

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Lorviqua (lorlatinib)

Utvärderad indikation

Lorviqua som monoterapi är avsett 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.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Lorviqua
Aktiv substans	Lorlatinib
ATC-kod	Lo1XE44
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Pfizer Innovations AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2019-11-03
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Kemoterapi
Antal patienter i Sverige	[--] patienter år 2021 enligt företaget
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP) årligen år 2021 enligt företaget

Ansökta förpackningar

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Hanna Zirath (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) och Anna Mård (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 914/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	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.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	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

Apotekens försäljningspris	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

Avtalat pris	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.
Företagets pris	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: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

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 (TKI) eller
- krizotinib och minst en annan ALK TKI.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet

- Lorviqua är indicerat 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.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög.
- Det kliniska underlaget bygger på den registreringsgrundande enarmade fas 1/2-studien B7461001, där säkerhet och effekt av Lorviqua har undersökts hos olika patientkohorter motsvarande olika behandlingslinjer för avancerad ALK-positiv NSCLC. Patientkohort 3B, 4 och 5 är relevanta för den här ansökan då de innefattas av den godkända indikationen för Lorviqua.
- TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är platinumbaserad kemoterapi.
- Baserat på naiva indirekta jämförelser mellan Lorviqua och kemoterapi bedömer TLV att effekten av Lorviqua är överlägsen effekten av kemoterapi.
- Företaget har utvärderat den relativa effekten av Lorviqua jämfört med kemoterapi genom kovariatjusterade indirekta jämförelser mellan B7461001-studien och historiska data för kemoterapi. Den statistiska metoden matched adjusted indirect comparison (MAIC) användes för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika mellan studierna.
- TLV bedömer att den relativa effekten avseende PFS som skattats genom företaget MAIC-analys är rimlig. Den relativa effekten avseende OS bedöms som mycket osäker till följd av att det saknas relevant data för jämförelsealternativet.
- Läkemedelskostnaden för Lorviqua uppskattas till ungefär 50 000 kronor (AUP) per månad. Kostnaden ligger i linje med kostnaden för övriga befintliga ALK-hämmare på den svenska marknaden.
- TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ligger inom intervallet 730 000 – 980 000 kronor för Lorviqua jämfört med kemoterapi.
- TLV bedömer osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen som mycket hög. Osäkerheterna gäller främst avsaknaden av en direkt jämförande studie samt antaganden kring den relativa effektskillnaden för total överlevnad. TLV har hanterat osäkerheten genom att anta en konservativ relativ effektskillnad för total överlevnad.
- Sammantaget får förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) anses vara uppfyllda för att Lorviqua ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan föreslås därför bifallas, med begränsning till den godkända indikationen.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	ALK-positiv icke-småcellig lungcancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Effektmått	17
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	22
3	Resultat	25
3.1	Företagets grundscenario.....	25
3.2	TLV:s analyser	26
3.3	Budgetpåverkan.....	28
3.4	Samlad bedömning av resultaten	28
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	28
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	28
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	29
5	Regler och praxis.....	29
5.1	Den etiska plattformen	29
5.2	Författningstext m.m.	30
5.3	Praxis.....	30
6	Sammanvägning.....	31
Bilagor		33
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	33

1 Medicinskt underlag

1.1 ALK-positiv icke-småcellig lungcancer

Varje år drabbas cirka 4000 personer av lungcancer i Sverige. Det finns två huvudgrupper av lungcancer: småcellig och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). NSCLC är den vanligast förekommande formen och utgör ungefär 80-85 procent av alla lungcancerfall. NSCLC utgår ofta från den perifera vävnaden i lungorna och kan delas in i subgrupper beroende på vävnadstyp. De två vanligaste formerna av NSCLC är adenokarcinom och skivepitelcellscancer, där adenokarcinom är den vanligast förekommande formen¹.

Cirka 3-4 procent av patienterna med NSCLC har förändringar i genen som kodar för Anaplastic lymphoma kinase (ALK) vilket leder till så kallat ALK-rearrangemang, oftast i form av en fusion mellan de två generna ALK och EML4². ALK-muterad lungcancer är vanligare hos kvinnor, yngre individer, icke-rökare, personer som röker lite ("light smokers") och patienter med adenokarcinom³.

Lungcancer är en sjukdom med snabbt sjukdomsförlopp som ofta upptäcks först när sjukdomen hunnit sprida sig till andra organ. Redan vid diagnos har cirka 70 procent av alla patienter med lungcancer en långt framskriden sjukdom (stadium IIIB-IV) som i de flesta fall inte går att bota. Ungefär 75 procent av patienter med lungcancer i dessa stadier dör inom ett år⁴.

1.2 Läkemedlet

Lorviqua innehåller den aktiva substansen lorlatinib. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa i maj 2019. Godkännandet är ett villkorat godkännande (conditional approval) vilket innebär att EMA:s rådgivande kommitté CHMP har baserat sitt positiva utlåtande på data som ännu inte är heltäckande men som indikerar att läkemedlets fördelar överväger dess risker.

Ett villkorat godkännande kan endast beviljas för läkemedel som riktar sig till patientgrupper där det finns ett medicinskt behov som inte är tillgodosett, det vill säga att det i dagsläget saknas behandlingsalternativ eller när befintliga behandlingar ger otillräcklig effekt, varför en tidig tillgång av läkemedlet är av stor medicinsk betydelse. En ytterligare förutsättning för villkorat godkännande är att en väsentlig terapeutisk fördel ("major therapeutic advantage") jämfört med alla godkända produkter för tillståndet har visats.

Vid ett villkorat godkännande sätts särskilda krav på företaget att till exempel genomföra nya/fullfölja pågående studier. Godkännandet förnyas årligen fram till att alla åtaganden/villkor är uppfyllda, då övergår godkännandet i ett vanligt godkännande. Inom ramen för det villkorade godkännandet för Lorviqua ska det marknadsförande företaget komplettera sin ansökan med resultat från en fas III-studie där effekten av Lorviqua jämförs mot Xalkori (krizotinib) som första linjens behandling av patienter med ALK-positiv NSCLC (31 december 2021). Företaget ska även visa 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).

¹ www.internetmedicin.se

² Echinoderm microtubule-associated protein-like 4

³ Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21

⁴ www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforlungcancervard/centralarekommendationer/palliativbehandlingochomvardnad

1.2.1 Indikation

Lorviqua som monoterapi är avsett 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.

1.2.2 Verkningsmekanism

Lorlatinib är en selektiv hämmare av ALK och c-ros-onkogen 1 (ROS1) tyrosinkinaser.

I icke-kliniska studier var lorlatinib en hämmare av katalytiska aktiviteter hos icke-muterat ALK och kliniskt relevanta ALK-muterade kinaser. Lorlatinib har visat markant antitumöraktivitet hos möss med tumörxenograft som uttryckte fusion mellan EML4 och ALK-variant 1 (v1), samt med ALK-mutationer L1196M, G1269A, G1202R och I1171T. Två av dessa ALK-mutationer, G1202R och I1171T, har konstaterats ge resistens mot övriga ALK-hämmare.

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

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 100 mg lorlatinib peroralt en gång dagligen. Doseringsavbrott eller dosminskning kan krävas beroende på individuell säkerhet och tolerabilitet. Dosminskningar för lorlatinib sammanfattas nedan:

- 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 peroralt en gång dagligen.

Behandling med lorlatinib rekommenderas pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen utan oacceptabel toxicitet.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) publicerade ett vårdprogram för lungcancer i augusti 2018⁵.

Enligt gällande nationellt vårdprogram för lungcancer ska patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC i första hand erbjudas behandling med en ALK-hämmare. Det finns fyra godkända ALK-hämmare på den svenska marknaden som är avsedda för behandling vid ALK-positiv avancerad NSCLC. Xalkori (krizotinib) som tillhör första generationens ALK-hämmare är godkänd både i första linjen liksom vid tidigare behandlad sjukdom. Zykadia (ceritinib) och Alecensa (alektinib) räknas som andra generationens ALK-hämmare, och är godkända både i första linjen och i andra linjen hos patienter som tidigare behandlats med Xalkori. Alunbrig (brigatinib) var inte godkänt i EU vid tidpunkten för färdigställande av gällande vårdprogram,

⁵ Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21

men är numera godkänt för behandling av patienter med ALK-positiv NSCLC som tidigare behandlats med Xalkori. Samtliga av de befintliga ALK-hämmarna ingår i läkemedelsförmånerna.

Gällande första linjens behandling nämner vårdprogrammet att Alecensa har visat tydliga behandlingsfördelar jämfört med Xalkori i en direkt jämförande studie (ALEX) hos tidigare obehandlade patienter med ALK-rearrangemang⁶. Dock rangordnas inte användningen av ALK-hämmarna i första linjen specifikt i vårdprogrammet.

Gällande andra linjens behandling beskrivs i vårdprogrammet att behandling med ALK-hämmarna förr eller senare leder till behandlingsresistens. Resistensmekanismerna är komplexa och innefattar ett antal nya mutationer i ALK-genen. Hos patienter med tumörprogression under behandling med Xalkori bör man överväga behandlingsskifte till Alecensa eller Zykadia. Hos patienter med behandlingssvikt på Alecensa eller Zykadia är behandlingsvalet inte lika givet, men här kan övergång till konventionell cytostatikabehandling vara ett alternativ, enligt vårdprogrammet. Vidare beskrivs att det idag inte finns någon standardregim för första linjens cytostatikabehandling av avancerad NSCLC. I första hand används platinumbaserade kombinationsbehandlingar med cisplatin samt något av preparaten vinorelbin, docetaxel, paklitaxel, gemcitabin eller pemetrexed.

Vårdprogrammet tar även upp Alunbrig och Lorviqua som möjliga behandlingsalternativ vid resistens på tidigare behandling med ALK-hämmare, trots att dessa läkemedel inte var godkända vid färdigställandet av vårdprogrammet. I vårdprogrammet nämns att dessa preparat har något olika profil vad gäller aktivitet vid olika resistensmutationer i ALK, och att det inom en snar framtid kan bli nödvändigt med rebiopsi för sekvensering av ALK hos patienter med tumörprogression under behandling med tidigare ALK-hämmare.

Enligt de europeiska behandlingsriktlinjerna från ESMO⁷ (uppdaterade i september 2018) rekommenderas att patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC ska behandlas med en ALK-hämmare. Hos patienter med hjärnmetastaser (CNS engagemang) rekommenderas Alecensa eller Zykadia som första linjens behandling. I behandlingsriktlinjerna nämns att Zykadia är ett bättre behandlingsalternativ än cytostatika i första linjen och troligtvis även bättre än Xalkori, medan det är klarlagt att Alecensa är ett bättre behandlingsalternativ än både cytostatika och Xalkori i första linjen. Vid progression på Xalkori med samtidigt CNS engagemang rekommenderas behandling med en andra generationens ALK-hämmare, Alecensa eller Zykadia.

I de europeiska behandlingsriktlinjerna beskrivs att Alunbrig och Lorviqua täcker ett bredare spektrum av ALK-mutationer och att sekventiell terapi med dessa läkemedel är att föredra vid resistens på Xalkori och/eller andra generationens ALK-hämmare. Hos patienter som progresserat efter en andra generationens ALK-hämmare rekommenderas Alunbrig eller Lorviqua, om tillgängliga.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Baserat på gällande riktlinjer anser företaget att platinumbaserad kemoterapi är det relevanta behandlingsalternativet till Lorviqua. Företaget beskriver att cisplatin alternativt carboplatin i kombination med pemetrexed har visats vara den mest effektiva cytostatikaregimen. Docetaxel kan vara ett alternativ till pemetrexed men är samtidigt mer toxiskt.

⁶ Peters S et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838

⁷ Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Last update September 2018.

Enligt företaget väljs numer ofta Alecensa som första ALK-hämmare sedan en direkt jämförande studie visat överlägsen effekt av Alecensa jämfört med Xalkori hos tidigare obehandlade patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC⁸. Det medför att den potentiella användningen av övriga ALK-hämmare efter Alecensa ligger utanför de godkända indikationerna för dessa läkemedel, då samtliga innefattar behandling efter Xalkori.

Enligt företaget är övriga ALK-hämmare verkningslösa mot de resistensmutationer som uppstår efter behandling med Alecensa, framförallt G1202R.

TLV:s diskussion

Enligt gällande svenska behandlingsriktlinjer rekommenderas främst konventionell cytostatikabehandling efter svikt på andra generationens ALK-hämmare. Både de svenska och europeiska riktlinjerna nämner dock även Alunbrig (brigatinib) som ett möjligt alternativ i denna situation. Godkännandet av Alunbrig baseras främst på en enarmad fas-II studie (ALTA)⁹ som studerat effekten av Alunbrig vid progression efter tidigare behandling med Xalkori samt kemoterapi. Effekten av Alunbrig efter progression på en andra generationens ALK-hämmare har endast studerats i en retrospektiv studie med 22 patienter, i vilken Alunbrig uppvisade en begränsad effekt vid svikt på Alecensa¹⁰. Enligt en klinik som TLV varit i kontakt med gällande behandlingspraxis för lungcancer har Alunbrig börjat dyka upp som ett tänkbart behandlingsalternativ vid svikt på andra generationens ALK-hämmare. Enligt kliniken ligger dock användningen av Alunbrig ännu en bit bort från vanlig klinisk praxis eftersom man fortfarande förhåller sig avvaktande kring om detta läkemedel skiljer sig mycket från tidigare ALK-hämmare och har mer att erbjuda.

