

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2018_092 Ny vurdering: Lorlatinib (Lorviqua) til ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre- eller senere behandlingslinjer

Bakgrunn

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 27. januar 2020:

- Lorlatinib (Lorviqua[®]) innføres ikke til behandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i andre – eller senere behandlingslinjer*
- Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for den relative effekten av denne behandlingen sammenlignet med dagens standardbehandling. I tillegg er prisen er for legemiddelet vesentlig høyere enn annet godkjent preparat til behandling på denne indikasjonen*

Dokumentasjonen som ble sendt inn av leverandør i forbindelse med den opprinnelige metodevurderingen baserte seg på den enarmede studien Profile 1001, der lorlatinib ble benyttet i 2. linje. Det ble levert inn en indirekte sammenligning mot en komparator som ikke benyttes i norsk klinisk praksis (pemetreksed/docetaxel), og Legemiddelverket kunne derfor ikke etablere relativ effekt mot relevant komparator (den gang karboplatin/vinorelbin). I etterkant av beslutningen er nasjonale behandlingsretningslinjer endret, og dagens 2. linjebehandling er ikke lenger platinum dublett bestående av karboplatin og vinorelbin, men vurderes nå å være et regime bestående av atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin, som ble innført ved beslutning i Beslutningsforum 21. september 2020. Det foreligger heller ikke nå beregning av relativ effekt av lorlatinib vs. ny, aktuell komparator.

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye prisforhandlinger med Pfizer i etterkant av beslutningen.

Pristilbud

Pfizer har 29.09.2020 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
406435	25 mg (90 stk)	70 161,30	
589336	25 mg (120 stk)	93 536,20	
169944	100 mg (30 stk)	70 161,30	



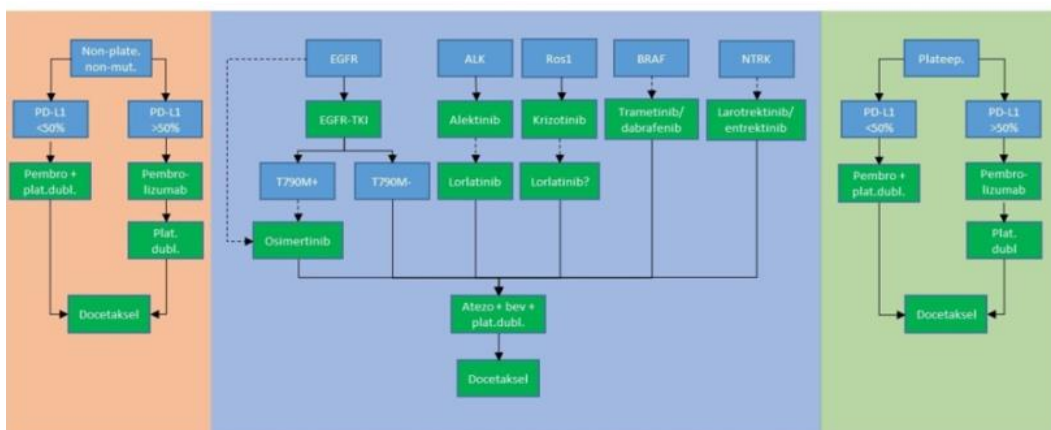
Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 100 mg 1 gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Lorviqua er om lag [redacted] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

I metodevurderingen som lå til grunn for beslutningen 27. januar 2020 står at *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.*

Etter beslutning i Beslutningsforum er nasjonalt handlingsprogram for sykdommen endret: *Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, G1202R. Lorlatinib, som har markedsføringstillatelse, men som ikke ennå er vurdert i Nye Metoder, er rapportert å være virksom tross tilstedeværelse av G1202R [267, 268], men ingen av de andre tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Brigatinib er rapportert å kunne gi responser hos enkeltpasienter med progresjon etter alektinib [269]. Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi kombinert med immunterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. I en nylig publisert fase III-studie hvor pasienter med ikke-plateepitelkarsinom-NSCLC ble randomisert til karboplatin, paklitaksel, bevacizumab og enten placebo eller PD-L1-hemmeren atezolizumab, ble det vist at en subgruppe som var EGFR- eller ALK-positive og som hadde fått en linje målrettet behandling hadde tilsvarende god effekt av immunterapi som de ubehandlede mutasjons-negative (IMPower 150 [250]). Immunterapi alene direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.*

I figuren under følger oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC:



Kilde: Helsebiblioteket

Sykehusinnkjøp har innhentet innspill fra det kliniske miljøet om hvor lorlatinib ved en ev. innføring ville plassere seg i behandlingsforløpet og hva den ev. vil erstatte for de aktuelle pasientene. Vi har også bedt om en vurdering av pasientantallet. Tilbakemeldingen er at relevant komparator til lorlatinib nå er blitt atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin. Denne kombinasjonen ble



besluttet innført i september 2020 jf. i sak 089-2020. Sykehusinnkjøp meldte denne saken inn til ny beslutning som følge av at det var kommet biotilsvarende konkurranse på markedet og at Sykehusinnkjøp gjennom anbudskonkurranse hadde fått nye, lavere priser for bevacizumab.

Basert på den nye prisen for lorlatinib alene, vil det ikke være grunnlag for å ta utgangspunkt i eksisterende metodevurdering ved en ny beslutning fordi klinisk praksis har endret seg.

