	ALK positiv (FISH eller IHC) ECOG 0-2 Asymptomatiske hjernemetastaser tillatt Inkluderte ALK-positive kohorter: <ul style="list-style-type: none"> • EXP-1: Behandlingsnaive • EXP-2: Sykdomsprogresjon etter crizotinib, ingen kjemoterapi tillatt i metastatisk setting • EXP-3A: Sykdomsprogresjon etter crizotinib og tidligere regimer av kjemoterapi i metastatisk setting • EXP3B: sykdomsprogresjon etter én ikke-krizotinib ALK-hemmer +/- kjemoterapi • EXP4: Sykdomsprogresjon etter av to ALK-hemmere +/- kjemoterapi • EXP5: Sykdomsprogresjon etter tre ALK-hemmere +/- kjemoterapi
Intervensjon	Lorlatinib 100 mg en gang daglig, mulighet for justering av dosen ved toksisitet
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR) Intrakraniell (IC)-ORR Vurdert av en uavhengig komité iht RECIST v. 1.1

Viktige sekundære endepunkter	Respons varighet (DOR), IC-DOR, tid til tumorrespons (TTR) og progresjonsfri overlevelse (PFS)
--------------------------------------	--

ORR definert som andel av pasienter med best totalrespons (BOR) av bekreftet komplett respons (CR) eller bekreftet delvis respons (PR) iht. RECIST v1.1

Skjematisk framstilling av studiedesignet er vist i Figur 1.



Figur 1: Skjematisk framstilling av studiedesignet for Profile 1001

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

En stor svakhet med studien Profile 1001 var at den ikke hadde noen komparatorarm, det gjør at den relative effekten må etableres via en indirekte sammenligning. I norsk klinisk praksis vil lorlatinib i hovedsak bli brukt etter alektinib og derfor er kohorten EXP3B (andrelinjebehandling) mest relevant. Kohortene EXP4 (tredjelinjebehandling) og EXP5 (fjerdelinjebehandling) er mindre aktuelle fordi det i disse tilfellene må ha vært brukt krizotinib og minst én annen ALK-TKI før lorlatinib. I norsk klinisk praksis starter alle nye pasienter opp på alektinib, og tredjelinje og senere behandling med lorlatinib vil være mindre aktuell.

Pasientpopulasjonen som er relevant for andrelinjebehandling (EXP3B) består av totalt 28 pasienter hvor enkelte av disse pasientene hadde fått tidligere kjemoterapibehandling, noe kliniske eksperter mener ikke er relevant for norsk klinisk praksis. Totalt sett er det derfor svært få pasienter som matcher norsk pasientpopulasjon. Studien Profile 1001 har foreløpig kort oppfølgingstid, og dette vil kunne påvirke endepunktet responsvarighet (DoR). Legemiddelverket vurderer at den innsendte effektdokumentasjonen er svak på grunn av studiens design og det svært lave antallet pasienter. Dette kan gi stor usikkerhet i estimater for relativ effekt for bruk i en kostnad-per-QALY analyse.

Pfizer har utført en indirekte sammenligning, se kapittel 2.3 for beskrivelse og vurdering av denne.

2.2 EFFEKT

Resultater fra Profile 1001 er vist i Tabell 2 og Tabell 3.

Tabell 2: Beste totalrespons basert på ICR, datakutt: 02-02-2018

Data cutoff: 02 Feb 2018	EXP-3B (N=28)	EXP-4 (N=65)	EXP-5 (N=46)	EXP-4:EXP-5 (N=111)	EXP-3B:EXP-5 (N=139)
ORR [CR+PR]	12 (42.9)	27 (41.5)	17 (37.0)	44 (39.6)	56 (40.3)
95% exact CI ^a	(24.5, 62.8)	(29.4, 54.4)	(23.2, 52.5)	(30.5, 49.4)	(32.1, 48.9)
Best overall response					
CR	1 (3.6)	2 (3.1)	0	2 (1.8)	3 (2.2)
PR	11 (39.3)	25 (38.5)	17 (37.0)	42 (37.8)	53 (38.1)
Stable/no response	8 (28.6)	22 (33.8)	15 (32.6)	37 (33.3)	45 (32.4)
Objective progression	6 (21.4)	10 (15.4)	10 (21.7)	20 (18.0)	26 (18.7)
Indeterminate	2 (7.1)	6 (9.2)	4 (8.7)	10 (9.0)	12 (8.6)