Den klinik som TLV varit i kontakt med bekräftar att förskrivningen av Alecensa som första linjens ALK-hämmare fortsatt ökar på bekostnad av användningen av Xalkori. Detta framgår även av senaste försäljningsstatistik för samtliga ALK-hämmare.

Med anledning av ovan delar TLV företagens bedömning att platinumbaserad kemoterapi är det huvudsakliga behandlingsalternativet till Lorviqua.

TLV:s bedömning: I enlighet med företaget bedömer TLV att platinumbaserad kemoterapi är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Lorviqua. Den ALK-hämmare som eventuellt skulle kunna tänkas vara ett alternativ, Alunbrig, har inte utvärderats hos den aktuella patientgruppen i någon kontrollerad studie. Alunbrig används för närvarande endast i begränsad omfattning i klinisk praxis i Sverige.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

I följande avsnitt där klinisk effekt och säkerhet beskrivs anges endast läkemedlens substansnamn.

⁸ Peters S et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-838

⁹ Kim D-W et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2490-2498

¹⁰ Jessica J. Lin, Viola W. Zhu, Adam J. Schoenfeld, Beow Y. Yeap, Ashish Saxena, Lorin A. Ferris, et al. Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC. *IASLC* October 2018.

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av lorlatinib vid ALK-positiv NSCLC har utvärderats i den enarmade multicenter fas 1/2-studien B746001¹¹⁻¹², vilken ligger till grund för det europeiska marknadsgodkännandet.

Metod

Studien inkluderade totalt 227 patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC. Patienterna delades in i sex patientkohorter enligt nedan. Endast kohort 3B, 4 och 5 (totalt 139 patienter) motsvarar patienter som innefattas av den godkända indikationen, dvs patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med minst en andra generationens ALK TKI.

- Kohort 1 (n = 30): gavs lorlatinib som första linjens behandling
- Kohort 2 (n = 27): tidigare behandlade med enbart krizotinib (utan kemoterapi)
- Kohort 3A (n = 32): tidigare behandlade med krizotinib samt kemoterapi
- Kohort 3B (n = 28): tidigare behandlade med en andra generationens ALK-hämmare (ceritinib eller alektinib) med/utan kemoterapi
- Kohort 4 (n = 65): tidigare behandlade med två ALK-hämmare med/utan kemoterapi
- Kohort 5 (n = 46): tidigare behandlade med tre ALK-hämmare med/utan kemoterapi

Patienterna fick lorlatinib peroralt vid den rekommenderade dosen 100 mg en gång dagligen, kontinuerligt, i enlighet med nu godkänd SPC. Behandling gavs fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, återkallat samtycke till studiedeltagande eller död. Patienterna tilläts fortsatta behandling med lorlatinib även efter bekräftad tumörprogression om det var kliniskt motiverat.

Patientdemografin för de 139 patienterna med ALK-positiv avancerad NSCLC efter behandling med minst en andra generationens ALK TKI (kohort 3B, samt kohort 4-5), var 56 procent kvinnor, 48 procent kaukasier, 38 procent asiater. Medianåldern var 53 år (intervall: 29-83 år) och 16 procent av patienterna var ≥ 65 år. ECOG-status (Eastern Cooperative Oncology Group) vid baslinjen var 0 eller 1 hos 96 procent av patienterna. 67 procent av patienterna hade hjärnmetastaser. Av de 139 patienterna hade 20 procent tidigare behandlats med en ALK TKI, undantaget krizotinib, 48 procent hade fått 2 ALK TKI och 33 procent hade fått 3 eller fler ALK TKI.

Baslinjekarakteristika presenteras i tabell 1.

¹¹ Shaw A T et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1590-1599

¹² Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667

Tabell 1. Baslinjekarakteristika i studien¹³

	Treatment naive (EXP1; n=30)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A; n=59)	Previous non-crizotinib ALK TKI with or without chemotherapy (EXP3B; n=28)	≥2 previous ALK TKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5; n=111)	Pooled activity group (EXP2-5; n=198)	ROS1-positive patients (EXP6; n=47)	Pooled safety group (EXP1-6; n=275)
Age, years							
Median (IQR)	59-0 (48-0-68-0)	54-0 (46-0-66-0)	54-0 (46-5-64-0)	51-0 (43-0-59-0)	53-0 (44-0-62-0)	54-0 (44-0-61-0)	54-0 (45-0-62-0)
Mean (SD)	57-4 (12-1)	54-9 (12-5)	55-0 (11-6)	51-9 (11-5)	53-2 (11-9)	52-8 (12-9)	53-6 (12-1)
Range	27-75	30-85	33-77	29-83	29-85	19-77	19-85
Sex							
Female	13 (43%)	39 (66%)	16 (57%)	62 (56%)	117 (59%)	27 (57%)	157 (57%)
Male	17 (57%)	20 (34%)	12 (43%)	49 (44%)	81 (41%)	20 (43%)	118 (43%)
Race							
White	10 (33%)	31 (53%)	7 (25%)	59 (53%)	97 (49%)	25 (53%)	132 (48%)
Black	1 (3%)	0	1 (4%)	0	1 (1%)	1 (2%)	3 (1%)
Asian	17 (57%)	17 (29%)	16 (57%)	37 (33%)	70 (35%)	16 (34%)	103 (37%)
Other	1 (3%)	2 (3%)	1 (4%)	5 (5%)	8 (4%)	3 (6%)	12 (4%)
Unspecified†	1 (3%)	9 (15%)	3 (11%)	10 (9%)	22 (11%)	2 (4%)	25 (9%)
ECOG performance status							
0	13 (43%)	28 (47%)	15 (54%)	46 (41%)	89 (45%)	17 (36%)	119 (43%)
1	16 (53%)	30 (51%)	13 (46%)	59 (53%)	102 (52%)	28 (60%)	146 (53%)
2	1 (3%)	1 (2%)	0	6 (5%)	7 (4%)	2 (4%)	10 (4%)
Brain metastases present at baseline‡							
Number of brain metastases at baseline‡							
1-3	4 (50%)	13 (35%)	4 (31%)	34 (41%)	51 (38%)	10 (40%)	65 (39%)
4-6	2 (25%)	12 (32%)	6 (46%)	25 (30%)	43 (32%)	11 (44%)	56 (34%)
7-9	2 (25%)	7 (19%)	3 (23%)	14 (17%)	24 (18%)	2 (8%)	28 (17%)
≥10	0	5 (14%)	0	10 (12%)	15 (11%)	2 (8%)	17 (10%)
Median	3 (1-6)	5 (3-7)	6 (3-6)	4 (2-7)	5 (2-7)	4 (2-5)	5 (2-7)
Previous radiotherapy	6 (20%)	30 (51%)	12 (43%)	83 (75%)	125 (63%)	23 (49%)	154 (56%)
Previous brain-directed radiotherapy	2 (7%)	19 (32%)	8 (29%)	59 (53%)	86 (43%)	15 (32%)	103 (37%)
Number of previous chemotherapy regimens							
0	29 (97%)	24 (41%)	15 (54%)	26 (23%)	65 (33%)	11 (23%)	105 (38%)
1	1 (3%)§	30 (51%)	10 (36%)	43 (39%)	83 (42%)	12 (26%)	96 (35%)§
2	0	2 (3%)	2 (7%)	26 (23%)	30 (15%)	13 (28%)	43 (16%)
3	0	3 (5%)	1 (4%)	8 (7%)	12 (6%)	10 (21%)	22 (8%)
≥4	0	0	0	8 (7%)	8 (4%)	1 (2%)	9 (3%)
Number of previous ALK or ROS1 TKI regimens							
0	30 (100%)	0	0	0	0	13 (28%)	43 (16%)
1	0	59 (100%)	28 (100%)	0	87 (44%)	30 (64%)	117 (43%)
2	0	0	0	65 (59%)	65 (33%)	2 (4%)	67 (24%)
3	0	0	0	42 (38%)	42 (21%)	2 (4%)	44 (16%)
≥4	0	0	0	4 (4%)	4 (2%)	0	4 (1%)

Data are n (%) unless indicated otherwise. ALK=anaplastic lymphoma kinase. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. EXP=expansion cohort. ROS1=c-ros oncogene 1. TKI=tyrosine kinase inhibitor. *Lines of therapy; if the same TKI was given twice, it was counted as two previous lines of treatment. †In France, information about race was not allowed to be collected per local regulations. ‡By independent central review; includes measurable and non-measurable CNS lesions at baseline. §One patient in EXP1 received previous adjuvant chemotherapy but no previous treatment for metastatic disease.

Table 1: Baseline characteristics and patient demographics (safety analysis set)

¹³ Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667

Effektmått

Primärt effektmått i studien var objektiv tumörrespons (ORR) definierat som komplett eller partiell respons, samt intrakraniell (IC)-ORR, bedömt av oberoende granskare (ICR) i enlighet med modifierad response evaluation criteria in solid tumours (modifierad RECIST version 1.1).

Sekundära effektmått var responsens varaktighet (DOR) definierat som tid från första dokumenterade respons fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, IC-DOR, tid till tumörrespons (TTR) definierat som tid från första dos till första dokumenterade ORR, progressionsfri överlevnad (PFS) definierat som tid från första dos fram till sjukdomsprogression eller död oavsett orsak, och total överlevnad (OS) definierat som tid från första dos fram till död oavsett orsak.

Uppföljningstid

Den första interimanalysen baseras på data cut-off i mars 2017 och har redovisats av Solomon et al, 2018¹⁴. En senare analys har genomförts baserat på data cut-off i februari 2018, vilken ligger till grund för EMA:s utvärdering av läkemedlet¹⁵.

Median uppföljningstid för OS i EMA:s utvärdering var ca 20 månader för kohorterna 3B-5.

Resultat

ORR och IC-ORR

Resultat för de primära effektmåtten ORR och IC-ORR för kohort 3B, 4 och 5 framgår av tabell 2 respektive tabell 3.

Tabell 2. ORR för patientkohort 3B, 4 och 5 bedömt av oberoende granskare (ICR)¹⁶

Data cutoff:	EXP-3B	EXP-4	EXP-5	EXP-4:EXP-5	EXP-3B:EXP-5
02 Feb 2018	(N=28)	(N=65)	(N=46)	(N=111)	(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)

a. Using exact method based on binomial distribution.

Tabell 3. IC-ORR för patientkohort 3B, 4 och 5 bedömt av oberoende granskare (ICR)

Data cutoff:	EXP-3B	EXP-4	EXP-5	EXP-4:EXP-5	EXP-3B:EXP-5
02 Feb 2018	(N=9)	(N=24)	(N=24)	(N=48)	(N=57)
ORR (CR + PR) n (%)	6 (66.7)	14 (58.3)	11 (45.8)	25 (52.1)	31 (54.4)
95% exact CI ^a	(29.9, 92.5)	(36.6, 77.9)	(25.6, 67.2)	(37.2, 66.7)	(40.7, 67.6)
Best Overall Response n (%)					
CR	2 (22.2)	6 (25.0)	4 (16.7)	10 (20.8)	12 (21.1)
PR	4 (44.4)	8 (33.3)	7 (29.2)	15 (31.3)	19 (33.3)
Stable/no response	0	8 (33.3)	9 (37.5)	17 (35.4)	17 (29.8)
Objective progression	2 (22.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (8.3)	6 (10.5)
Indeterminate	1 (11.1)	0	2 (8.3)	2 (4.2)	3 (5.3)

a. Using exact method based on binomial distribution.

¹⁴ Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667

¹⁵ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

¹⁶ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

Sekundära effektmått

TTR

Resultat för TTR för kohort 3B, 4 och 5 framgår av tabell 4.

Tabell 4. Time to tumour response (TTR) för patientkohort 3B, 4 och 5

Data cutoff: 02 Feb 2018	EXP-3B	EXP-4	EXP-5	EXP-4:EXP-5	EXP-3B:EXP-5
Overall Response, N	12	27	17	44	56
Median TTR, months (range)	1.4 (1.2-16.6)	2.6 (1.2-16.4)	1.4 (1.2-9.3)	1.4 (1.2-16.4)	1.4 (1.2-16.6)
IC response, ^a N	6	14	11	25	31
Median IC TTR ^a , months (range)	1.4 (1.2-3.0)	1.5 (1.2-16.2)	1.4 (1.2-10.6)	1.4 (1.2-16.2)	1.4 (1.2-16.2)

a. In patients with at least 1 measurable CNS lesion.

DOR och IC-DOR

Resultat för DOR och IC-DOR i kohort 3B, 4 och 5 framgår av tabell 5 respektive tabell 6.