Sykehusinnkjøp sin vurdering er at det kan være grunnlag for å vurdere denne saken på nytt med bakgrunn i en sammenlikning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin (dagens 2. linje) vs. lorlatinib. Beslutningen vil da måtte basere seg på at det ikke er dokumentert mereeffekt av lorlatinib i forhold til dagens 2. linjebehandling. Alternativet vil være at det bestilles en ny metodevurdering med ny dokumentasjon. Det kan ikke utelukkes at en indirekte sammenlikning basert på samme enarmede andrelinjestudie vil bli ansett som svært usikker. Ved en ev. innføring av lorlatinib i 2. linje, vil atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin forskyves til et behandlingsalternativ i 3. linje.

Budsjettkonsekvenser

I den opprinnelige metodevurderingen skrev Legemiddelverket:

Antall relevante pasienter for andrelinjebehandling med lorlatinib er antatt å være om lag 22 pasienter 5 år etter innføringen av lorlatinib. Legemiddelverket skriver videre:

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.

Tilbakemeldingen fra det kliniske miljøet til Sykehusinnkjøp er at av de pasienter som er aktuelle for 2.linjebehandling etter alektinib, vil lorlatinib være aktuelt for i praksis alle, slik at pasientantallet nå vurderes å ligge nærmere 32 pasienter enn 22 pasienter.

Sykehusinnkjøp har foretatt en sammenlikning av legemiddelkostnaden mellom atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin og lorlatinib. Atezolizumab og bevacizumab står i utgangspunktet for den største delen av kostnaden (men prisen for bevacizumab er som nevnt betydelig redusert som følge av biotilsvarende konkurranse). For paklitaxel og karboplatin har det vært generisk konkurranse i mange år med sterk priskonkurranse. Sykehusinnkjøp har derfor kun lagt vekt på kostnadsforskjellen mellom atezolizumab/bevacizumab og lorlatinib i sammenlikningen.

Dette er også i tråd med beregningene for LIS onkologisk anbefaling der det framgår at ny månedskostand er: [redacted] kroner beregnet ut fra 1200 mg atezolizumab og 15 mg/kg bevacizumab. Månedlig legemiddelkostnad per pasient for lorlatinib er [redacted]

[redacted] Gitt at pasientgrunnet er opp mot 32 pasienter, [redacted]

[redacted] Dvs. at en ev. innføring av lorlatinib vil [redacted] Hvorvidt behandlingen er kostnadseffektiv sammenliknet med atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin er det ikke mulig å vurdere ettersom mereeffekten ikke er dokumentert.

Sykehusinnkjøp har også sett hen til kostnaden på behandlingen pasientene vil få i 1. linje ihht handlingsprogrammet. Alektinib er anbefalt behandling i 1. linje. Med gjeldende avtale er månedsprisen [redacted]. En annen ALK-hemmer og Pfizer-produkt, krizotinib, har en



månedskostnad på [redacted] Sykehusinnkjøp vurderer at lorlatinib [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Atezolizumab inngår i dag i konkurranse med andre PD1/PDL1-hemmere. Ny konkurranse gjeldende fra 1.2.2021 er gjennomført denne høsten med tilbudsfrist 4.11.2020. [redacted]

Informasjon om refusjon av lorlatinib (Lorviqua) i andre land

Danmark: Medicinrådet i ga 22. juni 2020 følgende anbefaling:

Medicinrådet anbefaler ikke lorlatinib til patienter med uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft og Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK)-translokation (også kaldet ALK-positiv). Vi anbefaler ikke lorlatinib som andenlinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Vi anbefaler ikke lorlatinib som tredjelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft, da sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vil være urimeligt høje, set i lyset af usikkerhederne omkring effekten og bivirkningerne. Værdien af lægemidlet kan samlet set ikke kategoriseres. Datagrundlaget er forbundet med væsentlig usikkerhed. Rådet finder det ikke sandsynliggjort, at lorlatinib er bedre end nuværende standardbehandling, som er platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådet har 12. november 2020 startet en revurdering av saken. Medicinrådet begrunner revurderingene i *baggrund af supplerende data fra ansøger og en ny prisforhandling med Amgros.*

Sverige: Lorviqua er gitt refusjon i Sverige:

Subventioneras som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter:

- *alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (ALK-TKI) eller*
- *krizotinib och minst en annan ALK-TKI*

England: 13. mai 2020 ga NICE følgende anbefaling

Lorlatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) in adults whose disease has progressed after:

- *alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor or*
- *crizotinib and at least 1 other ALK tyrosine kinase inhibitor.*

It is recommended only if the company provides lorlatinib according to the commercial arrangement.

Skottland: SMC ga 7. februar 2020 følgende anbefaling:



lorlatinib (Lorviqua®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment. Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed after:

- *alectinib or ceritinib as the first ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy; or*
- *crizotinib and at least one other ALK TKI*

In the relevant subgroup of a non-comparative phase I/II study of previously-treated patients with ALK-positive advanced NSCLC, lorlatinib was associated with an objective response rate of approximately 40%.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting

Oppsummering

Sykehusinnkjøp vurderer at det kan være grunnlag for å fatte beslutningen i denne saken på nytt med bakgrunn i en sammenlikning mellom legemiddelkostnaden for atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin vs. lorlatinib. Sykehusinnkjøp mener usikkerheten knyttet til mereeffekten ved lorlatinib bør påvirke hvilken pris som kan aksepteres. [REDACTED]

[REDACTED] Sykehusinnkjøp mener dette må vurderes opp mot å bestille en ny metodevurdering hvor det legges ny komparator (atezolizumab/bevacizumab/paklitaksel/karboplatin) til grunn, samt oppdatert effektdokumentasjon.

Ved en ev. beslutning om å innføre lorlatinib (Lorviqua) i spesialisthelsetjenesten, vil prisen kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.01.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	23.09.2020	
Prisnotat ferdigstilt	26.11.2020	
Saksbehandlingstid	302 dager hvorav 238 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 64 dager.	