

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Lorviqua (lorlatinib)

## Utvärderad indikation

Monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare.

## Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Lorviqua
Aktiv substans	lorlatinib
ATC-kod	Lo1ED05
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Pfizer Innovations AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2022-07-31
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC)
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Alecensa (alektinib)
Antal patienter i Sverige	Cirka 4 000 patienter per år insjuknar i lungcancer Cirka 150 patienter per år bedöms insjukna i ALK+ NSCLC [-----] patienter uppskattas behandlas med Lorviqua i 1:a linjen enligt företaget (år 2024)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (1:a linjen)

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Lorviqua	100 mg	30	49 423,97	50 458,70
Lorviqua	25 mg	120	65 898,62	66 944,87
Lorviqua	25 mg	90	49 423,97	50 458,70

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Helene Plank (medicinsk utredare) och Minna Klintz Syrén (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 3992/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

Förslag till beslut: <b>Bifall</b>
------------------------------------

- Lungcancer indelas i två huvudgrupper; icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer. NSCLC orsakad av mutation i genen som kodar för anaplastiskt lymfomkinas (ALK) kallas ALK-positiv NSCLC och förekommer hos 4-5 procent av patienterna med NSCLC. Sjukdomen upptäcks ofta i ett sent skede och 20-40 procent av patienter med ALK-positiv NSCLC har hjärnmetastaser vid diagnos.
- TLV bedömer svårighetsgraden för sjukdomen som mycket hög då tillståndet är förknippat med fortskridande sjukdomsförlopp och dödlighet.
- Lorviqua har två godkända indikationer och ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention (dnr 914/2019). Denna ansökan avser Lorviqua som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare.
- Lorviqua innehåller den aktiva substansen lorlatinib. Lorlatinib är en tyrosinkinashämmare (TKI) och en selektiv hämmare av ALK-receptortyrosinkinasa. Lorviqua är tredje generationens ALK TKI.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Lorviqua är Alecensa (alektinib).
- Det kliniska underlaget för Lorviqua baseras på CROWN-studien; en randomiserad, öppen, fas-III-studie med Xalkori (krizotinib) i jämförelsearmen.
- TLV bedömer att resultaten från den jämförande studien med Xalkori visar en signifikant och kliniskt relevant fördel för Lorviqua jämfört med Xalkori avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och tid till intrakraniell progression (IC-TTP), medan data för total överlevnad (OS) är omogna.
- Det finns inga direkt jämförande studier mellan Lorviqua och Alecensa. Företaget har därför, baserat på en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA), utvärderat den relativa effekten genom indirekta jämförelser med Xalkori som gemensam komparator.
- TLV bedömer utifrån de indirekta jämförelserna att Lorviqua jämfört med Alecensa, åtminstone har en jämförbar effekt avseende PFS. Det föreligger dock hög osäkerhet kring OS och det är därför svårt att bedöma OS utifrån befintliga OS-data.
- Den dagliga läkemedelskostnaden vid rekommenderad standarddosering och nuvarande fastställt AUP vid behandling med Lorviqua uppgår till 1 682 kronor. Läkemedelskostnaden för en 30-dagars-period ligger något över 50 000 kronor.
- TLV bedömer att läkemedelskostnaden vid rekommenderad dos och ansökt pris för Lorviqua är i nivå med den för Alecensa.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lorviqua ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas.

# Innehåll

---

<b>1. Bakgrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
<b>2.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer</b> .....	<b>1</b>
2.2.1 Indikation.....	2
2.2.2 Verkningsmekanism.....	2
2.2.3 Dosering/administrering .....	2
<b>2.3 Behandling och svårighetsgrad</b> .....	<b>2</b>
2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer .....	2
2.3.2 Jämförelsealternativ .....	3
2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet.....	4
<b>2.4 Klinisk effekt och säkerhet</b> .....	<b>4</b>
2.4.1 Kliniska studier .....	4
2.4.2 Indirekta jämförelser .....	10
<b>3. Hälsoekonomi</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1 Effektmått</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2 Kostnader</b> .....	<b>15</b>
3.2.1 Kostnader för läkemedlet .....	15
3.2.2 TLVs resultat vid dosreducering .....	16
3.2.3 Osäkerhet i resultaten .....	16
<b>3.3 Budgetpåverkan</b> .....	<b>17</b>
<b>3.4 Samlad bedömning av resultaten</b> .....	<b>17</b>
<b>5. Subvention och prisnivåer i andra länder</b> .....	<b>18</b>
5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder .....	18
5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	18
<b>6 Regler och praxis</b> .....	<b>19</b>
6.1 Den etiska plattformen .....	19
6.2 Författningstext m.m. ....	19
6.3 Praxis.....	19
<b>Sammanvägning</b> .....	<b>21</b>
<b>Bilagor</b> .....	<b>22</b>
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	22

# 1. Bakgrund

---

Lorviqua är sedan 27 september 2019 subventionerat (dnr 914/2019) 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 (TKI) eller krizotinib och minst en annan ALK TKI. Den nu aktuella utvärderingen avser behandling med Lorviqua i första linjen.

## 2. Medicinskt underlag

---

### 2.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

I Sverige drabbas cirka 4000 personer av lungcancer varje år <sup>1</sup>. Det finns två huvudgrupper av lungcancer; småcellig (SCLC; small cell lung cancer) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC; non small cell lung cancer). NSCLC är den vanligaste förekommande formen och utgör ungefär 80 procent av alla lungcancerfall <sup>2</sup>.

Genetiska förändringar i form av ALK-rearrangemang finns hos 4-5 procent av patienterna med NSCLC<sup>3</sup>. ALK-arrangemang sker oftast genom en fusion mellan de två generna ALK och EML4 <sup>3</sup>. ALK är en onkogen som kodar för ett receptortyrosinkinase. Vid mutation på ALK-genen benämns canceren som ALK-positiv NSCLC. Den är vanligare hos icke-rökare, patienter med adenokarcinom och yngre personer <sup>4</sup>.

Sjukdomen upptäcks ofta i ett sent skede och omkring 25-40 procent av patienterna med ALK-positiv NSCLC har hjärnmetastaser vid diagnos, vilket är förknippat med dålig prognos och sämre livskvalitet <sup>5 6</sup>.

### 2.2 Läkemedlet

Lorviqua innehåller den aktiva substansen lorlatinib, en selektiv hämmare av ALK och c-ros-onkogen 1 (ROS1) receptortyrosinkinase.

I januari 2022 erhöll Lorviqua marknadsföringsgodkännande från europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för första linjens behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC <sup>7</sup>. Lorviqua är sedan maj 2019 godkänt även vid andra och senare linjers behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC <sup>8</sup>.

Lorviqua har ett villkorat marknadsföringsgodkännande som erhöles i samband med det initiala godkännandet. Ett villkorat godkännande kan beviljas då underlaget inte är heltäckande, men indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker och då det finns ett medicinskt behov att fylla. Ett villkorat godkännande kvarstår fram till dess att alla krav är

---

<sup>1</sup> Ekman S. Lungcancer. 2019. Internetmedicin. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/lungcancer/>

<sup>2</sup> Ekman S. Lungcancer. 2019. Internetmedicin. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/lungcancer/>

<sup>3</sup> Regionala cancercentrum i samverkan. Lungcancer Nationellt vårdprogram. 2021-08-25

<sup>4</sup> Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. Nat Med. 2012;18(3):378-81.

<sup>5</sup> Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer; is the brain truly sanctuary? Cancer Metastasis Rev. 2015 Dec;34(4):797-805.

<sup>6</sup> Walker MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of brain metastasis on patient-reported outcomes in advanced NSCLC treated in real-world community oncology settings. Clin Lung Cancer. 2018 Mar;19(2):139-47.

<sup>7</sup> European Medicines Agency. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>

<sup>8</sup> European Medicines Agency. 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>

uppfylla och kan därefter övergå till ett vanligt godkännande. Det kvarstående villkoret för Lorviqua hänför till kravet att inkomma med verifierande data från en studie som utvärderar effekten av Lorviqua hos patienter med ALK-positiv NSCLC vars sjukdom progredierat efter behandling med Alecensa (alektinib) eller Zykadia (ceritinib) (30 juni 2024).

### 2.2.1 Indikation

Lorviqua som monoterapi är avsett för:

- behandling av anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK+) icke-småcellig avancerad lungcancer (NSCLC) som tidigare inte behandlats med ALK-hämmare.
- behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK+) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter:
  - alektinib eller ceritinib som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller
  - krizotinib och minst en annan ALK TKI.