Tabell 5. DOR för patientkohort 3B, 4 och 5 bedömt av oberoende granskare (ICR)¹⁷

Data cutoff: 15 Mar 2017	EXP-3B (N=27)	EXP-4 (N=65)	EXP-5 (N=46)	EXP-4:EXP-5 (N=111)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	9	27	16	43
Median DOR (in months)	NR	6.9	NR	NR
95% CI ^a	(4.1, NR)	(5.2, NR)	(4.2, NR)	(5.5, NR)

a. Using Brookmeyer Crowley method.
NR: not reached (ej uppnått)

Tabell 6. IC-DOR för patientkohort 3B, 4 och 5 bedömt av oberoende granskare (ICR)¹⁸

Data cutoff: 02 Feb 2018	EXP-3B (N=9)	EXP-4 (N=24)	EXP-5 (N=24)	EXP-4:EXP-5 (N=48)
Patients with confirmed objective response (CR or PR), n	6	14	11	25
Median DOR (in months)	NR	11.1	12.4	12.4
95% CI ^a	(4.1, NR)	(5.8, NR)	(5.6, NR)	(6.0, NR)

a. Using Brookmeyer Crowley method.

PFS

Resultat för PFS för patientkohort 3B, 4 och 5 framgår av tabell 7.

¹⁷ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

¹⁸ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

Tabell 7. PFS för kohort 3B, 4 och 5¹⁹

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)

a. Based on the Brookmeyer Crowley Method.

b. Data (15 March 2017 data cutoff) were not provided before.

c. Estimated from the Kaplan-Meier curve.

d. Calculated using the normal approximation to the log transformed cumulative hazard rate.

OS

Resultaten för OS var fortfarande omogna vid den senaste uppföljningen. Vid data cut-off levde fortfarande 50 procent av patienterna i patientkohort 3B, och i patientkohort 4-5 levde 42,3 procent. Resultat för OS för kohort 3B, samt kohort 4-5 framgår av tabell 8.

Tabell 8. Median-OS samt sannolikhet för överlevnad vid 12 och 18 månader²⁰.

	EXP-3B (n=28)	EXP 4-5 (n=111)
Median OS (95% KI)	21,1 (12,3-NR)	19,2 (15,4-NR)
Överlevnads sannolikhet vid 12 mån % (95% KI)	69,8 (48,5-83,6)	67,3 (57,6-75,4)
Överlevnads sannolikhet vid 18 mån % (95% KI)	61,6 40,2-77,2	54,2 44,0-63,2

* Data från feb 2018

Biverkningar

Dosminskning på grund av biverkningar förekom hos 23,4 procent av patienterna som fick lorlatinib. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var ödem och perifer neuropati. Permanent utsättning av behandlingen på grund av biverkningar förekom hos 3,1 procent av patienterna som fick lorlatinib. Den vanligaste biverkningen som ledde till permanent utsättning var kognitiva effekter.

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 7 procent av patienterna. De flesta rapporterade biverkningarna var av grad 1 eller 2²¹. De biverkningar som oftast rapporterades var förhöjda nivåer av blodfetterna kolesterol (84,4 procent) samt triglycerider (67,1 procent), ödem (54,6 procent), perifer neuropati (47,8 procent), kognitiva effekter (28,8 procent), trötthet (28,1 procent), viktökning (26,4 procent) och effekter på sinnesstämning (22,7 procent).

Säkerhetsprofilen för Lorlatinib bedöms av EMA som acceptabel/hanterbar och i nivå med vad som kan förväntas av en ALK-hämmare.

¹⁹ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

²⁰ CHMP assessment report. Lorviqua. 28 Februari 2019

²¹ 5-grådig skala där 1 innebär mild biverkning och 5 innebär biverkningsrelaterad död. Grad 3 innebär svår biverkning som dock inte är livshotande och inte kräver omedelbar sjukhusinläggning. Grad 4 innebär potentiellt livshotande händelser som kräver omedelbar åtgärd.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då studien B7461001 är enarmad har företaget utvärderat den relativa effekten av lorlatinib jämfört med kemoterapi med hjälp av kovariatjusterade naiva indirekta jämförelser mellan B7461001-studien och historiska data för kemoterapi. Den statistiska metoden Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC)²² har använts för att justera för skillnader i bakgrundskaraktäristika mellan B7461001-studien och övriga studier. Följande prognostiskt relevanta bakgrundsfaktorer har justerats i B7461001-studien utifrån övriga studier: ECOG (1, 2 eller 0), etnicitet (andel asiater), kön, samt förekomst av CNS metastaser (ja eller nej). Ålder och andel patienter med adenocarcinom var relativt välbalanserat mellan studierna och justerades därför inte.

Relativ effekt avseende PFS mellan lorlatinib och kemoterapi

Det finns enligt företaget inga kliniska studier där effekten av kemoterapi har utvärderats för den aktuella patientgruppen motsvarande kohort 3B-5 (patienter vars sjukdom progredierat efter behandling med en andra generationens ALK-hämmare med eller utan tidigare behandling med krizotinib samt ±kemoterapi). För att skatta den relativa effekten avseende PFS för lorlatinib jämfört med kemoterapi har företaget hämtat PFS-data för kemoterapiarmen från fas III-studierna ALUR (alektinib jämfört med kemoterapi efter tidigare behandling med krizotinib samt kemoterapi, se tabell 11 och 12)²³ och ASCEND-5 (ceritinib jämfört med kemoterapi efter tidigare behandling med krizotinib samt kemoterapi, se tabell 11 och 12)²⁴. Behandlingen i kemoterapi-armarna i dessa studier bestod av pemetrexed (26 procent respektive 35 procent) eller docetaxel. Data från studierna ALUR och ASCEND har kombinerats för att skapa en gemensam jämförelsearm till lorlatinib.

Företaget anser att det är mest relevant att använda kohorterna 2-3A från B7461001-studien för jämförelsen mot kemoterapi. Detta beror enligt företaget på att patienterna i kohorterna 2-3A, liksom patienterna i studierna ALUR och ASCEND-5, erhållit tidigare behandling med krizotinib som enda ALK-hämmare. Som en känslighetsanalys inkluderar företaget även en analys som innefattar kohort 3B-5. Företaget framhåller att den senare analysen bör betraktas som konservativ, då ca 80 procent av patienterna i kohort 3B-5 erhållit minst två tidigare behandlingar med ALK-hämmare (och därmed kan antas vara sjukare), jämfört med patienterna i studierna ASCEND-5 och ALUR vilka tidigare endast behandlats med krizotinib som enda ALK-hämmare.

Relativ effekt avseende OS mellan Lorviqua och kemoterapi

Då det saknas tillgänglig Kaplan-Meier data för OS från studierna ALUR och ASCEND-5 har företaget inte kunnat utföra MAIC-analyser baserat på dessa studier. I de båda studierna ALUR och ASCEND-5 var andelen cross-over från alectinib- respektive från ceritinib-armen till kemoterapi-armen ca 70 procent, varför OS data hur som helst inte är representativ för behandling med kemoterapi vid progression efter behandling med ALK-hämmare. För att skatta den relativa effekten avseende OS för lorlatinib jämfört med kemoterapi har företaget istället hämtat OS-data för kemoterapiarmen från en retrospektiv studie av Ou et al, 2014²⁵. I studien, som innefattade totalt 194 patienter med NSCLC, undersöktes den kliniska nyttan av fortsatt behandling (>3 veckor) med ALK-hämmaren krizotinib (n=120) efter initial sjukdomsprogression jämfört med annan efterföljande systemisk behandling (n=37). Företaget anser att OS-data för de patienter som i studien av Ou et al, 2014 behandlades med efterföljande kemoterapi kan tänkas vara ungefärligen representativ för utfallet av kemoterapi i den

²² MAIC- metoden innebär en typ av propensity score viktning för att jämna ut bakgrundskaraktäristika mellan studier.

²³ Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(6):1409-16.

²⁴ Shaw AT, Kim TM, Crinò 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.

²⁵ Ou, S. H., Jänne, P. A., Bartlett, C. H., Tang, Y., Kim, D. W., Otterson, G. A., et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology*, 2014; 25(2):415-422.

aktuella patientgruppen i denna ansökan. Företaget har därför tillämpat en MAIC-analys med avseende på OS för jämförelsen mellan lorlatinib (kohort 2-3A respektive 3B-5) och kontrollarmen i denna studie.

Företaget har också inkluderat MAIC-analyser för jämförelser av OS och PFS mellan lorlatinib (B7461001-studien) och övriga andra/senare generationens ALK-hämmare: alektinib, ceritinib och brigatinib baserat på identifierade relevanta studier för dessa läkemedel.

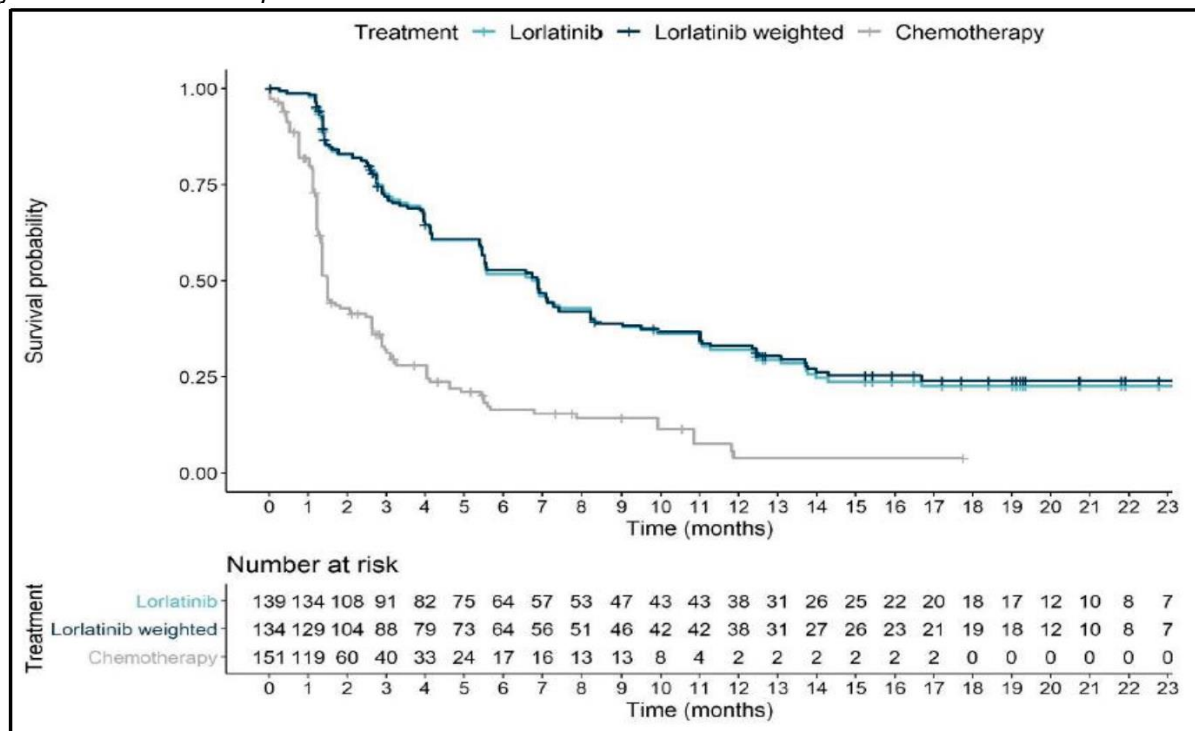
Resultat

Relativ effekt avseende PFS för lorlatinib jämfört med kemoterapi

MAIC-analysen avseende PFS för lorlatinib (kohort 2-3A i B7461001-studien) jämfört med kemoterapi i studierna ALUR och ASCEND-5 resulterar i en HR på 0,20 (95% KI: 0,14-0,29). När analysen istället grundas på kohort 3B-5 i B7461001-studien resulterar det i en hasardkvot (HR) på 0,35 (95% KI: 0,29-0,43).

Resultat för PFS efter justering av bakgrundskaraktäristika i B7461001-studien (kohort 3B-5) ses nedan i figur 1.

Figur 1. PFS före och efter justering av bakgrundskaraktäristika i lorlatinib-armen (patientkohort 3B-5), jämfört med kemoterapi.