Tabell 3: Resultat PFS, fase 2, ITT, datakutt 02-02-2018

Data cutoff: 02 Feb 2018	EXP-3B (N=28)	EXP-4 (N=65)	EXP-5 (N=46)	EXP-4:EXP-5 (N=111)	EXP-3B:EXP-5 (N=139)
Median Time to Event (months)	5.5	7.4	5.6	6.9	6.9
95% CI ^a	(2.9, 8.2)	(5.4, 11.1)	(4.0, 8.3)	(5.4, 9.5)	(5.4, 8.2)
Number with event, n (%)	20 (71.4)	44 (67.7)	33 (71.7)	77 (69.4)	97 (69.8)
Number censored, n (%)	8 (28.6)	21 (32.3)	13 (28.3)	34 (30.6)	42 (30.2)
% Probability of being event free at Month 12 ^b (95% CI) ^c	27.3 (12.2, 45.0)	36.7 (24.6, 48.7)	28.3 (15.2, 42.9]	33.3 (24.2, 42.6)	32.1 (24.0, 40.3)
% Probability of being event free at Month 18 ^b (95% CI) ^c	21.9 (8.1, 39.9)	27.1 (16.3, 39.0)	17.0 (7.1, 30.6)	23.1 (15.2, 32.0)	22.6 (15.5, 30.6)

Legemiddelverkets vurdering

Første datakutt for studien var mars 2017, oppdatert datakutt (02-02-2018) er rapportert inn, median oppfølgingstid for total overlevelse med siste datakutt er rundt 20 måneder. ORR vurdert av en uavhengig komité (Independent Central Review, ICR) i fase 2 av studien var 42,9 % for EXP-3B og 39,6 % i EXP-4-5, og EMA vurderte effekten til å være innenfor et akseptabelt nivå i forhold til risiko.

2.3 INDIREKTE SAMMENLIGNING

Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)

Effekten av lorlatinib er studert i den enarmede fase I / II studien B7461001 (NCT01970865) (også kalt Profile 1001). Det foreligger ingen direkte sammenligning med komparatoren kjemoterapi i andrelinje etter å ha mottatt alektinib i førstelinje på nåværende tidspunkt.

For å sammenligne effekten av lorlatinib med relevante komparatorer, ble det utført en *unanchored (ikke-forankret)* indirekte sammenligning via MAIC (*eng. matching-adjusted indirect comparison*). MAIC muliggjør indirekte behandlingssammenligning (ITCs) når behandlinger ikke er koblet via en vanlig komparator eller komparatorer. Metoden benytter seg av tilgjengelige individuelle pasientnivådata (IPD) for lorlatinib og vekter disse pasientene for å "matche" populasjonen i komparatorbehandlingen basert på pasientegenskaper som er behandlingseffektmodifiserende eller viktige kliniske prognostiske faktorer. Den relative effekten av lorlatinib blir deretter estimert ved å bruke en vektet populasjon fra Profile 1001 (2. februar 2018-datakutt) som er sammenlignbar med komparatorens populasjon.

Pfizer har utført en systematisk litteraturgjennomgang (SLR, *eng. systematic literature search*) for å identifisere studier med relevante komparatorer for avansert og / eller metastatisk ALK-positiv (ALK +) NSCLC. Det spesifikke fokuset for denne screeningsprosedyren var å identifisere studier hvor pasienter tidligere hadde blitt behandlet med ALK-hemmere og hvor relevante resultater (OS og PFS) ble rapportert. Studiene ble ytterligere screenet ved å vurdere relevansen og påliteligheten til hver studie. Mer spesifikt ble antall pasienter, studieutforming og tilgjengelig informasjon om baseline pasientkarakteristika spesielt med hensyn på potensielle prognostiske- eller effektmodifiserende faktorer vurdert.

Følgende studier som beskriver effekten av kjemoterapi ble identifisert:

- Novello et al 2017 (7) - fase III ALUR-studien (NCT02604342) som undersøker effekt og sikkerhet av alektinib vs. standard tilbakefallskjemoterapi (CT) i ALK + NSCLC tidligere behandlet med platinabasert dublett kjemoterapi og krizotinib.
- Shaw et al 2017 (8)- en randomisert, kontrollert, åpen label, fase 3-studie som sammenlikner ceritinib versus kjemoterapi hos pasienter med ALK + NSCLC som tidligere ble gitt kjemoterapi og krizotinib (ASCEND-5):

I både Novello 2017 og Shaw 2017 ble pemetreksed eller docetaxel benyttet, men studiene rapportert behandlingen som en kombinert arm av pemetreksed og docetaxel. Det var derfor ikke mulig å gjøre sammenligning med bare pemetreksed og Profile 1001.

Pfizer mente lorlatinib-kohorten EXP-3A var den som sammenfalt best med populasjonene i de to identifiserte komparatorstudiene. Likevel utførte Pfizer to MAIC-er, den ene ved bruk av sammenslåtte kohorter EXP-2 og EXP-3A, og den andre ved bruk av sammenslåtte kohorter EXP-3B, EXP-4 og EXP-5.

De potensielt viktige prognostiske faktorene for ALK + NSCLC er kjønn, alder, rase, ECOG status, røykestatus, hjernemetastaser og adenokarsinom. Univariable og multivariable Cox-regresjonsmodeller ble gjort for lorlatinib-pasienter i kohorter EXP-2 til EXP-5 for å undersøke betydningen av hver kovariat. ECOG og BMI (kategorisk: > 24,9 og 18,5–24,9) hadde en statistisk signifikant effekt på PFS og OS og ble

derfor identifisert som prognostiske/ effektmodifiserende faktorer. Basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter var ECOG (potensielt gruppert som 0–1 og > 1), hjernemetastaser og rase de viktigste faktorene å matche. Endelig matching ble dermed basert på ECOG, rase, kjønn og hjernemetastaser.

Tabellen under viser pasientkarakteristika i komparatorstudiene.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika i komparatorstudiene (7, 8).

Study	N	%Male	%Asian	%ECOG 0	%ECOG 1	%ECOG 2	% Brain metastases	Median Age (range)
Novello 2017	35	48.6	20	31.4	54.3	14.3	74.3*	59(37-80)
Shaw 2017	116	47	33	44 (WHO)	52 (WHO)	4 (WHO)	59	54(47-64)

*central nervous system metastases at baseline

Etter matching prosedyren ble de vektete pasientkarakteristikaene for lorlatinib sammenlignet med sammenslåtte data fra komparatorpopulasjonene (Tabell 5). For hver av de fire baseline-egenskapene som det ble matchet for, er andel av lorlatinib-pasienter i godt samsvar med andelene i komparatorpopulasjonene.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika før og etter matching

Before/after matching	Treatment comparison	N	ECOG PS 1/2 (%)	Asian (%)	Male (%)	Brain metastases (%)
Before	Lorlatinib population (EXP-2 and EXP-3a)	59	52.54	28.81	33.90	62.71
Before	Lorlatinib population (EXP-3b and EXP-4)	93	56.99	41.94	43.01	59.14
Before	Lorlatinib population (EXP-3b, EXP-4 and EXP-5)	139	56.12	38.13	43.88	62.59
After	Lorlatinib (EXP-2 and EXP-3a) vs chemotherapy	56	46.36	29.80	47.68	62.91
After	Lorlatinib (EXP-3b, EXP-4 and EXP-5) vs chemotherapy	134	46.36	29.80	47.68	62.91

En naiv sammenligning av lorlatinib (sammenslått EXP-2 og EXP-3A, dvs. mindre forbehandlede kohorter) med kjemoterapi resulterte i PFS HR på 0,222 (95% KI 0,146; 0,336). MAIC-justert sammenligning resulterte i en HR på 0,203 (0,14; 0,288).

En naiv sammenligning av lorlatinib (sammenslått EXP-3B, EXP-4 og EXP-5, dvs. mer forbehandlede kohorter) med kjemoterapi resulterte i PFS HR på 0,357 (0,27; 0,472). MAIC-justert sammenligning resulterte i HR på 0,353 (0,289; 0,43).

Legemiddelverkets vurdering

De nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefaler alektinib som standard førstelinjehandling av ALK-positive NSCLC pasienter (1). Pemetreksed kombinert med cisplatin eller karboplatin kan brukes i andrelinje etter alektinib innenfor godkjent indikasjon, men Pfizer har ikke identifisert noen publiserte

data som støtter denne behandlingssekvensen. De eneste tilgjengelige studiene som beskriver effekten av kjemoterapi i andrelinje er basert på en populasjon tidligere behandlet med kjemoterapi og crizotinib (7, 8). Pfizer oppgir at EXP-3A har den mest sammenlignbare populasjonen med studiene fra SLR. For å lette sammenligningen av lorlatinib med kjemoterapi i andrelinje-setting, gjennomførte Pfizer imidlertid en MAIC basert på EXP-2 + EXP-A eller EXP-3B + EXP-4 + EXP5 fra Profile 1001. Det er uklart hvorfor sammenslåtte kohorter ble brukt i stedet for EXP-3A som Pfizer mente var den mest relevante kohorten.

Legemiddelverket mener at resultatene fra denne sammenligningen ikke er relevante for denne metodevurderingen. Dette fordi Legemiddelverket mener den relevante populasjonen fra Profile 1001 er i hovedsak 15 pasienter fra EXP-3B som var pasienter som fikk tilbakefall etter en annen ALK-hemmer enn crizotinib, uten tidligere kjemoterapiregimer. Resultatene fra Profile 1001 viser at effekten av lorlatinib er forskjellig mellom kohortene, noe som indikerer at tidligere type behandling og behandlingslinje kan påvirke effekten av lorlatinib. For eksempel var ORR ved ICR dobbelt så høy (65,6%) i EXP-3A enn i EXP-3B (33,3%) (9). Tilsvarende resulterte behandling med lorlatinib i mye mer lovende PFS i EXP-3A (median 12,5 måneder (95% CI 6,9; NR)) enn i EXP-3B (5,5 (2,9; 9,0)) Tidligere behandlingslinjer og typer terapi ser ut til å være viktige prognostiske – og effektmodifiserende faktorer og som det ikke kunne justeres for i MAIC.

Andre begrensninger av innsendt MAIC er:

- Selve metoden. En ikke-forankret MAIC antar at absolutte utfall kan forutses fra kovariatene; det vil si at det forutsettes at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer blir kontrollert for. Denne antagelsen er veldig sterk, og anses i stor grad som umulig å oppfylle (10). I den aktuelle analysen var matching bare basert på ECOG, rase, sex og hjernemetastaser, uten diskusjon om mulighet for gjenværende skjevhet.
- Det eneste rapporterte resultatet er PFS. OS-sammenligning kunne ikke gjennomføres, og en sammenligning av ORR er ikke blitt presentert.
- Komparatoren som brukes i MAIC, sammenslått pemetreksed og docetaxel, er forskjellig fra det som brukes i norsk klinisk praksis, det vil si karboplatin/vinorelbin evt pemetreksed/ karboplatin (evt med tillegg av immunterapi) (se kapittel 1.4.3). Om det er forskjell i behandlingseffekt ved monoterapi og dublettbasert kjemoterapi hos ALK-positive avanserte NSCLC pasienter er ikke helt klarlagt. Det er få publikasjoner som sammenligner pemetreksed med karboplatin + pemetreksed i samme behandlingslinje. En studie av Zukin et al 2013 (11) sammenlignet de to regimene i førstelinjeterapi for pasienter med avansert NSCLC med ECOG 2. Responsraten var 10,3 % for pemetreksed og 23,8 % for karboplatin + pemetreksed ($p = 0,032$). I ITT populasjonen var median PFS 2,8 måneder for pemetreksed og 5,8 måneder for karboplatin + pemetreksed (HR = 0,46; 95 % KI: 0,35; 0,63; $p < 0,001$), og median OS var 5,3 måneder for pemetreksed og 9,3 måneder for karboplatin + pemetreksed (HR, 0,62; 95 % KI: 0,46; 0,83; $p = 0,001$). Ett års overlevelsesrate var henholdsvis 21,9 % og 40,1 %. Disse resultatene indikerer at det er en fordel med kombinasjonsbehandling med karboplatin + pemetreksed i forhold til monoterapi med pemetreksed.

Legemiddelverket har identifisert en nylig publisert studie av Lin et al 2019 (12) som viser effekten av platina + pemetreksed-basert kjemoterapi i ALK-positiv avansert NSCLC etter progresjon på andregenerasjon ALK TKI. Platinium + pemetreksed-basert kjemoterapi innbefattet platina + pemetreksed alene eller med bevacizumab, PD-1 eller PD-L1 hemmer, og/ eller en ALK TKI. De fleste pasientene (88 %) hadde fått minst to tidligere ALK TKI-er. Trettitre pasienter (57 %) fikk tidligere krizotinib etterfulgt av en andre generasjon ALK TKI (ceritinib, alektinib eller brigatinib). Pasientpopulasjonen fra denne studien er mer samsvarende med kohortene EXP-4 + EXP-5 fra Profile 1001. Disse kohortene er imidlertid mindre relevante for denne metodevurderingen, da lorlatinib, hvis det blir tatt i bruk i klinisk praksis, vil bli brukt i hovedsak etter førstelinjebehandling med alektinib. Lin et al 2019 fant at platina + pemetreksed-basert kjemoterapi gav en beskjeden klinisk effekt i andrelinje, med en ORR på 29,7 % og median PFS på 4,3 måneder (95 % KI: 2,9; 5,8 måneder). PFS var lengre hos 8 pasienter som fikk platina + pemetreksed i kombinasjon med en ALK TKI (for det meste alektinib), sammenlignet med 32 pasienter som fikk platina + pemetreksed alene (henholdsvis 6,8 måneder og 3,2 måneder; HR 0,33, p = 0,025). For å sette resultatene i sammenheng var ORR i EXP-4 og EXP-5 41,5 % og 37 % (vurdert av ICR datakutt 02. februar 2018), eller 30,8 % og 34,8 % (vurdert av utprøver, datakutt 15. mars 2017). Median PFS var 7,3 (95 % KI: 5,4; 11,0) i EXP-4 og 5,6 (95 % KI: 4,0; 12,5) i EXP-5. Mens responsraten i Lin et al totalt sett kan sammenlignes med det som er rapportert i tidligere fase III-studier av behandlingsnaive ALK-positive pasienter, er median PFS kortere enn de 6,7-7,0 månedene som tidligere er observert hos behandlingsnaive pasienter (13, 14). Dette funnet antyder at ALK-positive tumorer kan være mindre følsomme for kjemoterapi når de har blitt resistente mot ALK TKI (er). Denne observasjonen støtter Legemiddelverkets konklusjon om at tidligere terapi er en viktig effektmodifiserende / prognostisk faktor som bør kontrolleres for i en behandlingssammenligning.

Legemiddelverket godtar ikke de innsendte MAIC-resultatene på grunn av at populasjonen ikke er relevant for denne metodevurderingen. Det ble brukt data fra ikke relevante kohorter for lorlatinib for å matche pasientpopulasjonen i komparatorstudiene. Kjemoterapien som ble brukt i analysene er også forskjellig fra norsk klinisk praksis. Tidligere linjer og typer terapi ser ut til å påvirke effekten av lorlatinib, og en sammenligning begrenset til EXP-3B vil derfor være mest passende.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

2.4 INNSPILL FRA KLINIKERE VEDRØRENDE STANDARD BEHANDLING

Legemiddelverket vurderte mulighet for å be ytterligere dokumentasjon for relevant komparator. Ettersom det er lite sannsynlig for at det finnes relevante studier eller at en eventuell sammenligning mellom lorlatinib og relevant komparator vil kunne gi noe bedre estimat på relativ effekt grunnet svært få pasienter i EXP-3B armen, ble det besluttet at en ny analyse ikke var nødvendig. Legemiddelverket har i stedet spurt klinikere om innspill på effekt rapportert i studien for lorlatinib og hvordan den er i forhold til standard andrelinjebehandling som klinikere selv har erfart.

Kliniske eksperter har ikke nøyaktig tall på responsrater for platina dubletter i andrelinjebehandling etter alektinib. Studiene Solomon et al (13) og Soria et al (14) hvor kjemoterapidubletter ble benyttet i førstelinje, rapporterte PFS på 7,0 måneder og 8,1 måneder, hvor responsraten naturlig nok vil være høyere enn i senere linjer. Klinikere nevner også at de unntaksvis ser komplett respons uansett type behandling. Totalt sett mener kliniske eksperter at resultatene fra studien Profile 1001 er overbevisende gode. Angående bivirkninger mener de kliniske ekspertene at kjemoterapi gir betydelig mer bivirkninger enn hva som er sett med lorlatinib i Profile 1001, og at bivirkninger med lorlatinib virker håndterbare. En del av pasientene som mottar standard behandling (platina dublett) må avslutte behandlingen grunnet bivirkninger, men ofte avsluttes behandling grunnet manglende effekt og før pasientene rekker å få særlig bivirkninger.

3 LEGEMIDDELKOSTNADER OG BUDSJETT

Legemiddelkostnader

Legemiddelverket har benyttet kostnader fra den helseøkonomiske modellen der det er mulig. Den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i maksimal AUP eks.mva. og dosering i henhold til SPC er anvendt. Sykluslengde på 30 dager benyttes for å estimere kostnader for syklus og hetteglass deles ikke. Alle kostnadene som er avhengig av kroppsoverflate benytter kroppsoverflate som observert i Profile 1001.

Tabell 6: Oversikt over kostnad per syklus basert på maks AUP eks.mva

Behandling	Dose per administrasjon	Frekvens	Kostnad per dose	Kostnad per syklus
Lorlatinib	100 mg	Daglig	1 870,97	56 129,00
Karboplatin	750 mg (AUC =5)	Hver 3 uke	3 744,24	5 348,91
Vinorelbin	25 mg/m ² (43,5 mg)	Hver 3. uke	735,28	2 100,80

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i innsendt budsjettanalyse. Totalt antall pasienter i andrelinjebehandling som vil kunne være aktuell for ALK-rettet behandling er om lag 32 pasienter hvert år. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen valgt å fokusere på andrelinjebehandling ettersom det vil være svært få pasienter i tredje- eller senere linjer som vil kunne motta lorlatinib. I henhold til indikasjonsordlyden for bruk av lorlatinib i tredje- eller senere linjer, må krizotinib og en annen ALK- TKI vært gitt tidligere i behandlingsforløpet. Alle pasienter som er aktuell for målrettet behandling i dag starte med alektinib. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det kun et fåtall (trolig <10 pasienter) per i dag som mottar behandling med krizotinib. Følgende forenklinger er gjort i budsjettanalysen:

- Karboplatin og vinorelbin i komparatorarmen blir gitt i 4 sykluser, noe som gir en kostnad på 26 074 NOK (AUP) per pasient
- Administrasjonskostnader for kjemoterapi er inkludert, 1 356 NOK
- Median behandlinglengde for lorlatinib er satt til 8,3 måneder og gir en kostnad per pasient på 590 818 NOK (AUP) per pasient

Tabell 7: Antall pasienter som forventet å bli behandlet med lorlatinib den neste femårs perioden dersom legemidlet anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	13	16	19	22	22
Platina dublett	19	16	13	10	10

Tabell 8: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med lorlatinib den neste femårs perioden dersom legemidlet ikke anbefales brukt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib	0	0	0	0	0
Platina dublett	32	32	32	32	32

Tabell 9: Forventet budsjettvirkning av lorlatinib ved andrelinjebehandling av ALK-positiv NSCLC

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lorlatinib innføres	8 279 103	9 957 065	11 635 026	13 312 988	13 312 988
Lorlatinib ikke innføres	1 007 936	1 007 936	1 007 936	1 007 936	1 007 936
Budsjettvirkning av anbefaling	7 271 167	8 949 129	10 627 090	12 305 052	12 305 052

4 OPPSUMMERING

Effekt og sikkerhet av lorlatinib hos denne pasientgruppen er tidligere vurdert av EMA og dokumentert gjennom en betinget markedsføringstillatelse. Antall relevante pasienter for andrelinjebehandling med lorlatinib er antatt å være om lag 22 pasienter 5 år etter innføringen av lorlatinib.

Legemiddelverket har vurdert den indirekte sammenligningen (MAIC) og konkludert med så store svakheter i den innsendte analysen at det ikke var mulig å etablere relativ effekt mellom lorlatinib og relevant standard behandling (platina dublett). I fravær av dette har Legemiddelverket henvendt seg til kliniske eksperter for innspill vedrørende effekt av lorlatinib i forhold til dagens standard behandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at resultatene fra studien tyder på at lorlatinib har god effekt i forhold til dagens standardbehandling, og at bivirkningene ved behandling med lorlatinib virker håndterbare og er betydelig mindre enn ved kjemoterapi.

Legemiddelverket har ikke gått videre med den helseøkonomiske analysen der lorlatinib sammenlignes med kjemoterapi siden det mangler pålitelige data for relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke validert eller godtatt den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i innsendt modell. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Den innsendte helseøkonomiske modellen kan være relevant, men har begrenset nytteverdi siden estimerer på relativ effekt ikke er etablert. Uten troverdige anslag på relativ effekt kan vi ikke anslå merkostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere hvorvidt kostnadene ved å innføre lorlatinib står i et rimelig forhold til nytten når behandlingen sammenlignes med behandling med dagens standardbehandling i aktuell pasientgruppe.

Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring av lorlatinib vil være på om lag 12 millioner kroner, budsjettberegningene er forenklete og usikre.

Lorlatinib har fått betinget markedsføringstillatelse og har for tiden en pågående fase III studie, B7461006, i førstelinje ALK-positiv NSCLC. Det er forventet at klinisk studierapport er ferdig august 2020.

Statens legemiddelverk, 21-11-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ania Urbaniak

Helle Endresen
saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/innledning>.
2. Krefregisteret. Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft.

: Krefregisteret, 2018.; 2018 [Available from: https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2018/arsrapport-2017_lungekreft.pdf
3. Oncolex. Lunge. 2019. p. <http://oncolex.no/lunge>.
4. EMA. Preparatomtale (SPC) Lorlatinib. 2019.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Navelbine 2018 [Available from: <http://sp.env.local:8090/Redirect/ProductInformationFile.aspx?mtnumber=1995-02385&doctype=Spc>.
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Carboplatin 2019 [Available from: <http://sp.env.local:8090/Redirect/ProductInformationFile.aspx?mtnumber=07-4965&doctype=Spc>.
7. Novello S, Mazieres J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. 1299O_PR Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).
8. Shaw AT, Kim TM, Crino L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.
9. CHMP. Lorviqua assesemnt report. 2019.
10. DSU. NICE DSU technical support document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE.; 2016.
11. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro RDA, Beato CAdM, Nascimento YNd, et al. Randomized Phase III Trial of Single-Agent Pemetrexed Versus Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 2. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(23):2849-53.
12. Lin JJ, Schoenfeld AJ, Zhu VW, Yeap BY, Chin E, Rooney M, et al. Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive non-small cell lung cancer refractory to second-generation ALK inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019.
13. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-77.
14. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer

(ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2017;389(10072):917-29.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

ID:2018_092

Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

Vi vil takke SLV for en rask og saklig saksbehandling.

Vi er enige med Statens Legemiddelverk i at en *unanchored (ikke-forankret)* indirekte sammenligning via MAIC (*eng. matching-adjusted indirect comparison*) er en usikker metode for å bestemme relativ effekt av en ny intervensjon sammenlignet med dagens standard behandling som i dette tilfellet er platina dublett.

Foreliggende metodevurdering tar utgangspunkt i studien B7461001, også kalt Profile 1001. Det er en fase II studie. Studien viser forløpig gode resultater for pasienter behandlet med lorlatinib med de endepunkter som finnes i studien; objektiv responsrate, intrakraniell objektiv responsrate, respons varighet, intrakraniell respons varighet og progresjonsfri overlevelse. Basert på de foreløpige resultatene i studien, via en ikke-forankret MAIC og med forbehold om usikkerheten i den, viste Pfizers sine estimater en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på 497 247 kr basert på listepriis for lorlatinib sammenlignet med platina dublett.

I Sverige ble behandling med lorlatinib for pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft godkjent for refusjon av "Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket" (TLV) den 27. September 2019. Tilsvarende har lorlatinib fått innvilget refusjon i Tyskland, Japan, Østerrike, Irland og Nederland.

Vi håper at de foreløpig gode studieresultatene fra Profile 1001 og foreliggende budsjettberegning fra Statens legemiddelverk kan gi norske pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter 1.linjes behandling et nytt behandlingsalternativ med lorlatinib.