Ansökan avser den förstnämnda av ovanstående indikationer och Lorviqua ingår för närvarande i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention för den andra indikationen.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Lorlatinib är en selektiv hämmare av ALK och c-ros-onkogen 1 (ROS1) receptortyrosinkinas. ALK är en gen som ger instruktioner om att tillverka ALK-receptortyrosinkinas. Vid ALK-positiv NSCLC har genen muterat vilket leder till onormala signaler som stimulerar cancerceller att dela sig och växa på ett okontrollerat sätt.

Lorlatinib uppvisar in vitro aktivitet mot multipla muterade former av ALK-enzymet, inklusive mutationer som har konstaterats ge resistens mot övriga ALK-hämmare.

Lorlatinib har visats kunna passera blod-hjärnbarriären vilket möjliggör antitumöraktivitet i det centrala nervsystemet.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 100 mg lorlatinib peroralt en gång dagligen. Behandling med lorlatinib rekommenderas pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen utan oacceptabel toxicitet. Doseringsavbrott eller dosminskning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Dosminskningar för lorlatinib kan göras i två steg:

- Första dosminskningen: 75 mg taget peroralt en gång dagligen
- Andra dosminskningen: 50 mg taget peroralt en gång dagligen

Lorlatinib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar en 50 mg-dos en gång dagligen.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet för lungcancer uppdaterades 2021<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> Regionala cancercentrum i samverkan. Lungcancer Nationellt vårdprogram. 2021-08-25

Enligt de nationella behandlingsrekommendationerna ska patienter med ALK-rearrangemang erbjudas behandling med en ALK-TKI. Det finns idag fyra ALK-TKI som är godkända vid första linjens behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC; Xalkori (krizotinib), Zykadia (ceritinib), Alecensa (alektinib) och Alunbrig (brigatinib).

Förstahandsval är Alecensa eller Alunbrig, medan Xalkori och Zykadia är behandlingsalternativ framför allt vid intolerans för Alecensa eller Alunbrig. Zykadia, Alecensa och Alunbrig är även godkända vid andra linjens behandling och bör övervägas vid behandlingssvikt på Xalkori. Vid behandlingssvikt på dessa, vare sig det ges i första eller andra linjen, rekommenderas Lorviqua.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Alecensa är det relevanta jämförelsealternativet till Lorviqua, men att även Alunbrig kan anses vara ett relevant jämförelsealternativ. Som grund för det hänvisar företaget till behandlingsrekommendationerna, TLV:s beslutshistorik samt användningen i klinisk praxis vid första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC.

Företaget anger att de svenska och europeiska behandlingsrekommendationerna rekommenderar Alecensa som behandling i första linjen.

Företaget hänvisar till att TLV har bedömt Alecensa som ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ till Xalkori vid förstahandsbehandling av ALK-positiv NSCLC (dnr 2785/2018) och att TLV bedömt Alunbrig likvärdig i effekt och kostnad jämfört med Alecensa, dock med viss grad av osäkerhet då beslutet var villkorat med uppföljningskrav att ånyo redogöra för läkemedlets effekt vid en senare tidpunkt (dnr 800/2020).

Företaget uppger att data från Socialstyrelsen visar att Alecensa dominerar som första linjens behandling i Sverige; mellan 1 januari och 30 juni 2021 påbörjade 36 patienter behandling med Alecensa som första linjens behandling, medan inga patienter behandlades med Alunbrig som första linjens behandling.

På basis av detta är företagets bedömning att Alecensa är det primära och Alunbrig det sekundära jämförelsealternativet.

### TLV:s diskussion

Både Alecensa och Alunbrig är subventionerade vid första linjens behandling av avancerad ALK-positiv NSCLC. TLV har bedömt Alecensa som kostnadseffektivt i jämförelse med Xalkori (dnr 2785/2018) samt att Alunbrig har en jämförbar effekt med Alecensa och en kostnad i nivå med densamma (dnr 800/2020). Båda läkemedlen är rekommenderade som förstahandsval vid första linjens behandling av avancerad ALK-positiv NSCLC utan prioriteringsordning enligt de nationella behandlingsrekommendationerna. I klinisk praxis i Sverige används Alunbrig i mer begränsad omfattning än Alecensa vid första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC.

Enligt TLV:s allmänna råd bör jämförelser göras med det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen<sup>10</sup>. Baserat på TLV:s beslut för Alecensa och Alunbrig är båda läkemedlen att betrakta som kostnadseffektiva jämförelsealternativ. Alecensa används dock i större utsträckning än Alunbrig. TLV anser att Alecensa utgör relevant jämförelsealternativ till Lorviqua.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Alecensa utgör relevant jämförelsealternativ till Lorviqua som första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC.

<sup>10</sup> Punkt 3 i TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar.



### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Prognosen vid lungcancer är generellt dålig. Den förväntade relativa 5-årsöverlevnaden efter diagnos är i dag ca 20 procent i Sverige (17 % hos män; 24 % hos kvinnor)<sup>11</sup>, vilket gör lungcancer till den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken hos män och kvinnor sammantagna.

Omkring 25-40 procent av patienterna med ALK-positiv NSCLC har hjärnmetastaser vid diagnos, vilket är förknippat med dålig prognos och sämre livskvalitet<sup>12 13</sup>. Resistensmekanismer utgör även en problematik vid behandling av sjukdomen.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet. Behandlingen är palliativ och syftar till att lindra symtom och förlänga livet.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten och säkerheten av Lorviqua (lorlatinib) baseras på en jämförelse med Xalkori (krizotinib) och ligger till grund för godkännandet från EMA. I EMA:s utredningsprotokoll utvärderas data från den interimistiska analysen från 20 mars 2020. Resultaten redovisas i sektion 2.4.1. Därtill redovisas resultaten för de indirekta jämförelserna med Alecensa i sektion 2.4.2.

### 2.4.1 Kliniska studier

En sammanfattning över studien visas i Tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över CROWN

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
CROWN (B7461006)	Fas III Randomiserad Multicenter Öppen	Lorlatinib 100 mg OD (4x25 mg) vs Krizotinib 250 mg BID (1x250 mg)  28 dagars cykler	N=296 Lorlatinib (n=149) Krizotinib (n=147) Patienter med lokalt avancerad (stadie IIIB/IV) eller metastaserande ALK+ NSCLC som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare	<b>PFS*</b> Lorlatinib: Ej mätbar (95% KI NE-NE) Krizotinib: 9,3 mån (95% KI 7,6-11,1) HR 0,28 (95%KI 0,191-0,413) p<0,001 <b>OS</b> Lorlatinib: Omogna Krizotinib: Omogna HR 0,72 (95% KI 0,41-1,25) <b>IC-TTP*</b> Lorlatinib: Ej mätbar (95% KI NE-NE) Krizotinib: 16,6 mån (95% KI, 11,1-NE) HR 0,07 (95% KI, 0,03-0,17), p<0,0001

PFS=Progressionsfri överlevnad, OS=Total överlevnad, IC-TTP=Tid till intrakraniell progression, HR=Hasardkvot, KI=Konfidensintervall, NE=Ej mätbar, OD=En gång dagligen, BID=Två gånger dagligen

\* Effektmått enligt BICR=Oberoende granskningskommitté

## Metod

CROWN (B7461006) är en pågående, randomiserad, öppen, multicenter, fas III-studie, med syfte att studera effekten och säkerheten av lorlatinib jämfört med krizotinib som första linjens behandling vid ALK-positiv NSCLC<sup>14</sup>. Se Figur 1 för en schematisk översikt över studiedesign.

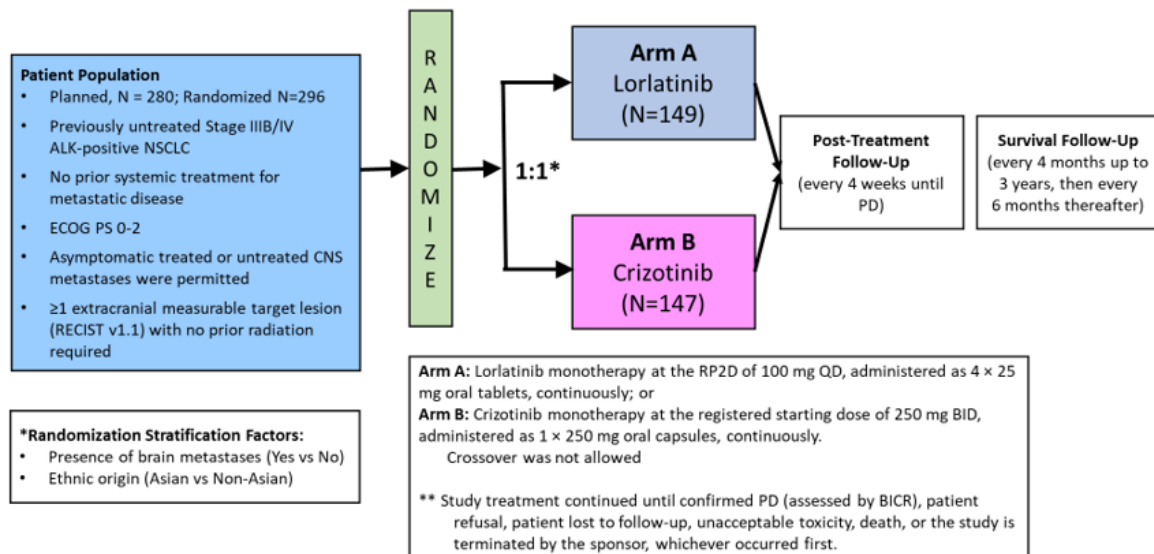
<sup>11</sup> Eden M, Harrison S, Griffin M, Lambe M, Pettersson D, Gavin A, et al. Impact of variation in cancer registration practice on observed international cancer survival differences between International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) jurisdictions. *Cancer epidemiology*. 2019;58:184-92.

<sup>12</sup> Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer; is the brain truly sanctuary? *Cancer Metastasis Rev*. 2015 Dec;34(4):797-805.

<sup>13</sup> Walker MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of brain metastasis on patient-reported outcomes in advanced NSCLC treated in real-world community oncology settings. *Clin Lung Cancer*. 2018 Mar;19(2):139-47.

<sup>14</sup> Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(21):2018-29.

Figur 1. Studiedesign CROWN (B7461006)



Patienterna (N=296) randomiserades i förhållandet 1:1 antingen till lorlatinib monoterapi (100 mg en gång per dag) eller krizotinib monoterapi (250 mg 2 gånger dagligen) med en cykellängd på 28 dagar. Cross-over mellan behandlingsarmarna var inte tillåtet. Krizotinib valdes som jämförelsealternativ eftersom krizotinib vid tidpunkten för studieprotokollets godkännande var standardbehandling för tidigare obehandlade patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC.

Patienterna stratifierades genom förekomst av hjärnmetastaser samt etnicitet (asiatisk / ej asiatisk). De huvudsakliga inklusionskriterierna var histologiskt/cytologiskt verifierad stadium IIIB eller IV ALK+ NSCLC, ingen tidigare systemisk behandling för metastatisk sjukdom, minst en mätbar extrakraniell lesion (RECIST v1.1) som inte hade strålbehandlats, behandlade eller obehandlade asymptomiska hjärnmetastaser samt ECOG PS 0-2.

Demografiska data och sjukdomsegenskaper var väl balanserade mellan behandlingsarmarna. Hjärnmetastaser fanns hos 38 patienter (26%) i lorlatinib-gruppen och 40 patienter (27%) i krizotinib-gruppen. Baslinjekarakteristika visas i Tabell 2.

Det *primära* effektmåttet i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), definierat som tid från randomisering till datum för fortskridande sjukdom utifrån RECIST v1.1 bedömt av oberoende granskningskommitté (Blinded Independent Central Review=BICR); eller död oavsett orsak på beroende på vad som inträffar först.

De *sekundära* effektmåten inkluderade

- total överlevnad (OS)
- objektiv responsfrekvens (ORR)
- objektiv intrakraniell respons (IC-ORR)
- tid till intrakraniell progression (IC-TTP)
- responsduration (DOR)
- intrakraniell responsduration (IC-DOR)

Tabell 2. Baslinjekaraktäristika i CROWN<sup>15</sup>

Characteristic	Lorlatinib (N=149)	Crizotinib (N=147)
Age—yr		
Mean	59.1±13.1	55.6±13.5
Median	61	56
Interquartile range	51–69	45–66
Sex—no. (%)		
Female	84 (56)	91 (62)
Male	65 (44)	56 (38)
Race or ethnic group—no. (%)†		
White	72 (48)	72 (49)
Asian	65 (44)	65 (44)
Black	0	1 (1)
Missing	12 (8)	9 (6)
ECOG performance-status score—no. (%)‡		
0	67 (45)	57 (39)
1	79 (53)	81 (55)
2	3 (2)	9 (6)
Smoking status—no. (%)§		
Never smoked	81 (54)	94 (64)
Previous smoker	55 (37)	43 (29)
Current smoker	13 (9)	9 (6)
Current stage of disease—no. (%)		
IIIA	1 (1)	0
IIIB	12 (8)	8 (5)
IV	135 (91)	139 (95)
Other¶	1 (1)	0
Histologic type—no. (%)		
Adenocarcinoma	140 (94)	140 (95)
Adenosquamous carcinoma	6 (4)	5 (3)
Large-cell carcinoma	0	1 (1)
Squamous-cell carcinoma	3 (2)	1 (1)
Use of previous anticancer drug therapy—no. (%)		
Previous brain radiotherapy—no. (%)	9 (6)	10 (7)
Brain metastases at baseline—no. (%)	38 (26)	40 (27)

\* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Race or ethnic group was reported by the investigator.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Smoking status was not reported for one patient in the crizotinib group.

¶ The disease stage in one patient who had locally advanced disease at trial entry was defined according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), version 8.0, instead of AJCC, version 7.0, as required by the protocol. This stage was therefore classified as “other.”

|| According to the protocol, previous adjuvant or neoadjuvant anticancer therapy was allowed if it had been completed more than 12 months before randomization. One patient who had received previous chemotherapy for metastatic disease was reported as having a protocol violation.

”Intention to treat” (ITT)-populationen, d.v.s. alla patienter som hade genomgått randomisering, utgjorde underlaget för effektutvärderingen (N=296). Medianuppföljningstiden för PFS var 18,3 månader (95% KI 16,4-20,1) för lorlatinib och 14,8 månader (95% KI 12,8-18,4) för krizotinib. Uppföljningen för OS kommer att fortsätta och en slutlig OS-analys planeras att utföras när 198 dödsfall har inträffat.

Säkerhetsutvärderingen baseras på den behandlade populationen, som inkluderade alla patienter som hade fått minst en dos av lorlatinib eller krizotinib (N=291). Säkerhetsresultaten justerades inte för den kortare behandlingstiden i krizotinib-gruppen.

<sup>15</sup>Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov;383(21):2018-29.

## Resultat

Resultaten som presenteras i denna sektion härrör från datainsamlingen från analysen 20 mars 2020 och som även har publicerats<sup>16</sup>. I Tabell 3 redovisas en sammanställning av resultaten från CROWN.

Tabell 3. Sammanställning över resultaten från CROWN

Effektmått	Lorlatinib (N=149)	Krizotinib (N=147)	Hasardkvot (HR) eller Oddskvot (OR)
<b>Primärt effektmått</b>			
PFS*	Ej uppnådd (95% KI NE, NE)	9,3 mån (95% KI 7,6-11,1)	HR 0,28 (95% KI 0,191-0,413) p<0,001
<b>Sekundära effektmått</b>			
OS	Omogna data	Omogna data	HR 0,72 (95% KI 0,414-1,249)
ORR*	75,8% (95% KI 68,2-82,5)	57,8% (95% KI 49,4-65,9)	OR 2,25 (95% KI 1,353-3,891) p<0,0005
IC-TTP*	Ej mätbar (95% KI NE-NE)	16,6 mån (95% KI 11,1, NE)	HR 0,07 (95% KI, 0,026-0,170) p<0,0001
IC-ORR*	65,8% (95% KI 48,6-80,4)	20,0% (95% KI 9,1-35,6)	OR 8,41 (95% KI 2,586-27,233) p<0,0001

PFS=Progressionsfri överlevnad, OS=Total överlevnad, ORR=Objektiv svarsfrekvens, IC-TTP=Tid till intrakraniell progression, IC-ORR=Intrakraniell objektiv svarsfrekvens, HR=Hasardkvot, OR=Oddskvot, KI=Konfidensintervall, NE=Ej mätbar

\* Effektmått enligt BICR=Oberoende granskningskommitté

### Progressionsfri överlevnad (PFS)

Det primära effektmåttet för PFS enligt BICR uppfylldes och var statistiskt signifikant vid den första analysen som utfördes. Vid tidpunkten för analysen hade 127 patienter av 296 i IIT-populationen antingen progredierat i sin sjukdom eller dött, 41 av 149 patienter (28%) i lorlatinib-gruppen och 86 av 147 patienter (59%) i krizotinib-gruppen. Vid tidpunkten var inte median-PFS estimerbar (95% KI NE-NE) för lorlatinib och var 9,3 månader (95% KI 7,6-11,1) för krizotinib enligt bedömning av oberoende prövarkommitté. Hasardkvoten (HR) för PFS var 0,28 (95% KI 0,191-0,413, p<0,001) till fördel för lorlatinib, motsvarande en 72-procentig mindre risk för progression eller död med lorlatinib jämfört med krizotinib. I Figur 2 redovisas Kaplan-Meier-kurvor för PFS (BICR).

Den förlängda progressionsfria överlevnaden för lorlatinib jämfört med krizotinib återspeglas även i subgruppsanalyser (bl.a. hjärnmetastaser/ej hjärnmetastaser, etnicitet (asiatiskt / ej asiatiskt)).

### Total överlevnad (OS)

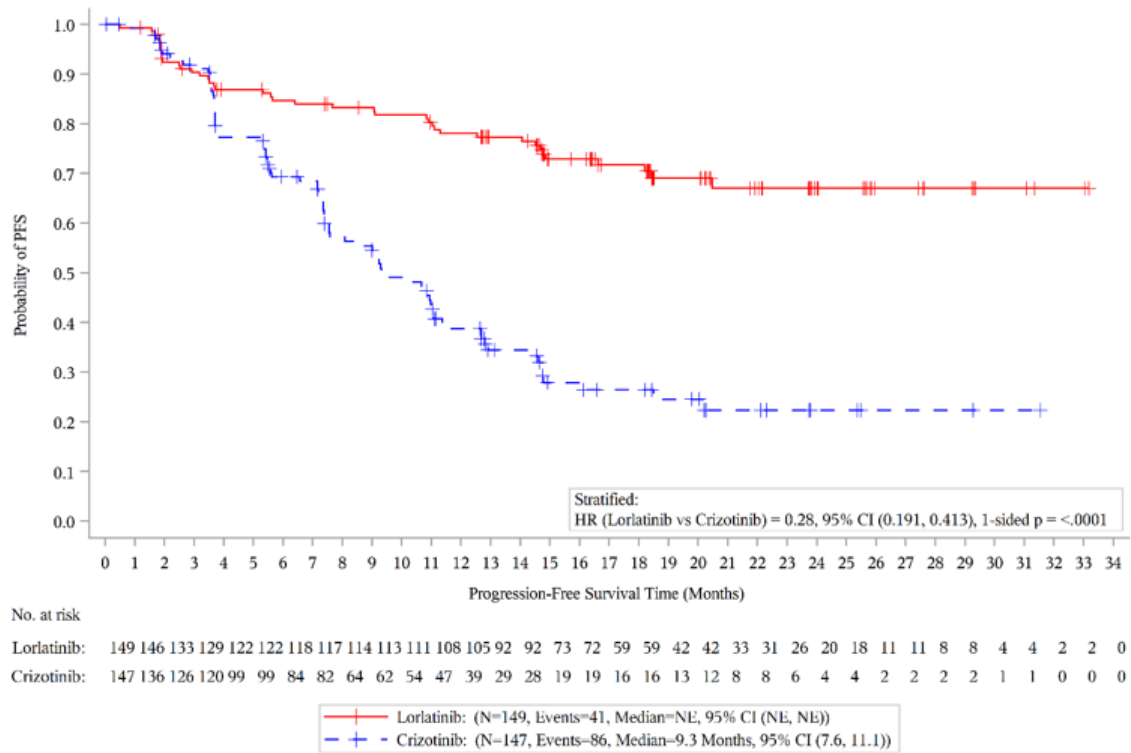
Vid analystillfället var OS-data fortfarande omogna i båda behandlingsarmarna. I gruppen som behandlats med lorlatinib hade 23 patienter (15%) avlidit jämfört med 28 patienter (19%) i krizotinib-gruppen. HR för dödsfall var 0,72 (95% KI 0,41-1,25). I Figur 3 redovisas Kaplan-Meier-kurvor för OS.

### Objektiv responsfrekvens (ORR)

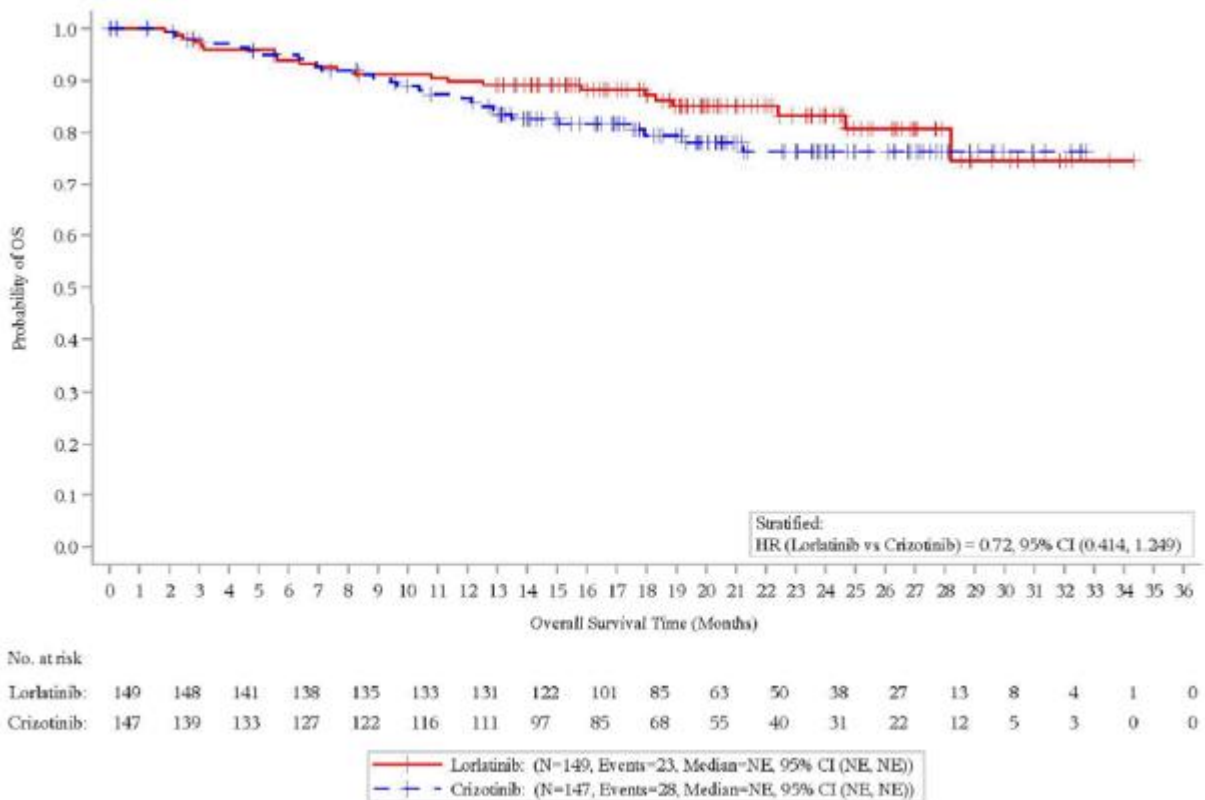
ORR enligt BICR var signifikant högre med lorlatinib (76%; 95% KI 68,2-82,5) motsvarande 113 patienter jämfört med krizotinib (58%; 95% KI 49,4-65,9) motsvarande 85 patienter (oddskvot [OR] 2,25; 95% KI 1,35-3,89). Uppdelat på fullständigt terapisvar (CR) respektive partiellt svar (PR) var andelen patienter följande: lorlatinib (CR 3 %, PR 73%) och krizotinib (CR 0%, PR 58%).

<sup>16</sup>Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2020 Nov;383(21):2018-29.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurvor över PFS (BICR)



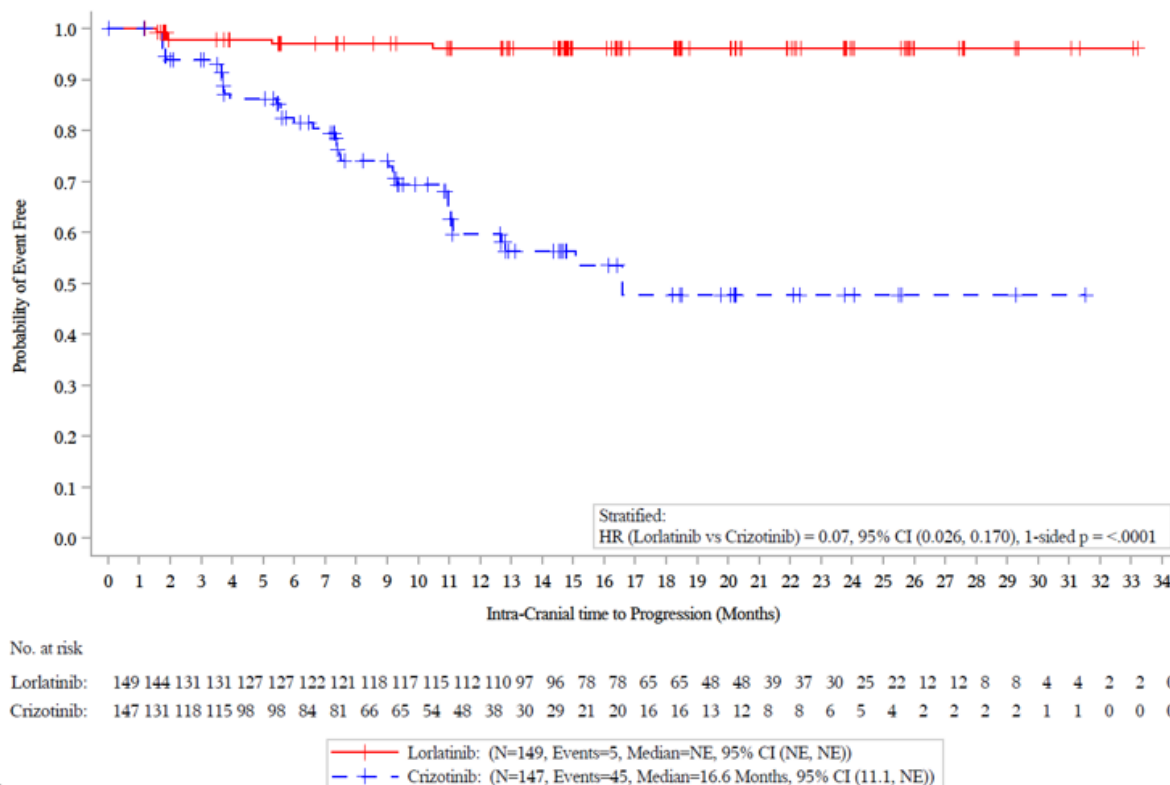
Figur 3. Kaplan-Meier-kurvor över OS



### Tid till intrakraniell progression (IC-TTP)

IC-TTP var signifikant längre med lorlatinib jämfört med krizotinib. HR var 0,07 (95% KI, 0,03-0,17),  $p < 0,0001$  till fördel för lorlatinib enligt bedömning av BICR. Median-IC-TTP var inte uppnådd (95% KI NE-NE) i lorlatinib-gruppen och 16,6 månader (95% KI 11,1-NE) i krizotinib-armen. Förekomsten eller icke förekomsten av hjärnmetastaser vid baslinjen påverkade inte den intrakraniella sjukdomsprogressionen. I Figur 4 redovisas Kaplan-Meier-kurvor för IC-TTP enligt BICR.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurvor över intrakraniell tid till progression (IC-TTP) enligt BICR



### Intrakraniell objektiv responsfrekvens (IC-ORR)

Bland de 78 patienterna med hjärnmetastaser (mätbara eller icke-mätbara) vid baslinjen (38 i lorlatinib-armen och 40 i krizotinib-armen) uppnådde en signifikant högre andel IC-ORR med lorlatinib jämfört med krizotinib; 66 procent (95% KI, 49-80) versus 20 procent (95% KI, 9-36). Oddsquoten (OR) var 8,41 (95% KI 2,59-27,23) med fördel för lorlatinib. Komplet intrakraniellt respons uppnåddes hos 61 procent och 15 procent av patienterna i lorlatinib respektive krizotinib armarna.

### Biverkningar

De biverkningar som rapporterades i denna studie stämmer överens med tidigare kända biverkningar för Lorviqua. Två nya biverkningar med lorlatinib noterades i denna studie; hypertoni respektive hyperglykemi och SmPC:n har uppdaterats. Hypertoni är en känd klasseffekt hos ALK-hämmare. Behandlingsrelaterade fall var dock sällsynta (2%) avseende hypertoni och 5,4 procent för hyperglykemi.

De biverkningar som rapporterades mer frekvent (mer än 10%-enheter) med lorlatinib jämfört med krizotinib inkluderade hyperkolesterolemi (71% vs. 4%), hypertriglyceridemi (64% vs. 6%), ödem (55% vs. 39%), viktökning (38 % vs. 13%), perifer neuropati (34% vs. 15%), kognitiva effekter (21% vs. 6%), anemi (19% vs. 8%), hypertension (18% vs. 2%), effekter på sinnesstämning (16% vs. 5%), och hyperlipidemi (11% vs. 0%). Merparten av dessa var av grad 1-2.

## EMAs bedömning

### Effekt

Behandling med lorlatinib har visat en statistiskt och kliniskt betydelsefull effektförbättring jämfört med krizotinib vid behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. Även om OS-data är omogna, stöds det primära effektmåttet PFS av en förbättring av responsfrekvensen och responsdurationen både systemiskt och intrakraniellt.

### Säkerhet

Sammantaget anses biverkningarna med lorlatinib hanterbara och acceptabla med hänsyn taget till sjukdomen.

### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att lorlatinib visats ha en statistiskt signifikant och kliniskt relevant effektfördel avseende PFS och IC-TTP jämfört med krizotinib som monoterapi vid behandling av patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. OS-data är ännu omogna varför inga säkra slutsatser kan dras.

## 2.4.2 Indirekta jämförelser

### Metod

Det finns inga direkt jämförande studier mellan lorlatinib och alektinib för behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. Företaget har därför valt att, för indikationen som ansökan avser, analysera den relativa effekten av lorlatinib jämfört med alektinib i indirekta jämförelser utifrån en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA). Företaget har i sitt underlag även gjort en jämförelse med brigatinib, men då TLV bedömer att alektinib är det relevanta jämförelsealternativet (se 2.3.2) redogörs enbart för jämförelsen med alektinib i detta beslutsunderlag.

I första steget gjordes en systematisk litteratursökning för att identifiera relevanta studier för nätverksanalysen. I andra steget exkluderades studier som enbart bestod av asiatiska patienter och studier som enbart bestod av första linjens behandling relevanta för Sverige inkluderades. Tre studier identifierades som mest lämpade för analysen relevant för Sverige (Figur 5):

- CROWN (lorlatinib vs krizotinib)<sup>17</sup>
- ALEX (alektinib vs krizotinib)<sup>18</sup>
- ALTA-1 (alunbrig vs krizotinib)<sup>19</sup>

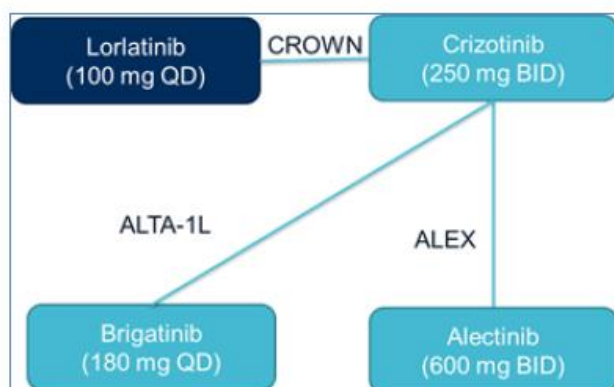
Studierna är randomiserade, öppna fas III-studier med krizotinib som gemensam komparator.

<sup>17</sup> Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov;383(21):2018-29.

<sup>18</sup> Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38.

<sup>19</sup> Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(31):3592-603.

Figur 5. NMA baserat på CROWN, ALEX och ALTA-1



I Tabell 4 presenteras en sammanfattning över studierna med fokus på de utfallsmått som ingår i de indirekta jämförelserna.

Tabell 4. Sammanfattning över CROWN och ALEX

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
CROWN	Fas III Randomiserad Multicenter Öppen	Lorlatinib 100 mg OD vs Krizotinib 250 mg BID	N=296 Lorlatinib (n=149) Krizotinib (n=147)  Patienter med lokalt avancerad (stadie IIIB/IV) eller metasta- seande ALK+ NSCLC som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare	<b>PFS*</b> Lorlatinib: Ej mätbar (95% KI NE-NE) Krizotinib: 9,3 mån (95% KI 7,6-11,1) HR 0,28 (95% KI 0,19-0,41) p<0,001  <b>OS</b> Lorlatinib: Ej uppnått Krizotinib: Ej uppnått HR 0,72 (95%KI 0,41-1,25)  <b>IC-TTP*</b> Lorlatinib: Ej mätbar (95% KI NE-NE) Krizotinib: 16,6 mån (95% KI 11,1-NE) HR 0,07 (95% KI, 0,03-0,17), p<0,0001
ALEX	Fas III Randomiserad Multicenter Öppen	Alektinib 600 mg BID vs Krizotinib 250 mg BID	N=303 Alektinib (n=152) Krizotinib (n=151)  Patienter med lokalt avancerad (stadie IIIB/IV) eller metastaser- ande ALK+ NSCLC som inte tidigare erhållit behandling med ALK-hämmare	<b>PFS*</b> Alektinib: 25,7 mån (95% KI 10,9-NE) Krizotinib: 10,4 mån (95% KI 7,7-14,6) HR 0,50 (95% KI 0,36-0,70) p<0,001  <b>OS</b> Alektinib: Ej uppnått Krizotinib: 57,4 mån HR 0,67 (95% KI 0,46-0,98)  <b>IC-TTP*</b> Alektinib: Ej angivet Krizotinib: Ej angivet HR 0,16 (95% KI 0,10-0,28) p<0,001

PFS=Progressionsfri överlevnad, OS=Total överlevnad, IC-TTP=Tid till intrakraniell progression, HR=Hasardkvot, KI=Konfidenstervall, NE=Ej mätbar

\* Effektmått enligt BICR=Oberoende granskningskommitté

#### Baslinjekaraktäristika och inklusionskriterier

Patienterna som ingick i studierna var generellt jämförbara avseende patientkaraktäristika, såsom sjukdomsstadium, ECOG funktionsstatus, och tumörtyp. I både CROWN och ALEX inkluderades enbart patienter som inte hade erhållit tidigare behandling med kemoterapi.



Det fanns några mindre skillnader i baslinjekaraktäristika, som enligt företaget inte bedömdes ha någon inverkan på den relativa effekten. Förekomst av hjärnmetastaser vid baslinjen var mindre i CROWN; 26 procent och 27 procent i lorlatinib- respektive krizotinib-armarna, i jämförelse med ALEX där motsvarande andel var 42 procent respektive 38 procent. Företaget ansåg att det inte var sannolikt att dessa skillnader skulle ha någon påverkan på den relativa effekten, men genomförde subgruppsanalyser för hjärnmetastaser.

I både CROWN och ALEX inkluderas enbart patienter som inte hade erhållit tidigare behandling med kemoterapi. I ALTA-1 inkluderade även patienter som tidigare hade erhållit behandling med kemoterapi. I CROWN och ALEX tilläts inte någon crossover mellan behandlingsarmarna. I ALTA-1 tilläts crossover efter progression från krizotinib till brigatinib.

### Effektmått

Studiernas *primära effektmått* var PFS, definierad som tid till progression från randomisering. I CROWN fastställdes progression via oberoende granskningskommitté (BICR) och i ALEX uppmättes den av provare (INV) – dock som sekundärt effektmått även uppmätt via BICR.

*Sekundära effektparametrar* i studierna bestod bland annat av:

- Total överlevnad (OS)
- Tid till intrakraniell progression (IC-TTP)
- Objektiv responsfrekvens (ORR)
- Responsduration (DOR)
- Intrakraniell responsduration (IC-DOR)

Företaget har i den indirekta jämförelsen fokuserat på PFS, OS samt IC-TTP. IC-PFS var inte något definierat effektmått i CROWN, men har härletts med hjälp av data på patientnivå för IC-TTP och OS. För ALEX fanns inte IC-PFS-data tillgängliga, men då IC-TTP fanns tillgänglig för båda studierna användes denna effektparameter som proxy för IC-PFS.

## Resultat

### Naiv jämförelse

I Tabell 5 redovisas HR från respektive studie med fokus på de effektparametrar som utgör grunden i den indirekta jämförelsen.

Tabell 5. Hasardkvoter (95% KI) i CROWN och ALEX

Effektmått	CROWN <sup>20 21</sup>	ALEX <sup>22 23</sup>
<b>PFS-data</b>		
PFS	0,28 <sup>a</sup> (0,19-0,41)	0,50 <sup>b</sup> (0,36-0,70)
PFS (subgrupp hjärnmetastaser)	0,20 <sup>a</sup> (0,10-0,43)	0,37 <sup>c</sup> (0,23-0,58)
IC-TTP	0,07 <sup>a</sup> (0,03-0,17)	0,16 <sup>b</sup> (0,10-0,28)
<b>OS-data</b>		
OS	0,72 <sup>a</sup> (0,41-1,25)	0,67 <sup>c</sup> (0,46-0,98)
OS (subgrupp hjärnmetastaser)	0,75 <sup>d</sup> (0,30-1,91)	0,58 <sup>c</sup> (0,34-1,00)

PFS=Progressionsfri överlevnad, OS=Total överlevnad, IC-TTP=Tid till intrakraniell progression, HR=Hasardkvot, KI=Konfidensintervall. a Shaw 2020, b Peters 2017, c Mok 2020, d Pfizer data on file

<sup>20</sup> Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov;383(21):2018-29.

<sup>21</sup> Pfizer data on file

<sup>22</sup> Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38.

<sup>23</sup> Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-64.

I jämförelsen av HR mellan studierna, anger företaget att data tydligt indikerar att lorlatinib är bättre än alektinib avseende PFS inklusive IC-TTP som utgör en proxy till IC-PFS, och att lorlatinib och alektinib är jämförbara vad gäller OS, dock med en fördel för alektinib i subgruppen med hjärnmetastaser.

### Relativ effekt

Den relativa effekten av lorlatinib i jämförelse med alektinib presenteras som HR och 95% kredibilitetsintervall (KrI). Den Bayesianska motsvarigheten till konfidensintervall kallas kredibilitetsintervall. KrIs som skiljer sig från 1 d.v.s. som inte innehåller 1 indikerar att jämförelsen är statistiskt signifikant ( $p < 0,05$ ). Kredibilitetsintervallet anger en sannolikhet. HRs under 1 visar på att lorlatinib har bättre effekt och HRs över 1 visar på att alektinib har bättre effekt.

I Tabell 6 redovisas den relativa effekten dels med utgångspunkt i den större NMA:n, dels baserat på den mindre NMA:n bestående av CROWN, ALEX och ALTA-1 (se Figur 5).

Tabell 6. Relativ effekt för lorlatinib jämfört med alektinib PFS och OS-data; HR (95% KrI)

Effektmått	ITT-populationen (Ursprunglig NMA)	Subgrupp hjärnmetastaser (Ursprunglig NMA)	Exklusion 100% asiatiska studier Inklusion alektinib/brigatinib studier enbart Cross-over-justerad
PFS	[-----]	[-----]	[-----]
IC-TTP	[-----]	NA	[-----]
OS	[-----]	[-----]	[-----]

PFS=Progressionsfri överlevnad, OS=Total överlevnad, IC-TTP=Intrakraniell tid till progression, HR=Hasardkvoter, ITT=Intention to treat, KrI=Kredibilitetsintervall

Företaget anger att punkttestimaten för HR visar på en effektfördel för lorlatinib jämfört med alektinib avseende PFS med en signifikans både i populationen som identifierats som mest relevant för Sverige och ITT-populationen, medan för subpopulationen med hjärnmetastaser och för IC-TTP är inte resultaten signifikanta i och med att KrI inte är skilt från ett.

Avseende OS uppger företaget att resultaten inte visar på någon signifikans. Punkttestimaten för OS visar på en effektfördel för alektinib. För den mest relevanta jämförelsen ligger HR nära 1 med ett brett kredibilitetsintervall.

### TLV:s diskussion

Indirekta jämförelser är behäftade med vissa osäkerheter. Osäkerheten i en ITC minskar om parametrar såsom patientkaraktäristika, studiedesign och effektparametrar är jämförbara mellan studierna. I de fall det föreligger större skillnader mellan de olika studierna som ingår i en indirekt jämförelse behöver man justera för dessa för att minska osäkerheten vid bedömning av den relativa effekten. CROWN och ALEX bedöms överlag som jämförbara avseende inklusionskriterier, studiedesign och effektparametrar och baslinjekaraktäristika – dock med färre andel patienter med hjärnmetastaser i CROWN än i ALEX.

Den naiva och den Bayesianska jämförelsen visar på en effektfördel avseende PFS (ej stratifierad utifrån hjärnmetastaser) för lorlatinib jämfört med alektinib. I den naiva jämförelsen är HR i CROWN numeriskt lägre än i ALEX och konfidensintervallen relativt snäva och symmetriska i båda studierna, vilket visar på en numerisk fördel för lorlatinib jämfört med alektinib. I den Bayesianska jämförelsen är punkttestimatet under 1 och kredibilitetsintervallet skilt från 1, vilket kan visa på att lorlatinib har längre PFS än alektinib.

För OS råder en hög osäkerhet. OS-data var omogna i båda studierna. Punkttestimatet för HR är högre än 1 och kredibilitetsintervallet är vitt och skilt från 1 för samtliga analyser i den Bayesianska jämförelsen. Även om HR är nära 1 i NMA:n baserad på CROWN, ALEX och

ALTA-1, tyder dock det breda kredibilitetsintervallet på stor osäkerhet. Osäkerheten i OS-data gör det svårt att dra några säkra slutsatser kring resultatet.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att lorlatinib jämfört med alektinib åtminstone har en jämförbar effekt med avseende på PFS. Det råder dock mycket stor osäkerhet avseende OS, varför det i dagsläget inte går att dra någon säker konklusion utifrån den OS-data som finns att tillgå.

### 3. Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en prisjämförelse där läkemedelskostnaderna för Lorviqua jämförs med Alecensa.

#### TLV:s bedömning:

Enligt TLV har Lorviqua åtminstone jämförbar effekt med Alecensa. TLV anser därför att en kostnadsminimeringsanalys, som endast tar hänsyn till skillnader i kostnader mellan läkemedlen, är tillämplig för att värdera om kostnaden för Lorviqua är rimlig i förhållande till dess nytta.

#### 3.1 Effektmått

Företagets utgångspunkt är att Lorviqua har en signifikant bättre effekt än Alecensa avseende PFS och att det inte är någon signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende OS, även om punkttestimaten marginellt visar en effektfördel för Alecensa.

#### 3.2 Kostnader

##### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets ansökan omfattar två styrkor och tre förpackningsstorlekar, vilka samtliga ingår i läkemedelsförmånerna (se Tabell 7). Ansökt pris är detsamma som nuvarande fastställt pris för Lorviqua. Alecensa finns i en styrka och två förpackningsstorlekar som ingår i läkemedelsförmånerna.

Tabell 7. Priser för Lorviqua och Alecensa

Läkemedel	Form	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris per förpackning (AUP)
Lorviqua	Tablett	100 mg	30	50 458,70 kr
Lorviqua	Tablett	25 mg	90	50 458,70 kr
Lorviqua	Tablett	25 mg	120	66 944,87 kr
Alecensa	Kapsel	150 mg	224 (4*56)	47 655,97 kr
Alecensa	Kapsel	150 mg	240	51 057,45 kr

Företaget har baserat sin kostnadsanalys på rekommenderad dos för respektive läkemedel samt en behandlingstid på 30 dagar (se Tabell 8).

Tabell 8. Resultat jämförelse läkemedelskostnad vid rekommenderad dos

	Lorviqua	Alecensa	Skillnad behandlingskostnad AUP 30 dagar
Behandlingskostnad AUP 30 dagar	50 458,70 kr	51 059,97 kr	-601,27 kr

Beräkningar baserade på förpackningar: Lorviqua 100 mg x 30; Alecensa 150 mg x 224

I jämförelsen mellan Lorviqua och Alecensa blir Lorviqua kostnadsbesparande med omkring 600 kronor vid standarddosering över en 30-dagars behandlingsperiod.

TLV har inte inkluderat företagets beräkningar för Alecensa som baserats på en förpackning som inte finns tillgänglig på den svenska marknaden, utan i stället utgått från den förpackning som finns tillgänglig. Det påverkar dock inte resultatet mer än försumbart och konklusionen blir densamma som företaget har redovisat i sin ansökan.

Den rekommenderade dosen för Lorviqua är 100 mg per dag med möjlighet till dosreducering till 75 mg och 50 mg. Kostnaden är densamma vid dosjustering ned till 75 mg per dag som vid rekommenderad daglig dos, motsvarande en daglig kostnad på 1682 kr och 50 459 kr för en 30-dagars behandlingsperiod. Vid 50 mg sjunker den dagliga kostnaden.

Den rekommenderade dosen av Alecensa är 600 mg (fyra 150 mg kapslar) två gånger dagligen. Vid rekommenderad daglig dos och fastställt pris är den dagliga kostnaden 1702 kr, vilket motsvarar en kostnad på 51 060 kr över en period på 30 dagar.

### 3.2.2 TLVs resultat vid dosreducering

TLV:s analys vid rekommenderad dos skiljer sig inte från företagets.

I särskilda fall kan det dock vara nödvändigt att göra en dosreducering, varför TLV har valt att göra en analys utifrån de dosjusteringar som rekommenderas för respektive läkemedel. Vid behandling med Lorviqua och Alecensa kan två dosjusteringar göras. Läkemedelskostnaden för de olika dosreduceringarna skiljer sig mellan behandlingarna (se Tabell 9). Vid jämförelsen med Alecensa blir den dagliga behandlingskostnaden omkring 400 kronor (dosreducering 1) respektive 270 kronor (dosreducering 2) högre med Lorviqua.

En dosreducering är primärt en temporär åtgärd tills dess att patienten kan återgå till rekommenderad dos. En dosreducering under en kortare period har således en liten påverkan på läkemedelskostnaden som helhet. Detta stöds även av dosintensiteten, som var 96 procent<sup>24</sup> och 100 procent<sup>25</sup> i ALEX respektive CROWN. TLV:s sammantagna bedömning är att kostnadsskillnaderna vid dosreducering inte har någon signifikant inverkan på kostnadsjämförelsen.

Tabell 9. Resultat jämförelse läkemedelskostnad vid dosreducering Lorviqua vs Alecensa

Dos	Lorviqua		Alecensa		Skillnad AUP per dag Lorviqua vs Alecensa
	Dos per dag	Kostnad AUP per dag	Dos per dag	Kostnad AUP per dag	
Rekommenderad dos	100 mg (1 tablett à 100 mg)	1682 kr	1200 mg (4 kapslar à 150 mg *2)	1702 kr	-20 kr
1:a dosjustering	75 mg (3 tabletter à 25 mg)	1682 kr	900 mg (3 kapslar à 150 mg *2)	1277 kr	+405 kr
2:a dosjustering	50 mg (2 tabletter à 25 mg)	1121 kr	600 mg (2 kapslar à 150 mg *2)	851 kr	+270 kr

Beräkningar baserade på förpackningar: Lorviqua 100 mg x 30 samt 25 mg x 90 och Alecensa 150 mg x 224

### 3.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i jämförelsen av läkemedelskostnader bedöms vara låg. TLV menar att det finns viss osäkerhet kring andelen patienter som behöver en dosreducering, vilket kan komma att påverka den genomsnittliga läkemedelskostnaden. Samma bedömning gjorde TLV för Alunbrig (dnr 2785/2018 och dnr 800/2020). På grund av att dosreduceringar generellt sker under kortare perioder och dosintensiteten i båda studierna var höga anser TLV det emellertid som osannolikt att det kommer att påverka läkemedelskostnaden i någon större uträkning över längre tidshorisonter.

<sup>24</sup> Utredningsprotokoll EMA Alecensa. 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf)

<sup>25</sup> Utredningsprotokoll EMA. Lorviqua. 2021. [lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf) (europa.eu)

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att läkemedelskostnaden för Lorviqua är jämförbar i förhållande till jämförelsepreparatet Alecensa och rimlig i förhållande till dess nytta för den nu utvärderade indikationen.

### 3.3 Budgetpåverkan

I Tabell 10 och Tabell 11 redovisas företagets uppskattning avseende antal patienter och försäljning över åren 2022-2024. Prognosen är baserad på en samlad bedömning av marknadsandelar utifrån uppskattat antal patienter kvalificerade för behandling med Lorviqua, nuvarande och kommande behandlingar. Beräkningarna för försäljning är baserade på ett pris på 50 458 kr/förpackning och en behandlingslängd på 24 månader i första linjen.

Tabell 10. Uppskattat antal patienter på Lorviqua år 2022-2024

Behandlingslinje	Lorviqua 2022	Lorviqua 2023	Lorviqua 2024
1:a linjen	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 11. Uppskattad försäljning Lorviqua år 2022-2024 (miljoner kronor)

Behandlingslinje	Lorviqua 2022	Lorviqua 2023	Lorviqua 2024
1:a linjen	[-----]	[-----]	[-----]

### 3.4 Samlad bedömning av resultaten

Företagets slutsats är att Lorviqua har en signifikant bättre effekt (PFS) eller att det inte föreligger någon signifikant skillnad (OS) jämfört med Alecensa. Med detta som utgångspunkt och att den dagliga läkemedelskostnaden för Lorviqua är något lägre än Alecensa, konkluderar företaget att Lorviqua är en kostnadseffektiv behandling i förhållande till Alecensa.

Den indirekta jämförelsen är förenad med osäkerheter. TLV bedömer utifrån de indirekta jämförelserna att Lorviqua jämfört med Alecensa åtminstone har en jämförbar effekt avseende PFS. I den relativa jämförelsen är punkttestimatet under 1 och kredibilitetsintervallet skilt från 1, vilket indikerar en möjlig effektfördel för Lorviqua (PFS ITT populationen respektive populationen mest relevant för Sverige) jämfört med Alecensa. Avseende OS menar TLV, att det inte går att dra slutsatsen att Lorviqua och Alecensa har en jämförbar effekt utifrån att punkttestimatet är omkring 1 och kredibilitetsintervallet inte är skilt från 1. Då OS-data är omogna för Lorviqua och kredibilitetsintervallet är brett, gör TLV bedömning att det i nuläget inte går att dra några slutsatser om den relativa effekten avseende OS.

TLV:s bedömning är att läkemedelskostnaden för Lorviqua är jämförbar med den för Alecensa, och att den indirekta jämförelsen ger stöd för att kostnaden är rimlig i förhållande till nyttan för läkemedlet.

## 5. Subvention och prisnivåer i andra länder

---

### 5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV har ingen information från myndigheter i något annat land då Lorviqua inom ansökt indikation nyligen godkänds av EMA.

### 5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Nedan följer den information företaget lämnat in avseende priser och subventionsstatus (se Tabell 12). Subventionsstatus avser andra och senare linjers behandling.

Tabell 12. Priser och subventionsstatus i andra länder i Europa

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

### 6.3 Praxis

#### Lorviqua (dnr 914/2019)

I september 2019 beslutade TLV att Lorviqua, tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till den vid beslutstillfället godkända indikationen. Lorviqua var vid tiden för beslutet godkänt som behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK+) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter Alecensa (alektinib) eller Zykadia (ceritinib) som första behandling med ALK-tyrosinkinashämmare (TKI) eller Xalkori (krizotinib) och minst en annan ALK TKI. TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara platinumbaserad kemoterapi. Baserat på indirekta jämförelser mellan Lorviqua och kemoterapi bedömde TLV att effekten av Lorviqua var överlägsen effekten av platinumbaserad kemoterapi.

TLV bedömde att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår låg inom intervallet 730 000 till 980 000 kronor för Lorviqua jämfört med platinumbaserad kemoterapi. Kostnaden för Lorviqua bedömdes som rimlig i förhållande till nyttan samt i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen bedömdes som mycket hög och återfanns främst i avsaknaden av en direkt jämförande studie samt i antaganden kring den relativa effektskillnaden för total överlevnad. TLV hanterade osäkerheten kring den relativa effektskillnaden genom att anta en konservativ relativ effektskillnad för total överlevnad.

#### Alunbrig (dnr 800/2020)

I juli 2020 beslutade TLV att Alunbrig, tabletter, skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK-hämmare. Beslutet var förenat med villkoret att företaget skulle inkomma med uppdaterade OS-data senast den 31 oktober 2021. Alunbrig ingick i läkemedelsförmånerna sedan december 2018 med be-



gränsning till behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC för patienter som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib) (dnr 2785/2018). TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara Alecensa. TLV bedömde att Alunbrig i en direkt jämförande studie visade en statistiskt signifikant och bättre effekt med avseende på PFS än Xalkori vid första linjens behandling. OS-data var dock omogna och inga säkra slutsatser kunde dras vid tiden för bedömningen. Utifrån de indirekta jämförelserna bedömde TLV att Alunbrig och Alecensa hade jämförbar effekt med avseende på PFS, medan de indirekta jämförelserna av OS-data var mer osäkra.

En kostnadsminimeringsanalys där läkemedelskostnaderna jämfördes ansågs som tillräcklig för att värdera om kostnaden för Alunbrig var rimlig i förhållande till dess nytta. Läkemedelskostnaden för Alunbrig var i nivå med läkemedelskostnaden för Alecensa, och bedömdes som rimlig i förhållande till nyttan i den aktuella indikationen.

### **Alecensa (dnr 67/2018)**

I april 2018 beslutade TLV att Alecensa, kapslar, skulle ingå i läkemedelsförmånerna vid första linjens behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Alecensa ingick i läkemedelsförmånerna sedan november 2017 med begränsning till behandling av ALK-positiv avancerad NSCLC för patienter som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib) (dnr 93/2017). TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Xalkori bedömdes vara relevant jämförelsealternativ till Alecensa. Direkt jämförelse visade på en statistiskt signifikant och bättre effekt för Alecensa med avseende på PFS än Xalkori. Vid tidpunkten för beslutet var OS-data omogna.

TLV bedömde att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår låg inom intervallet 680 000 till 890 000 kronor för Alecensa jämfört med Xalkori. Kostnaden för Alecensa bedömdes som rimlig i förhållande till nyttan i denna patientgrupp samt i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad.

## Sammanvägning

---

Varje år drabbas cirka 4 000 personer av lungcancer i Sverige, där icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligast förekommande formen. Cirka 4-5 procent av patienterna med NSCLC har särskilda förändringar i genen som kodar för proteinet anaplastisk lymfomkinas (ALK). ALK-proteinets normala funktion är att fungera som en s.k. tillväxtfaktor i celler. Aktiverande mutationer i ALK leder därför bl.a. till okontrollerad celltillväxt och cellöverlevnad.

Lungcancer är en sjukdom med snabbt sjukdomsförlopp som ofta upptäcks först när sjukdomen har hunnit sprida sig till andra organ. TLV bedömer sjukdomens svårighetsgrad som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Lorviqua innehåller den aktiva substansen lorlatinib. Lorlatinib är en selektiv hämmare av ALK-receptortyrosinkinaser. Lorviqua är tredje generationens ALK TKI och är subventionerad vid senare linjers behandling av ALK-positiv NSCLC. Det finns i dagsläget fyra ytterligare godkända ALK-hämmare på den svenska marknaden. Dessa innefattar första generationens ALK-hämmare Xalkori (krizotinib) och andra generationens ALK-hämmare Zykadia (ceritinib), Alecensa (alektinib), samt Alunbrig (brigatinib). Samtliga av dessa ALK TKI ingår i läkemedelsförmånerna.

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Lorviqua är Alecensa. TLV har i tidigare beslut (dnr 67/2018) bedömt att kostnaden för användningen av Alecensa för denna patientgrupp är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen i jämförelse med Xalkori. Alunbrig har godkänts i ett senare beslut (dnr 800/2020), men används i ringa omfattning i första linjen.

Effekten och säkerheten av Lorviqua för första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC har utvärderats i studien CROWN. Studien visar på en statistiskt signifikant och kliniskt relevant effektfördel med Lorviqua jämfört med Xalkori. Data för OS är däremot omogna.

Det finns ingen direkt jämförande studie mellan Lorviqua och Alecensa. Företaget har därför analyserat den relativa effekten av Lorviqua jämfört med Alecensa i indirekta jämförelser utifrån en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA). TLV bedömer utifrån de indirekta jämförelserna att Lorviqua jämfört med Alecensa, åtminstone har en jämförbar effekt avseende PFS. Resultaten avseende OS är emellertid behäftade med större osäkerhet och TLV finner att det därför är svårt att dra någon slutsats om dessa i dagsläget.

Den dagliga läkemedelskostnaden vid rekommenderad standarddos och nuvarande fastställt AUP är 1 680 kronor, motsvarande en månadskostnad (30 dagar) på cirka 50 000 kronor. Detta är i nivå med läkemedelskostnaden för Alecensa. Den indirekta jämförelsen mellan Lorviqua och Alecensa ger stöd för att kostnaden för Lorviqua är rimlig i förhållande till nyttan.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Lorviqua ska ingå i läkemedelsförmånerna.

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde (förmånsbegränsning). Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.