Relativ effekt avseende OS för lorlatinib jämfört med kemoterapi

I avsaknad av OS-data för jämförelsearmen anser företaget att ett rimligt antagande är att HR för OS ligger på samma nivå som HR för PFS. I enlighet med tidigare resonemang anser företaget vidare att den hasardkvot för PFS som genereras vid jämförelsen mellan kohort 2-3A i B7461001-studien och kemoterapi (i studierna ALUR och ASCEND-5) är mest relevant. Således anser företaget att HR för OS kan skattas till 0,20 (95% KI: 0,14-0,29). Vid det (enligt företaget) mer konservativa antagandet att HR för PFS är 0,35 (95% KI: 0,29-0,43) skattas HR för OS följaktligen också till 0,35 (95% KI: 0,29-0,43). Företaget motiverar sitt antagande om HR (PFS)= HR (OS) med att Englands hälsovårdsmyndighet National Insti-

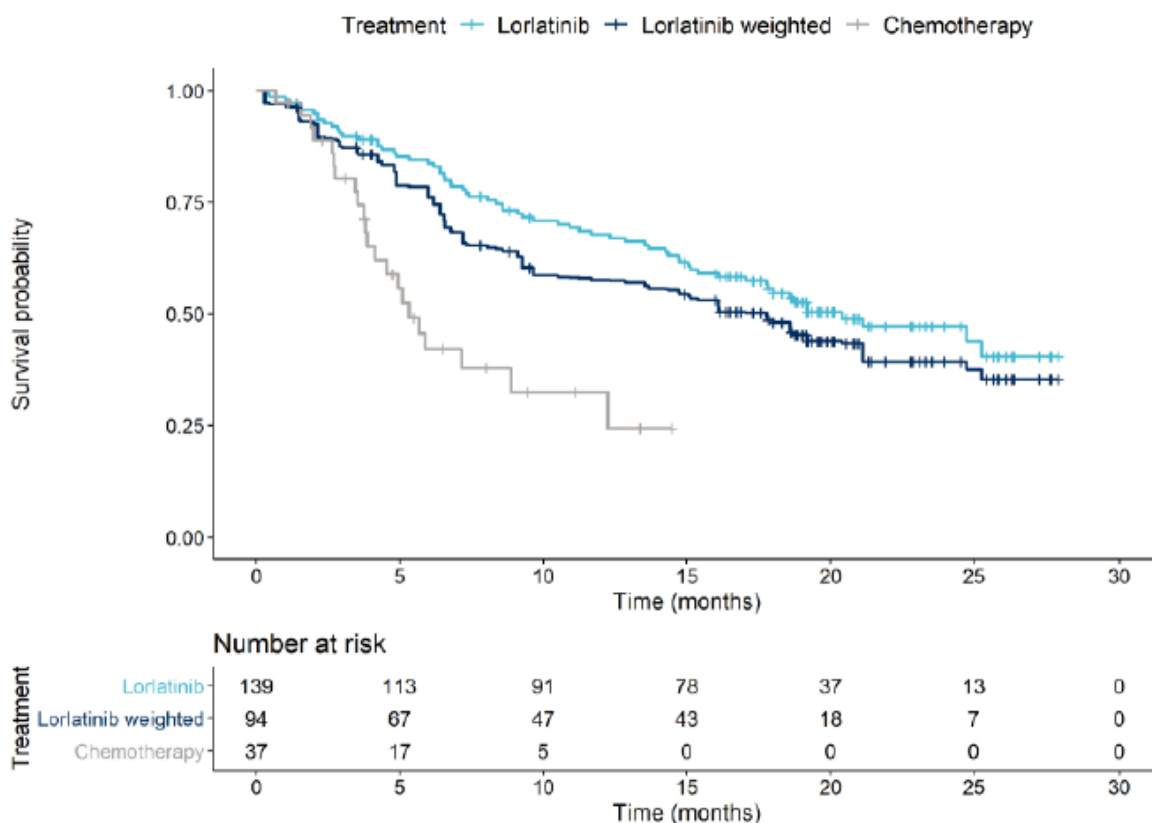
tute for Health and Care Excellence (NICE) valde att tillämpa detta antagande i sitt grundscenario i den hälsoekonomiska utvärderingen av krizotinib (jämfört med kemoterapi) vid tidigare behandlad NSCLC²⁶. I utvärderingen motiverar NICE förfarandet på följande vis: "The rationale for this scenario is that the effect estimate for PFS is not affected by crossover and generally (although not universally) hazard ratios for OS are normally not greater than for PFS".

Som ytterligare stöd för den antagna relativa OS-effekten mellan lorlatinib och kemoterapi hänvisar företaget till den retrospektiva studien av Ou et al, 2014²⁷. Studien visade att patienter som fortsatte behandlingen med krizotinib även efter progression hade en signifikant längre överlevnad från tiden för progression jämfört med de som fick annan systemisk behandling (16,4 vs 5,4 månader i median, HR 0,38 (95% KI: 0,22-0,66), p=0,0005). Resultatet i den retrospektiva studien påvisar enligt företaget att behandling med ALK-TKI ger en tydlig OS-vinst jämfört med kemoterapi.

Då en MAIC-analys tillämpas baserat på patientkohort 2-3A i B7461001-studien jämfört med kontrollarmen i studien av Ou et al, 2014 skattas HR för OS till 0.159 (0.052, 0.356). Då MAIC-analysen istället baseras på patientkohort 3b-5 i B7461001-studien skattas HR för OS till 0.425 (0.274, 0.601).

Resultat för OS efter justering av bakgrundskaraktäristika i B7461001-studien (kohort 3B-5) baserat på studien av Ou et al, 2014, ses nedan i figur 2.

Figur 2. OS före och efter justering av bakgrundskaraktäristika i lorlatinib-armen (patientkohort 3B-5), jämfört med kemoterapi (baserat på studien av Ou et al, 2014).



²⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422>. Accessed: 7 November 2017.

²⁷ Ou, S. H., Jänne, P. A., Bartlett, C. H., Tang, Y., Kim, D. W., Otterson, G. A., et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Annals of oncology*, 2014; 25(2):415-422.

Relativ effekt avseende OS och PFS för lorlatinib jämfört med övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare alectinib, ceritinib och brigatinib.

Resultaten från företagets MAIC-analyser presenteras i tabell 9 och 10 nedan.

Tabell 9. OS-resultat för jämförelsen mellan lorlatinib och övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare

Jämförelse mot	Analyserad kohort i B7461001-studien	Studier för jämförelse av OS	Hasardkvoter för OS efter justering
Alektinib	2-3A	Ou 2016	HR: 0,634 (95% CI: 0,189-1,228)
Ceritinib	2-3A	Crino 2016	HR: 0,392 (95% CI: 0,153-0,663)
Ceritinib	2-3A	Crino 2016, Bendalay 2017, Metro 2018	HR: 0,336 (95% CI: 0,084-0,596)
Brigatinib	2-3A	Kim 2017, Gettinger 2016 (pooled)	HR: 0,615 (95% CI: 0,27-1,013)

Tabell 10. PFS-resultat för jämförelsen mellan lorlatinib och övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare

Jämförelse mot	Analyserad kohort i B7461001-studien	Studier för jämförelse av PFS	Hasardkvoter för PFS efter justering
Alektinib	2-3A	Ou 2016, Novello 2017, Shaw 2016	HR: 0,655 (95% CI: 0,432-0,939)
Ceritinib	2-3A	Crino 2016, Shaw 2017, Kim 2016	HR: 0,506 (95% CI: 0,345-0,730)
Ceritinib	2-3A	Crino 2016, Shaw 2017, Kim 2016, Bendalay 2017, Metro 2018	HR: 0,518 (95% CI: 0,270-0,762)
Ceritinib	3B-4	Horinouchi 2017	HR: 0,403 (95% CI: 0,254-0,621)
Brigatinib	2-3A	Kim 2017, Gettinger 2016 (pooled)	HR: 1,153 (95% CI: 0,782-1,659)
Brigatinib	3B-5	Lin 2018	HR: 0,481 (95% CI: 0,35-0,637)

Naiv indirekt jämförelse mellan lorlatinib och övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare, alectinib, ceritinib och brigatinib, samt kemoterapi

Med syftet att få en överblick över effekten av lorlatinib jämfört med övriga ALK-hämmare (alektinib, ceritinib och brigatinib) samt kemoterapi har TLV sammanställt bakgrundskaraktäristika och resultat från B7471001-studien (kohort 2-3A) samt från studierna ASCEND-5, ALUR och ALTA (den pivotala studien för brigatinib), se tabell 11 och 12 nedan. Patientkohort 3A är enligt TLV mest relevant för denna jämförelse, då kohort 3A innefattar patienter som tidigare behandlats med krizotinib samt kemoterapi, vilket även var fallet i studierna med övriga ALK-hämmare. Vid jämförelser av effekten mellan olika ALK-hämmare är det viktigt att tidigare behandling med ALK-TKI inte skiljer sig mellan studierna. Det beror på att effekten av en andra/senare generationens ALK-hämmare till stor del beror på dess aktivitet mot de resistensmutationer som uppkommit till följd av tidigare behandling(ar) med ALK-TKI.

Tabell 11. Bakgrundskaraktistika för kohort 2-3A i B7471001-studien jämfört med patienter i motsvarande behandlingslinje i studier för övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare.

Studier	B7461001 Enarmad fas II	ASCEND-5		ALUR		ALTA Enarmad fas II
		Randomiserad fas III	Randomiserad fas III	Randomiserad fas III	Randomiserad fas III	
Bakgrundskaraktistika	Lorlatinib Kohort 2-3A (n=59)	Ceritinib (n=115)	Kemo (n=116)	Alektinib (n=72)	Kemo (n=35)	Brigatinib (n=112)
Ålder i median	54,0	54,0	54,0	55,5	59,0	50,5
Kvinnor (%)	66	59	55	43,1	51,4	55
Etnicitet (% asiater)	29,0	26	33	6,9	20,0	35
ECOG, n (%)						
0	47	-	-	40,3	31,4	30
1	51	-	-	51,4	54,3	63
2	2	-	-	8,3	14,3	6
WHO performance status (%)						
0	-	49	44	-	-	-
1	-	43	52	-	-	-
2	-	8	4	-	-	-
CNS metastaser vid baslinjen (%)	63	57	59	65,3	74,3	71
Tidigare erhållen kemoterapi, minst 1 linje (%)	59	99	100	100	100	74

-Ej rapporterat

Tabell 12. Resultat för kohort 2-3A i B7471001-studien jämfört med resultat i motsvarande behandlingslinje för övriga (andra eller senare generationens) ALK-hämmare.

Studier	B7461001 Enarmad fas II		ASCEND-5 Randomiserad fas III		ALUR Randomiserad fas III		ALTA Enarmad fas II
	Lorlatinib Kohort 2 (n=27)	Lorlatinib Kohort 3A (n=32)	Ceritinib (n=115)	Kemo (n=116)	Alektinib (n=72)	Kemo (n=35)	
Resultat							
ORR (CR+PR) %	74,1*	65,6*	39,1*	6,9*	37,5**	2,9**	50,9*
CR %	3,7	0	-	-	-	-	5,4
PR %	70,4	65,6	-	-	-	-	45,5
SD %	14,8	18,8	-	-	-	-	-
IC-ORR (CR+PR) %	58,8*	75,0*	35,0	5,0	54,2*	0*	50*
CR %	35,3	20,0	-	-	4,2	0	-
PR %	23,5	55,0	-	-	50,0	0	-
SD %	35,5	15,0	-	-	25,0	31,3	-
Median PFS	NR*	12,5 (6,9- NR)*	5,4 (4,1- NR)*	1,6 (1,4- 2,8)*	7,1 (6,3- 10,8)*	1,6 (1,3- 4,1)*	9,2 (95% CI: 7,4- 12,8)*
Median OS (omogna data i samtliga studier)	-	-	18,1 (13,4- 23,9)**	20,1 (11,9- 25,1)** 69% cross over	NR (NR- NR)	12,6 (9,7- NR) 70,6 % cross over	29,5 (95% CI: 18,2- NR)**

*Bedömt av ICR

**Bedömt av prövaren

-Ej rapporterat

Slutsatser i EMAs utvärdering av lorlatinib

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA konkluderar i sitt utredningsprotokoll att patientkohort 3B-5 på ett adekvat vis motsvarar de patienter som i klinisk praxis progredierat på en andra generationens ALK-hämmare. Effekten av lorlatinib hos denna patientkohort bedöms av EMA som kliniskt relevant, om än något svårbedömd då studien saknar jämförelsearm. EMA noterar särskilt det faktum att lorlatinib inducerade komplett respons som lovande, även om det endast var hos en liten andel patienter. Den stabiliserande effekten på hjärnmetastaser som sågs i studien bedöms av EMA som högst kliniskt relevant. EMA anser att en svaghet med studien är den mycket begränsade storleken på kohort 3B som bäst representerar den patientgrupp som i klinisk praxis kommer att behandlas med lorlatinib.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att Lorviqua är en överlägsen behandling jämfört med kemoterapi som är den huvudsakliga behandling som finns att tillgå idag för denna patientgrupp. Behandling med kemoterapi har i samtliga randomiserade studier endast visats ge en ytterst begränsad effekt vid progression efter behandling med ALK-TKI.

TLV:s bedömning av den relativa effekten avseende PFS för Lorviqua jämfört med kemoterapi

Indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med höga osäkerheter. TLV bedömer dock att resultatet från företagets MAIC-analys avseende den relativa effekten för PFS är rimligt, förutsatt att kohort 3B-5 används för analysen. Att använda kohort 2-3A för analysen (företagets grundantagande) bedömer TLV som ej relevant. Patienterna i kohort 2-3A omfattas inte av den godkända indikationen för Lorviqua och är således inte föremål för utredning inom ramen för den aktuella ansökan. Till skillnad från företaget ställer sig TLV dessutom tveksam till om analysen baserad på kohort 3B-5 bör betraktas som konservativ. TLV instämmer i att patienterna i Lorviqua-armen kan antas vara sjukare med avseende på att de erhållit fler linjer med ALK-hämmare jämfört med patienterna i den genererade kemoterapiarmen från studierna ALUR och ASCEND-5. Samtidigt noterar TLV att effekten av kemoterapi i jämförelsearmen möjligen kan vara underskattad, vilket i så fall påverkar den relativa effekten åt andra hållet. Följande faktorer skulle kunna tyda på att effekten av kemoterapi är underskattad i jämförelsearmen:

- Kemoterapiarmen i MAIC-analysen består av patienter som behandlats med docetaxel eller pemetrexed som monoterapi. I Sverige är det standard att behandla med en kraftfullare platinumbaserad (cisplatin) cytotatika-kombinationsbehandling vilket har bevisligen bättre effekt²⁸.
- Andelen patienter som i studierna ALUR och ASCEND-5 behandlats med pemetrexed var endast 26 respektive 35 procent. Övriga patienter i kemoterapiarmarna behandlades med docetaxel. Pemetrexed används enligt företaget i första hand i klinisk praxis i Sverige. I studien ASCEND-5 indikeras att pemetrexed kan ha en bättre effekt än docetaxel, då HR för PFS var 0,72 då ceritinib jämfördes mot gruppen som fick pemetrexed, jämfört med HR: 0,32 då jämförelsen skedde mot gruppen som fick docetaxel.
- I ASCEND-5 och ALUR-studierna hade 100 procent av patienterna tidigare behandlats med kemoterapi utöver Xalkori (hur många linjer framgår inte av studierna). I B7471001-studien (kohort 3B-5) hade en totalt sett lägre andel (ca 70 procent) tidigare behandlats med kemoterapi utöver ALK-TKI.

Det är enligt företaget inte känt hur effekten av kemoterapi eventuellt skiljer sig åt beroende på om patienterna tidigare behandlats med ALK-hämmaren Xalkori som enda ALK-TKI (likt i

²⁸ Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2018-08-21.

studierna ALUR och ASCEND-5), jämfört med om de tidigare behandlas med en andra generationens ALK-hämmare (Alecensa eller Zykadia) som enda ALK-TKI (likt kohort 3B).

Sammanfattningsvis bedömer TLV att resultatet för den relativa effekten avseende PFS för Lorviqua (kohort 3B-5) jämfört med kemoterapi är rimlig. TLV ser det till skillnad från företaget dock som tveksamt att analysen bör betraktas som konservativ. TLV noterar istället att det finns skillnader mellan de båda behandlingsarmarna i analysen gällande tidigare erhållen behandling som påverkar den relativa effekten både till fördel och till nackdel för Lorviqua jämfört med kemoterapi.

TLV:s bedömning av den relativa effekten avseende OS för Lorviqua jämfört med kemoterapi
Det råder brist på relevant data för att kunna skatta HR för OS mellan Lorviqua och kemoterapi. Företagets MAIC-analys för OS baserat på kohort 3B-5 i B7471001-studien och kemoterapiarmen i den retrospektiva studien av Ou et al 2014 ger en HR som ligger ungefär i linje med resultatet för HR för PFS (som genereras genom MAIC-analys för kohort 3B-5 mot studierna ALUR och ACSEND-5). Det bör nämnas att det innebär stora osäkerheter att använda en retrospektiv studie för att skatta relativ effekt då selektionsbias kan föreligga som påverkat resultaten. Företaget har dock använt data från den retrospektiva studien där hänsyn tagits till störfaktorer (confounders) mellan grupperna, samt även justerat för de skillnader i bakgrundskarakteristika som förelåg mellan den retrospektiva studien och B7471001-studien. TLV anser därför att resultatet av MAIC-analysen för OS är relevant. Ytterligare stöd för företagets antagandet om att HR för OS ligger på ungefär samma nivå som HR för PFS är att detta förhållande ses i resultaten från MAIC-analyserna för jämförelsen mellan Lorviqua och övriga ALK-hämmare (tabell 9 och 10). TLV anser att detta resonemang är rimligt.

TLV:s bedömning: Det råder ett stort behov av målstyrda behandlingar för patienter med ALK-positiv NSCLC som progredierat efter tidigare behandling med andra generationens ALK-hämmare.

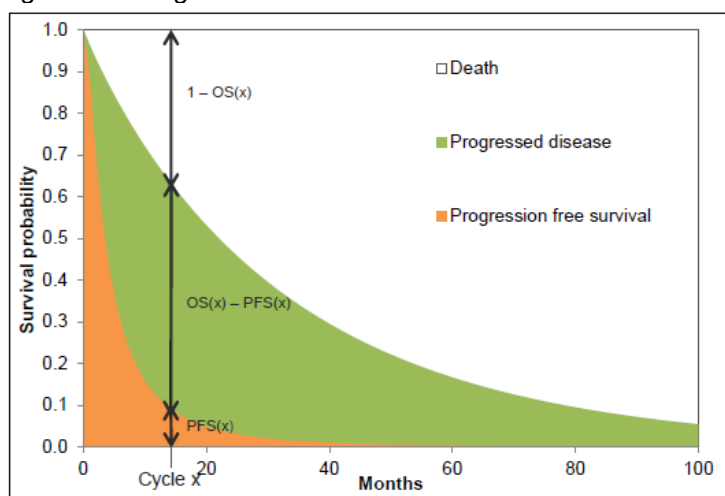
TLV bedömer att behandlingseffekten av Lorviqua är överlägsen den som ges av behandling med kemoterapi. Den relativa effekten mellan Lorviqua och kemoterapi avseende PFS som ges av företagets MAIC-analys för kohort 3B-5 bedöms som rimlig. TLV bedömer att skattningen av HR avseende OS för Lorviqua jämfört med kemoterapi är mycket osäker då det saknas tillförlitliga studier för jämförelsearmen. Utifrån föreliggande dokumentation finns visst belegg för företagets antagande om att HR för OS ligger ungefär i linje med HR för PFS.

2 Hälsoekonomi

För att kunna uppskatta om kostnaden är rimlig i förhållande till effekten vid behandling med Lorviqua för vuxna patienter med avancerad ALK-positiv NSCLC, som progredierat efter tidigare behandling med andra generationens ALK-hämmare, har företaget inkommit med en ”partitioned survival model”²⁹ där Lorviqua jämförs med platinumbaserad kemoterapi.

Företagets modell inkluderar tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (figur 3). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet. Vardera hälsotillstånd är associerat med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Modellens tidshorisont är 20 år, vilket motsvarar ett livstidsperspektiv för den här patientpopulationen. Kostnader och effekt diskonteras med 3 procent årligen.

Figur 3. Företagets modell



2.1 Effektmått

Företaget har inkommit med två subgruppsanalyser för att representera effekten av Lorviqua. Den första representerar effekten för patienter som tidigare behandlats med minst en senare generationens ALK-hämmare (kohort 3B-5). Den andra subgruppsanalysen representerar patienter som tidigare behandlats med Xalkori samt minst en senare generationens ALK-hämmare (kohort 4-5). För mer information om de olika kohorterna se stycke 1.4.1.

TLV:s bedömning: Då patientkohort 3B är den kohort som bäst motsvarar de patienter som kommer att behandlas med Lorviqua i klinisk praxis i Sverige, bör denna rimligtvis inkluderas i beräkningarna för Lorviquas effekt. Skillnaden i kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mellan de två subgrupperna (kohort 3B-5 respektive kohort 4-5) är marginell. Av den anledningen väljer TLV att endast presentera resultatet för subgruppen innehållande kohort 3B-5.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är PFS och OS. I den hälsoekonomiska modellen estimeras övergångar mellan hälsotillstånd inte explicit, istället beräknas proportioner av patienter inom varje hälsotillstånd baserat på överlevnadskurvorna för OS och PFS. Vid varje tidpunkt avläser modellen hur stor andel patienter som befinner sig i respektive hälsotillstånd.

²⁹ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt utan övergångssannolikheter

PFS- och OS-data för patienter behandlade med Lorviqua hämtas från den kliniska studien B7461001.

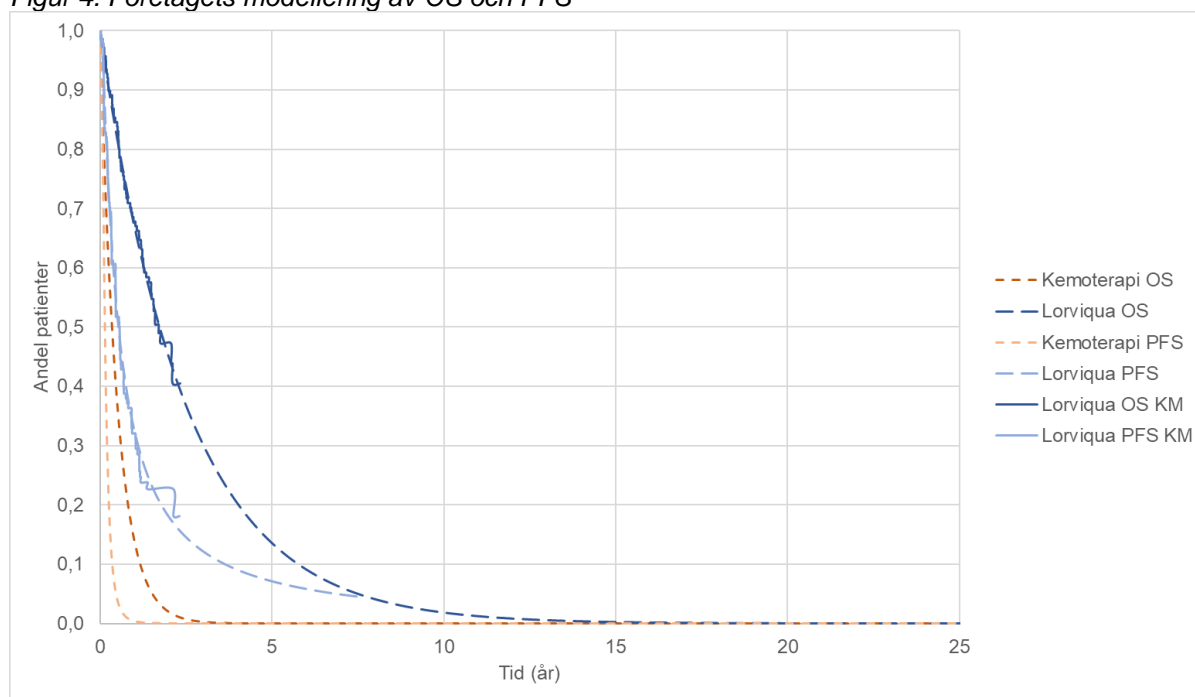
Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar³⁰ för att modellera PFS- och OS-kurvorna för patienter behandlade med Lorviqua. I val av extrapolering har företaget utvärderat olika parametriska funktioner genom att titta på både den visuella och statistiska passformen sett till hur pass väl de överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat. Företaget har även tittat på TLV:s tidigare beslut inom terapiområdet NSCLC för att validera den långsiktiga överlevnaden i modellen. För patienter behandlade med Lorviqua extrapoleras PFS med en generaliserad gamma-funktion och OS med en exponentiell funktion. När PFS-kurvan når OS-kurvan övergår den till samma lutning.

PFS- och OS-kurvorna i kemoterapiarmen modelleras utifrån Lorviqua-armen baserat på den HR som skattades med hjälp av företagens MAIC (se stycke 1.4.2). Företagens grundscenario baseras på att HR för PFS är 0,2, baserat på Lorviqua-kohorterna 2 och 3A. Företaget inkluderar även resultatet från en analys där HR för PFS är 0,35 baserat på kohorterna 3B, 4 och 5 i Lorviqua-studien.

Då det inte finns publicerade Kaplan-Meier-estimat för OS från de kliniska studierna ALUR och ASCEND-5 kunde företaget inte genomföra någon MAIC för OS baserad på dessa studier. Företaget har istället antagit att HR för OS är samma som HR för PFS. Företaget anser att detta är ett konservativt antagande då HR för OS är lägre än HR för PFS i företagens indirekta jämförelser mellan Lorviqua och övriga andra/senare generationens ALK-hämmare (Zykadia, Alecensa och Alunbrig). Företaget refererar även till NICE:s utvärdering av Xalkori³¹ där NICE antog att HR för OS är samma som för PFS, vid brist på information om HR för OS. För mer information om företagens antaganden kring HR för OS se stycke 1.4.2. samt TLV:s diskussion på sidan 15.

Företagets modellering av OS och PFS presenteras i figur 4.

Figur 4. Företagets modellering av OS och PFS



³⁰ Weibull, log-normal, log-logistic, exponential, generalized gamma, och Gompertz.

³¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2016. p.20-21. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422>. Accessed: 7 November 2017.

TLV:s diskussion

TLV noterar att det finns flera osäkerheter i företagets analys. Dessa grundar sig huvudsakligen i att det inte genomförts någon direkt jämförande studie mellan patienter behandlade med Lorviqua och patienter behandlade med kemoterapi.

Företagets antagande gällande extrapoleringsfunktion för PFS leder till det kliniskt omöjliga scenariot att PFS-kurvan för Lorviqua korsar OS-kurvan. Företaget har i sin analys justerat för detta genom att låta PFS-kurvan övergå till samma lutning som OS-kurvan då kurvorna möts. Endast de tre funktionerna exponentiell, Weibull och log-normalfunktion leder till kliniskt möjliga scenarion där PFS och OS-kurvorna inte korsar varann. TLV ser det som rimligt att använda en log-normalfunktion då denna har näst bäst passform enligt måtten AIC och BIC. I TLV:s känslighetsanalys redovisas resultaten för en exponentiell funktion och en Weibull-funktion. I enlighet med tidigare utredningar av Alecensa (dnr 93/2017) och Zykadia (dnr 2250/2015) väljer TLV att kapa tidshorisonten efter 10 år. Att kapa tidshorisonten har i det här fallet inte någon större påverkan på resultatet då i princip alla patienter estimeras ha avlidit vid den tidpunkten.

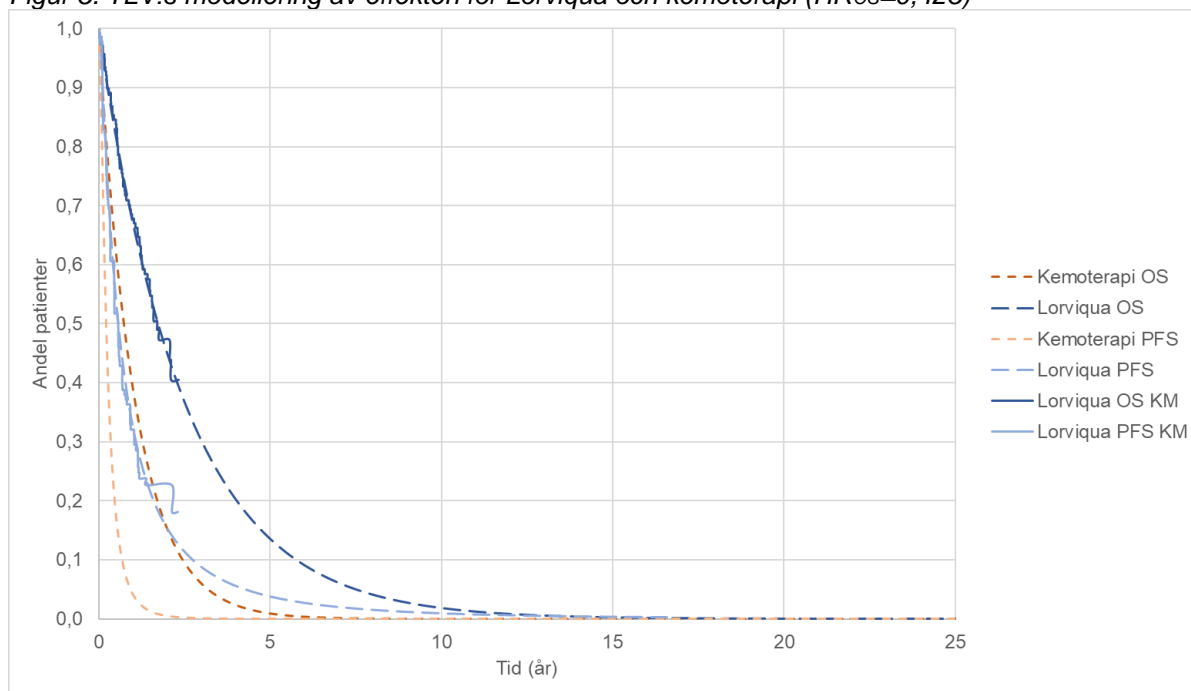
Den största osäkerheten i företagets analys är estimeringen av den relativa effekten mellan Lorviqua och kemoterapi. TLV har i stycke 1.4.2 presenterat företagets MAIC där den relativa effekten mellan de två behandlingarna har analyserats. TLV har gjort bedömningen att HR för PFS baserat på företagets MAIC-analys för kohort 3B-5 är rimlig ($HR_{PFS}=0,35$).

Företagets antagande om HR för OS är behäftat med mycket stor osäkerhet då det inte var möjligt att utföra en MAIC-analys baserat på studierna ALUR och ASCEND-5 (som användes för att skatta HR för PFS). Den knappa information som i dagsläget finns kring den relativa effekten för OS pekar på att HR för OS skulle kunna ligga ungefär i linje med HR för PFS (se TLV:s diskussion sidan 15). Den skattning av HR för OS ($=0,425$) som baseras på företagets MAIC-analys mellan Lorviqua i B7461001-studien och kemoterapi i den retrospektiva studien av Ou et al 2014 bedömer TLV som en rimlig utgångspunkt. Dock bedömer TLV att denna skattning av OS är osäker och att HR för OS även kan vara högre.

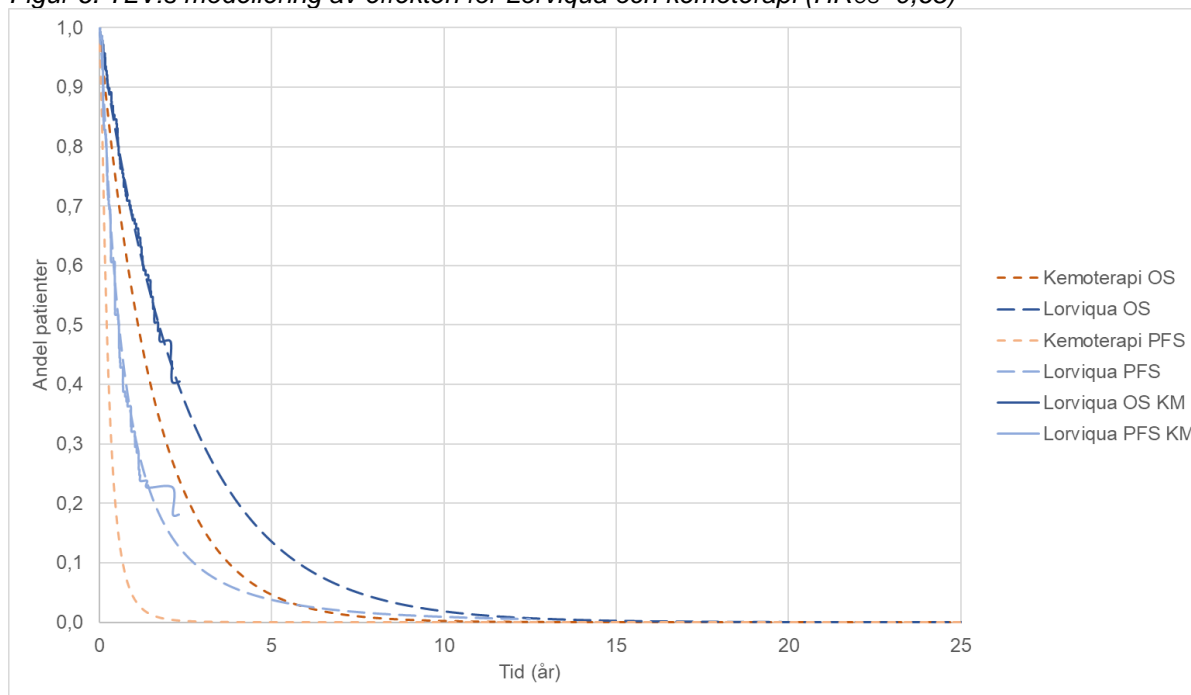
Som ett konservativt antagande har TLV inkluderat en analys där HR för OS är 0,65. Vid HR för OS på 0,65 sammanfaller överlevnaden efter progression för patienter behandlade med Lorviqua och patienter behandlade med kemoterapi. Givet att Lorviqua har uppvisat en överlägsen överlevnadsvinst jämfört med kemoterapi under studietiden, samt givet den snabba progressionstakten för patienter behandlade med kemoterapi, bör det ses som ett konservativt antagande att överlevnaden efter progression är samma i de båda armarna. Lorviqua har visats ge en stabiliserande effekt på CNS-metastaser, vilket också skulle kunna motivera en längre överlevnad även efter progression jämfört med kemoterapi. TLV bedömer således att det inte är sannolikt att HR för OS kommer att överstiga 0,65. Även med detta konservativa antagande ($HR_{OS}=0,65$) ligger kostnaden för användning av Lorviqua på en nivå som bedöms som rimlig i förhållande till effekten.

I figurerna 5 och 6 presenteras TLV:s extrapoleringar baserat på $HR(OS)=0,425$ och $HR(OS)=0,65$.

Figur 5. TLV:s modellering av effekten för Lorviqua och kemoterapi ($HR_{OS}=0,425$)



Figur 6. TLV:s modellering av effekten för Lorviqua och kemoterapi ($HR_{OS}=0,65$)



TLV:s bedömning:

TLV justerar företagets extrapoleringsfunktion för PFS för Lorviqua-armen till en log-normalfördelning då denna inte korsar OS-kurvan samt bedöms som rimlig i förhållande till de underliggande Kaplan-Meier estimaten.

TLV bedömer att det är relevant att använda HR för PFS=0,35 baserat på företagets MAIC-analys för kohort 3B-5. Det föreligger mycket stor osäkerhet kring företagets antaganden om HR för OS. Den knappa information som i dagsläget finns att tillgå kring den relativa effekten

för OS mellan Lorviqua och kemoterapi pekar på att HR för OS ligger ungefär i linje med HR för PFS. TLV bedömer dock att det inte går att utesluta att HR för OS även kan vara högre.

TLV presenterar två alternativa analyser där HR för OS är antingen 0,425 eller 0,65. En HR för OS på 0,425 baseras på en MAIC-analys där data från en retrospektiv studie används för kemoterapiarmen. TLV finner det inte sannolikt att HR för OS kommer att överstiga 0,65. Vid en HR för OS på 0,65 sammanfaller överlevnadsvinsten efter progression mellan patienter behandlade med Lorviqua och patienter behandlade med kemoterapi. Antagandet att HR är 0,65 kan därför troligtvis betraktas som konservativt.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den kliniska studien för Lorviqua rapporterade patienter sin upplevda hälsorelaterad livskvalitet med hjälp av två sjukdomsspecifika frågeformulär, EORTC QLQ C-30 och QLQ-LC13. Svaren från dessa formulär har sedan översatts till EQ-5D-3L med algoritm publicerad av Longworth et al³² och därefter konverterats till livskvalitetsvikter med hjälp av den hypotetiska brittiska värderingen Dolan et al, 1997³³.

För patienter i det progressionsfria hälsotillståndet som behandlats med kemoterapi har företaget hämtat livskvalitetsvikter från Zhou et al, 2015³⁴ där nyttovikter hämtats från Chouaid et al, 2013³⁵ och Nafess et al, 2008³⁶ och sedan justerats för att representera ALK-positiva patienter.

Då information om hälsorelaterad livskvalitet inte samlades in efter avslutad behandling i studien för Lorviqua har företaget hämtat livskvalitetsvikter från NICE:s utvärdering av Xalkori samt inkluderat alternativa livskvalitetsvikter från Zhou et al, 2015. Nyttovikterna efter avslutad behandling antas vara samma för patienter behandlade med Lorviqua och kemoterapi. Företaget framför att detta borde ses som ett konservativt antagande då patienter som behandlats med kemoterapi sannolikt borde ha en sämre livskvalitet efter progression och avslutad behandling än patienter som behandlats med en ALK-hämmare.

Tabell 13. Hälsorelaterad livskvalitet

Behandling	Nyttovikter
Livskvalitetsvikter för det progressionsfria hälsotillståndet (under behandling)	
Lorviqua	0.785 (0.005)
Kemoterapi	0.747 (0.075)
Livskvalitetsvikter efter progression (efter avslutad behandling) med Lorviqua eller kemoterapi	
Nyttovikt för patienter som progredierat efter Xalkori (samt tidigare kemoterapi) och därefter Zykadia eller kemoterapi, NICE:s ansökan TA296 and TA422	0.610
Zhou et al 2015 (nyttovikt för patienter som progredierat efter Xalkori samt flera tidigare linjer med kemoterapi)	0.460

³² Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014; 18(9):1-224.

³³ Dolan 1997. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care Vol 35 No 11.* Pp 1095-1108.

³⁴ Zhou Z, Zhang J, Morga A, et al. Cost-Effectiveness Of Ceritinib In The Treatment Of Previously Treated Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (Alk+) Non-Small Cell Lung Cancer In The United Kingdom. PCN146. ISPOR. Milan. 7-11 Nov 2015 2015.

³⁵ Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(8):997-1003.

³⁶ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008; 6:84.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är en styrka att nyttovikterna för patienter behandlade med Lorviqua i det progressionfria sjukdomsstadiet är hämtade från den kliniska studien B7461001 då detta innebär att de baseras på den relevanta patientpopulationen. TLV anser dock att det finns viss osäkerhet vad gäller de använda nyttovikterna då B7461001-studien är enarmad och därmed saknar en kontrollarm som nyttovikter kan hämtas från.

Med hänvisning till den biverkningsprofil som är förenad med kemoterapi bedömer TLV det som rimligt att patienter som behandlas med Lorviqua har en högre nyttovikt än de som behandlas med kemoterapi i det progressionsfria sjukdomsstadiet. Detta är även något som observerats i tidigare utredningar av liknande behandlingar. De nyttovikter som företaget har valt att använda för progressionfria patienter behandlade med kemoterapi ligger något över vad som observerats i tidigare utredningar. Detta kan således eventuellt bedömas som ett konservativt antagande från företagets sida.

TLV ser att det finns osäkerheter kring nyttovikterna efter progression då denna information inte samlades in i den kliniska studien B7461001. De nyttovikter som företaget använder för det progredierade sjukdomsstadiet baseras på NICE:s utvärdering av Xalkori som andra linjens behandling efter kemoterapi vid NSCLC. I NICE:s rapport framkommer det dock inte hur de har kommit fram till nyttovikten på 0,65 utan endast att det kan ses som konservativt att nyttovikten efter progression är samma för patienter behandlade med Xalkori och patienter behandlade med kemoterapi. TLV håller med om att det är sannolikt är ett konservativt antagande även för jämförelsen mellan Lorviqua och kemoterapi. Däremot ser TLV fortfarande att storleken på nyttovikten är osäker. Till följd av den osäkerhet finner TLV det relevant att basera nyttovikten för patienter som har progredierat på Zhou et al, 2015, där patienter progredierat efter Xalkori samt flera tidigare linjer med kemoterapi. Detta antagande ligger i linje med den nyttovikt som accepterats vid TLV:s utredningar av Alecensa (dnr 91/2017) och Zykadia (dnr 2250/2015).

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets använda nyttovikter för patienter som fortfarande står på behandling är rimliga och eventuellt konservativa då nyttovikterna för kemoterapiarmen är högre än vad som använts i TLV:s tidigare utvärderingar inom samma terapiområde. För patienter som har progredierat och avslutat behandling med Lorviqua eller kemoterapi bedömer TLV att det är relevant att använda en nyttovikt på 0,46 baserat på Zhou et al, 2015. Detta i enlighet med utredningarna för Alecensa (dnr. 91/2017) och Zykadia (dnr. 2250/2015). Storleken på nyttovikten bedöms som osäker samtidigt som det sannolikt kan ses som konservativt att anta samma nyttovikt efter progression för både Lorviqua och kemoterapi.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Företaget har antagit att alla patienter som är progressionsfria behandlas med Lorviqua. För patienter som behandlas med kemoterapi har företaget estimerat behandlingens längd med hjälp av en exponentialfunktion baserad på median behandlingens längd. Behandlingen är sedan begränsad till 6 cykler då detta är maximal behandlingens längd som kemoterapi är godkänt för.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Lorviqua ges i den rekommenderade dosen 100 mg dagligen med möjlighet till dosreducering till 75 mg och 50 mg. Ansökt AUP och daglig kostnad presenteras i tabell 14. Priset är samma vid första dosjusteringen som vid rekommenderad daglig dos. Först vid dosering om 50 mg per dag sjunker priset. Priset för Lorviqua ligger i linje med kostnaden för övriga ALK-hämmare.

Tabell 14. Läkemedelskostnad för Lorviqua

Läkemedel	Antal tabletter	Dos	AUP	Daglig Dos	Daglig kostnad AUP	Månadskostnad
Lorviqua	30 st	100 mg	50 459 kr	100 mg	1 682 kr	50 459 kr
Lorviqua	120 st	25 mg	67 283 kr	75 mg	1 682 kr	50 459 kr
Lorviqua	90 st	25 mg	50 459 kr	50 mg	1 121 kr	33 641 kr

För kemoterapibehandlingen använder företaget kostnaden för pemetrexed i kombination med antingen carboplatin eller cisplatin. Företaget baserar respektive andel på studien PROFILE 1014³⁷ där 46 procent av patienterna fick carboplatin och resterande fick cisplatin. Månadskostnaden för pemetrexed beräknas till cirka 34 100 kronor. Den genomsnittliga kostnaden för tillägg med cisplatin eller carboplatin beräknas till cirka 1 200 kronor.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Utöver kostnaden för läkemedlet innefattas även kostnader för administrering, olika typer av behandlingar samt läkarbesök. Då Lorviqua tas oralt antas administreringskostnaden för dessa patienter vara noll. För kemoterapi har administreringskostnader hämtats från ”Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019”.

Varje hälsotillstånd som finns i modellen är även sammankopplat med kostnader som själva grundsjukdomen medför. Utöver kostnaden för läkemedlet innefattas även kostnader för administrering, olika typer av behandling samt läkarbesök. Kostnaden för behandling i vardera hälsotillstånd (progressionsfri och progredierad sjukdom) är baserad på tidigare utvärderingar som TLV gjort vid behandling av ALK-positiv NSCLC (Alecensa dnr 93/2017 och Zykadia dnr 2250/2015). Kostnaden i det progressionsfria tillståndet är cirka 1 600 kronor per månad. Efter progression ökar kostnaden till cirka 3 300 kronor per månad.

Företaget har inkluderat kostnader för biverkningar av grad 3 eller högre som rapporterats hos minst 5 procent av patienterna i någon av behandlingsarmarna. Incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med Lorviqua har hämtats från B7461001-studien medan incidensen av biverkningar hos patienter som behandlats med kemoterapi har hämtats från den kliniska studien ALUR³⁸ och har sedan kompletterats med information från den kliniska studien ASCEND-5³⁹. Kostnaden för behandling av biverkningar har hämtats från ”Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2019”.

Kostnad för efterföljande behandling inkluderas för de patienter som progredierar oavsett vilken behandling de har fått tidigare. Andelen patienter som progredierar och därmed påbörjar efterföljande behandling baseras på den kliniska studien för Lorviqua, B7461001. Företaget antar att en lika stor andel patienter påbörjar efterföljande behandling i kemoterapigruppen. Vidare antar företaget att hälften av patienterna som får efterföljande behandling får det i form av pemetrexed i monoterapi medan den andra hälften får docetaxel. Behandlingslängd är hämtad från ASCEND-5. Den genomsnittliga läkemedelskostnaden för efterföljande behandling är cirka 37 000 kronor per patient.

TLV:s diskussion

Företaget har inte inkluderat någon information om kostnader associerat till CNS-metastaser i den hälsoekonomiska modellen. Den kliniska studien B7461001 visar på en stabiliserande effekt på CNS-metastaser för patienter behandlade med Lorviqua i jämförelse med patienter

³⁷ Shaw A, Jänne P, Besse B, Solomon B, Blackhall F, Camidge D, et al. Crizotinib vs chemotherapy in ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final survival results from PROFILE 1007. [Poster]. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 4-7, 2016.

³⁸ Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pre-treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(6):1409-16

³⁹ Shaw AT, Kim TM, Crinò 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.

behandlade med kemoterapi. Detta talar för att den relativa kostnaden mellan behandlingarna borde vara högre då den nuvarande modellen inte tar hänsyn till ökad resursanvändning till följd av CNS-metastaser. Det är även sannolikt att biverkningskostnaderna för patienter behandlade med kemoterapi kommer vara högre i klinisk praxis då platinabehandling inte inkluderades i studierna ALUR eller ASCEND. I dessa studier fick patienterna endast pemetrexed eller docetaxel. TLV bedömer att det troligtvis är konservativt att inte inkludera dessa kostnader. Däremot går det utifrån nuvarande underlag inte att avgöra hur stor påverkan dessa skulle ha på den relativa kostnaden mellan behandlingarna.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget har räknat med en kostnad på cirka 79 000 kronor för behandling i livets slutskede.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har räknat med indirekta kostnader i form av att patienter som behandlas i det progressionsfria stadiet mår så pass bra att de kan återgå till sitt arbete i en begränsad uträkning. Detta gäller både patienter som behandlas med Lorviqua och patienter som behandlas med kemoterapi. Eftersom patienter som behandlas med Lorviqua generellt mår något bättre än patienter som behandlas med kemoterapi så anser företaget att det är ett konservativt antaganden att patienter återgår till arbete i samma uträkning. Företaget antar att ingen återgår till arbete efter progression. Företaget uppskattar att produktionsvärdet för varje arbetande individ är i genomsnitt ungefär 44 300 kronor i månaden. Givet att behandlingen leder till att patienter i genomsnitt kan arbeta 8 procent av en full arbetstid uppgår produktionsvärdet för patienter i det progressionsfria tillståndet till ungefär 3 500 kronor i månaden.

TLV:s bedömning:

Företagets antaganden gällande vårdkostnader och resursutnyttjande bedöms vara i linje med vad som accepterats av TLV i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

Kostnader för biverkningar har endast en marginell inverkan på resultatet.

TLV presenterar inte resultat med indirekta kostnader i sitt grundscenario utan redovisar dessa i en känslighetsanalys.

Att inte inkludera kostnadsbesparingen till följd av den effektfördel Lorviqua har på hjärnmetastaser eller kostnader till följd av platinumbehandling ses som ett konservativt antagande. Det går dock inte att avgöra hur stor effekt detta antagande har på den relativa kostnaden mellan behandlingarna.

3 Resultat

Enligt TLV:s bedömning uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till mellan 730 000 – 980 000 kronor.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Modellens tidshorisont är 20 år.
- Den kliniska effekten för Lorviqua baseras på kohorterna 3B, 4 och 5.
- En generaliserad gamma-funktion används för att modellera PFS.
- Hasardkvoten för PFS baseras på företagets MAIC-analys (kohorterna 2-3A) och beräknas till 0,2.
- Hasardkvoten för OS antas vara samma som hasardkvoten för PFS ($HR_{OS}=0,2$).
- Patienter som har progredierat antas ha en livskvalitetsvikt på 0,61
- Indirekta kostnader inkluderas.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

I företagets grundscenari uppskattas antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår till 1,33. Kostnaden per QALY beräknas till ungefär 550 000 kronor.

Tabell 15. Resultat i företagets grundscenari

	Lorviqua	Pemetrexed + cisplatin/carboplatin	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	840 257 kr	85 993 kr	754 264 kr
Övriga sjukvårdskostnader	188 496 kr	166 754 kr	21 743 kr
Indirekta kostnader	-46 989 kr	-6 625 kr	-40 364 kr
Totala kostnader	981 764 kr	246 122 kr	735 643 kr
Levnadsår (odiskonterat)	2,50	0,51	1,99
QALYs (diskonterat)	1,66	0,33	1,33
Kostnad per vunna levnadsår (diskonterat)			401 061 kr
Kostnad per vunnet QALY			555 033 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget genomför ett antal känslighetsanalyser som ställs i jämförelse mot det grundscenari som presenterats. Analysen visar att resultatet har störst känslighet gällande antaganden som berör hasardkvoterna för OS och PFS. Andra val av extrapoleringsfunktioner för PFS tenderar att sänka kostnaden per vunnet QALY, med undantag för Gompertz fördelningen som leder till en ökad kostnad per QALY.

Tabell 16. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY	
Grundscenario				555 033 kr	
Indirekta kostnader		Exkluderade	776 006 kr	1,33	585 487 kr
Indirekta kostnader exkluderade	Nyttovikter Lorviqua	Enligt Svenska tariffen	776 006 kr	1,44	539 687 kr
	Tidshorisont	10 år	754 099 kr	1,30	580 098 kr
	Relativ dosintensitet	Ingen justering	774 674 kr	1,33	584 482 kr
	PFS	Log-normal	654 965 kr	1,29	507 871 kr
	PFS	Log-logistisk	671 910 kr	1,30	518 691 kr
	OS	Gompertz	718 386 kr	1,19	604 633 kr
	PFS	Exponentiell	543 335 kr	1,26	432 560 kr
	PFS exponentiell OS Gompertz		535 676 kr	1,13	472 552 kr
	OS & PFS	HR=0,35 enligt alternativ MAIC-analys baserat på kohort 3B-5.	762 072 kr	1,09	700 959 kr
	OS	HR=0,5	749 146 kr	0,89	839 087 kr
	OS	HR=0,7	731 707 kr	0,61	1 195 188 kr
	OS	HR=0,9	714 750 kr	0,34	2 103 767 kr
	OS	HR=1	706 456 kr	0,21	3 420 866 kr
	OS & PFS	HR=0,5	752 591 kr	0,85	883 264 kr
OS & PFS	HR=0,7	741 673 kr	0,53	1 396 568 kr	

3.2 TLV:s analyser

TLV presenterar resultat från två analyser där den antagna HR för OS är antingen 0,425 eller 0,65.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

Jämförelsen mellan Lorviqua och kemoterapi baseras på följande centrala antaganden:

- Modellens tidshorisont är 10 år.
- Den kliniska effekten för Lorviqua baseras på kohorterna 3B, 4 och 5.
- En log-normal-funktion används för att modellera PFS.
- Hasardkvoten för PFS baseras på företagets MAIC-analys (kohort 3B-5) och beräknas till 0,35.
- Hasardkvoten för OS antas vara mellan 0,425-0,65.
- Patienter som har progredierat antas ha en livskvalitetsvikt på 0,46
- Indirekta kostnader är inte inkluderade.

3.2.2 Resultat i TLV:s analyser

TLV uppskattar kostnaden per vunnet QALY för Lorviqua jämfört med kemoterapi, när HR för OS antas vara 0,425, till ungefär 730 000 kronor. Motsvarande kostnad per QALY när HR för OS antas vara 0,65 är ungefär 980 000 kronor.

Tabell 17. Resultat i TLV:s analys med HRos=0,425

	Lorviqua	Pemetrexed + cisplatin/carboplatin	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	702 360 kr	88 382 kr	613 978 kr
Övriga sjukvårdskostnader	190 768 kr	184 711 kr	6 056 kr
Indirekta kostnader	-	-	-
Totala kostnader	893 128 kr	273 094 kr	620 034 kr
Levnadsår (odiskonterat)	2,46	1,07	1,39
Progressionsfria levnadsår	1,15	0,32	0,83
Levnadsår efter progression	1,31	0,74	0,56
QALYs (diskonterade)	1,42	0,57	0,85
Kostnad per vunna levnadsår (diskonterat)			488 667 kr
Kostnad per vunnet QALY			729 798 kr

Tabell 18. Resultat i TLV:s analys med HRos=0,65

	Lorviqua	Pemetrexed + cisplatin/carboplatin	Ökning/minskning
Läkemedelskostnader	702 360 kr	88 382 kr	613 978 kr
Övriga sjukvårdskostnader	190 768 kr	204 278 kr	-13 510 kr
Indirekta kostnader	-	-	-
Totala kostnader	893 128 kr	292 661 kr	600 467 kr
Levnadsår (odiskonterat)	2,46	1,63	0,83
Progressionsfria levnadsår	1,15	0,32	0,83
Levnadsår efter progression	1,31	1,30	0,00
QALYs (diskonterade)	1,42	0,81	0,61
Kostnad per vunna levnadsår (diskonterat)			801 727 kr
Kostnad per vunnet QALY			983 628 kr

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

I tabell 19 presenteras TLV:s känslighetsanalyser baserat på antagandet att HRos= 0,425. I tabell 20 presenteras TLV:s känslighetsanalyser baserat på antagandet att HRos= 0,65.

Tabell 19. TLV:s känslighetsanalyser med HRos=0,425

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kost- nad/QALY
Grundscenario				729 798 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	592 368 kr	0,85	697 235 kr
Tidshorisont	20 år	636 977 kr	0,87	730 152 kr
PFS extrapolering	Exponentiell	523 803 kr	0,79	661 834 kr
PFS extrapolering	Weibull	531 948 kr	0,80	666 428 kr
OS extrapolering	Weibull	616 271 kr	0,80	772 335 kr
OS extrapolering	Generaliserad gamma	623 831 kr	0,91	682 836 kr
OS extrapolering	Gompertz	612 360 kr	0,78	784 763 kr
Nyttovikt efter progression	0,61 enligt NICE:s ansökan TA296 and TA422	620 034 kr	0,92	671 854 kr

Tabell 20. TLV:s känslighetsanalyser med HR_{OS}=0,65

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario				983 628 kr
Indirekta kostnader	Inkluderade	572 802 kr	0,61	938 309 kr
Tidshorisont	20 år	617 185 kr	0,63	976 407 kr
PFS extrapolering	Exponentiell	504 236 kr	0,55	912 966 kr
PFS extrapolering	Weibull	512 381 kr	0,56	916 484 kr
OS extrapolering	Weibull	598 309 kr	0,58	1 033 239 kr
OS extrapolering	Generaliserad gamma	602 688 kr	0,65	925 319 kr
OS extrapolering	Gompertz	594 629 kr	0,56	1 053 015 kr
Nyttovikt efter progression	0,61 enligt NICE:s ansökan TA296 and TA422	600 467 kr	0,61	991 268 kr

3.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Osäkerheten återfinns främst i den relativa effektskillnaden för total överlevnad mellan Lorviqua och kemo-terapi, TLV har därför presenterat två analyser där HR för OS är antingen 0,425 eller 0,65. Analysen där HR för OS är 0,65 bedömer TLV som ett konservativt scenario som hanterar den osäkerhet som finns kring den relativa effekten.

3.3 Budgetpåverkan

Företagets uppskattade försäljning presenteras i tabell 10

Tabell 21. Företagets uppskattade försäljning

	2019	2020	2021
Uppskattat antal patienter	[--] st	[--] st	[--] st
Uppskattad försäljning	[-----] kronor	[-----] kronor	[-----] kronor

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Utifrån nuvarande tillgängliga dokumentation uppskattar TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ligger inom intervallet 730 000 till 980 000 kronor för Lorviqua jämfört med platinumbaserad kemoterapi.

Baserat på TLV:s beräkningar är TLV:s bedömning att kostnaden för användning av Lorviqua är rimlig i förhållande till nyttan behandlingen ger samt sjukdomens svårighetsgrad.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

TLV:s motsvarighet i Irland, "National Centre for Pharmacoeconomics", har genomfört att förkortad utredningsprocess av Lorviqua. Efter denna utredning bedömdes en full hälsoekonomisk utvärdering inte vara nödvändig. Till företagets ansökta pris (i Irland) rekommenderas inte användningen av Lorviqua.

TLV har inte information från myndigheter i något annat land än Irland då utredningar för nuvarande är pågående.

4.2 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.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 22. Information om senast aktuella priser

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen

5 Regler och praxis

5.1 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.

5.2 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.

5.3 Praxis

Alunbrig (dnr 2785/2018)

I december 2018 beslutade TLV att Alunbrig, tabletter skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till användning enligt vid tiden godkända indikationer. Alunbrig var vid tiden för beslutet godkänt som monoterapibehandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med Xalkori. TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Bifogat till ansökan fanns kliniska studier avseende effekten och säkerheten av Alunbrig i form av två okontrollerade fas 2-studier, det vill säga studier utan kontrollgrupper. Studiernas upplägg bedömdes försvåra tolkningen av effektdata på PFS och OS. Den enligt studieresultaten fördelaktiga effekten gällande ORR och DOR gav stöd åt att Alunbrig hade kliniskt relevant effekt. Effektdata från huvudstudien som låg till grund för försäljningsgodkännandet visade på en objektiv responsfrekvens (objektivt verifierad tumörkrympning; ORR) och tumörresponsens varaktighet (DOR) på 56 procent respektive 13,8 månader i median. Progressionsfri- samt total överlevnad (PFS och OS) i median var 15,6 respektive 34,1 månader. Hos patienter med hjärnmetastaser var intrakraniell ORR och PFS 67 procent respektive 18,4 månader i median.

TLV bedömde att relevant jämförelsealternativ till Alunbrig var Alecensa, men då det saknades direkt jämförande studier mellan Alunbrig och Alecensa skickade företaget indirekta jämförelser mellan dessa läkemedel. De indirekta jämförelserna tydde på jämförbar effekt avseende effektmåtten ORR, DOR och OS i en del av analyserna, men på bättre effekt av Alunbrig avseende effektmåtten ORR, PFS och OS i andra analyser. TLV vägde in att indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med osäkerheter, till exempel kan utfallen påverkas av okända faktorer av betydelse för prognosen. Företaget fick dock ändå anses ha visat att behandlingseffekterna av Alunbrig och Alecensa var jämförbara för sin indikation.

Ansökt AUP utvärderades genom en enkel kostnadsjämförelse, eftersom effekterna av Alunbrig och Alecensa ansågs vara jämförbara. Läkemedelskostnaden för Alunbrig bedömdes vara rimlig, eftersom den dagliga läkemedelskostnaden för rekommenderad dos Alunbrig uppgick till samma dagliga läkemedelskostnad för rekommenderad dos av Alecensa.

TLV beslutade att begränsa subventionen till användning i enlighet med den dåvarande indikationen, eftersom företaget endast kommit in med underlag för den användningen och studier av användning i tidigare behandlingslinje pågick.

Alecensa (dnr 93/2017)

I november 2017 beslutade TLV att Alecensa, kapslar skulle ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning till användning enligt vid tiden godkända indikationer. Alecensa var vid tiden för beslutet godkänt som monoterapibehandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinnas (ALK)-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med Xalkori (krizotinib). TLV bedömde tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Zykadia bedömdes vara relevant jämförelsealternativ till Alecensa. Då Zykadia hade en sekretessbelagd återbäringsnivå, genomfördes jämförelsen mellan Alecensa och Zykadia via det gemensamma jämförelsealternativet kemoterapi.

Fas 3-studien ALUR visade att Alecensa hade bättre effekt än kemoterapi. Däremot kunde inte statistisk signifikans påvisas för total överlevnad (OS), vilket bland annat kunde förklaras av

att patienter i kemoterapigruppen tilläts korsa över till behandling med Alecensa. Det kliniska underlaget indikerade även att Alecensa hade en tydlig effekt på metastaser i det centrala nervsystemet jämfört med kemoterapi.

Utifrån TLV:s analyser samt företagets grundscenario, identifierades en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår när Alecensa jämfördes med kemoterapi, inom spannet 280 000 – 900 000 kronor. I TLV:s tidigare beslut för Zykadia (dnr 2250/2015) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för Zykadia mot kemoterapi till mellan 480 000 och 940 000 kronor. Bedömningen tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som fanns mellan landstingen och företaget som marknadsför Zykadia, vilken hanterade osäkerheterna i ärendet och sänkte behandlingskosten. När Alecensa jämfördes mot Zykadia, uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 och 840 000 kronor. TLV bedömde kostnaden som rimlig i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad.

6 Sammanvägning

Varje år drabbas cirka 4000 personer av lungcancer i Sverige, där icke-småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligast förekommande formen. Cirka 3-4 procent av patienterna med NSCLC har särskilda förändringar i genen som kodar för proteinet Anaplastic lymphoma kinase (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 hunnit sprida sig till andra organ. TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Lorviqua med den aktiva substansen lorlatinib är en så kallad ALK-tyrosinkinashämmare (TKI). Det finns i dagsläget fyra andra godkända ALK-hämmare på den svenska marknaden. Dessa innefattar första generationens ALK-hämmare Xalkori (krizotinib), andra generationens ALK-hämmare Alecensa (alectinib) och Zykadia (ceritinib), samt senare generationens ALK-hämmare Alunbrig (lorlatinib). Samtliga av dessa ALK-TKI ingår i läkemedelsförmånerna.

Det råder ett stort behov av målstyrda behandlingar för patienter med ALK-positiv NSCLC som progredierat efter tidigare behandling med andra/senare generationens ALK-hämmare. Idag saknas effektiva behandlingsmöjligheter för dessa patienter. Lorviqua som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) vars sjukdom har progredierat efter Alecensa eller Zykadia som första behandling med ALK-TKI eller Xalkori och minst en annan ALK-TKI.

TLV bedömer baserat på rådande behandlingsrekommendationer att platinumbaserad kemoterapi är det huvudsakliga behandlingsalternativet till Lorviqua.

Det kliniska underlaget bygger på den enarmade fas 1/2-studien B7461001, där säkerhet och effekt av Lorviqua har undersökts hos olika patientkohorter motsvarande olika behandlingslinjer för avancerad ALK-positiv NSCLC. TLV bedömer att patientkohort 3B, 4 och 5 är relevanta för den här ansökan då patienterna i dessa kohorter innefattas av den godkända indikationen för Lorviqua. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har gjort bedömningen att effekten av Lorviqua i patientkohort 3B-5 är kliniskt relevant.

Baserat på naiva indirekta jämförelser mellan Lorviqua och kemoterapi bedömer TLV att effekten av Lorviqua är överlägsen effekten av kemoterapi. Behandling med kemoterapi har i

samtliga randomiserade studier endast visats ge en ytterst begränsad effekt vid progression efter behandling med ALK-TKI.

Företaget har utvärderat den relativa effekten av Lorviqua jämfört med kemoterapi genom kovariatjusterade naiva indirekta jämförelser av B7461001-studien och historiska data för kemoterapi. Den statistiska metoden matched adjusted indirect comparison (MAIC) användes för att justera skillnader i bakgrundskaraktistika mellan studierna.

Indirekta jämförelser av okontrollerade studier är alltid behäftade med höga osäkerheter. TLV bedömer trots detta att den relativa effekten avseende PFS av Lorviqua jämfört med kemoterapi, utifrån företagets MAIC-analys för kohort 3B-5, är rimlig baserat på det underlag som företaget presenterat. Till skillnad från företaget anser dock inte TLV att resultatet från MAIC-analysen nödvändigtvis bör betraktas som konservativ. Detta beror på att det finns skillnader mellan de båda behandlingsarmarna i analysen gällande tidigare erhållen behandling som påverkar den relativa effekten både till fördel och till nackdel för Lorviqua jämfört med kemoterapi.

Den relativa effekten avseende OS bedöms som mycket osäker till följd av att det saknas relevant OS-data för behandling med kemoterapi. