

## Notat: Behandling av pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

**Bestilling: ID2017\_091**

**Beslutning i Bestillerforum RHF (25.09.2017):** Statens legemiddelverk får i oppdrag å utføre en forenklet analyse basert på tilgjengelig dokumentasjon for crizotinib (Xalkori) til pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Legemiddelverket velger å tolke denne bestillingen som ønske om en budsjettanalyse basert på en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon for krizotinib (Xalkori) til pasienter med ROS1-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) sammenlignet med dokumentasjonen som foreligger for ALK-positive pasienter. Ikke en kost-nytte vurdering.

Denne forenklete vurderingen vil kunne brukes som støtte for beslutning om finansiering.

### Oppsummering:

En forenklet budsjettanalyse av norske forhold tyder på at en innføring av målrettet behandling hos ROS1 positive pasienter vil resultere i 5 millioner NOK i ekstra utgifter per år, gitt en stabil pasientpopulasjon på om lag 10 pasienter. Effekten av behandlingen er minst like god som hos ALK-positive pasienter. Det er ikke mulig å etablere en ICER fordi foreliggende studier er uten kontrollarm. Dette er den første målrettede behandling mot NSCLC med ROS1 translokasjon.

### Bakgrunn

#### ROS1 translokasjon

ROS1 og ALK+ er to nært beslektede tyrosinkinaser med sensitivitet mot crizotinib (McDermott et al. 2008, Shaw et al., 2013, Davies et al., 2013). Pasienter med ROS1 utgjør trolig 1-2% av NSCLC adenokarsinom-pasientene som tilsvarende knapt 10 pasienter pr år.

Norsk lungekreftgruppe har revidert handlingsplan og retningslinjer for behandling av lungekreft i forbindelse med at krizotinib ble godkjent til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft i Beslutningsforum 22.05.2017 (sak 39-2017). Krizotinib til 1.linjebehandling av ROS1 NSCLC er den første målrettede behandlingen som kan tilbys til denne pasientpopulasjonen. ROS1-positiv NSCLC gruppen er ikke spesifikt omtalt i metodevurderingen som lå til grunn for vurdering av krizotinib for 1. linjebehandling, men denne indikasjonen er godkjent av CHMP/EMA

Krizotinib har fått godkjent indikasjon for behandling av *ROS1-positiv NSCLC*, basert på data fra fase 1/2-studien PROFILE 1001 som har vist bedre resultater enn for ALK-positiv sykdom (høyere responsrater, lengre progresjonsfri overlevelse (Shaw et al NEJM 2014). Studien er utført uten kontrollgruppe. Primærendepunktet i studien var ORR.

Europeiske myndigheter (EMA/ CHMP) har vurdert klinisk dokumentasjon som tilstrekkelig for en positiv vurdering av effekt/risiko ratio i relevant pasientgruppe. Virkemekanismen er godt dokumentert.

### Forenklet vurdering av konsekvenser ved finansiering

Krizotinib ble vurdert som kostnadseffektiv og godkjent til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft i Beslutningsforum 22.05.2017. Oppdaterte data fra Pfizer tyder på at krizotinib sannsynligvis har en bedre behandlingseffekt for ROS1 NSCLC enn hos ALK positive

pasienter. Denne antagelsen støttes av Norsk lungekreftgruppe i deres innspill til Bestillerforum i 2017.

De initiale resultatene fra PROFILE 1001 ble presentert i New England Journal of Medicine i 2014, og oppdaterte resultater ble presentert på European Society for Medical Oncology i 2016 (ESMO, 2016). Publikasjonen fra 2014 inneholder data for 50 ROS1-pasienter, mens oppdateringen inneholder data for 53 ROS1-pasienter.

Figur 1 viser PFS for ROS1-pasienter behandlet med crizotinib i PROFILE 1001. Sammenstillingen mot ALK positive pasienter fra studier PROFILE 1001, 1007 og 1014 er utarbeidet av Pfizer og ble presentert på møtet med Legemiddelverket.

Tabell 1 Sammenstilling av pasient karakteristika mellom studiene PROFILE 1001 (oppdaterte tall), PROFILE 1007 og PROFILE 1014

	1001 Fase I/II		Fase 3 1007	Fase 3 1014
	ROS1+	ALK+	ALK+ 2L	ALK+ 1L
Antall (n)	53	149	347 (172 crizotinib)	343 (172 crizotinib)
mÅlder (år)	55	52	51	52
Kvinner (%)	57	51	57	57
Hvite (%)	57	63.8	52	52
Asiatiske (%)	40	27.5	46	46
Førstelinje	14%	16%	0%	100%
ORR (%)	69.8	60.8	66	74
mPFS (mnd)	19.3	9.7	7.7	10.9

Det er ikke mulig for Legemiddelverket å etablere en ICER for ROS1 positive lungekreftpasienter med eksisterende datagrunnlag.

ROS1 positive pasienter	År 2018	År 2019
Antall pasienter	10 pasienter	10 pasienter
Legemiddelkostnader	5 millioner	5 millioner

Eventuelle budsjettkonsekvenser anslås til å bli små, da ROS1 translokasjon er sjeldent ved NSCLC, med langt lavere forekomst enn ALK-translokasjon. Pfizer antar at det forekommer knapt 10 pasienter årlig i Norge, basert på anslag fra Norsk lungekreftgruppe. Dersom kostnaden per pasient er omtrent som for ALK-positive pasienter vil dette gi budsjettkonsekvenser på omtrent 5 millioner kroner i et stabilt marked.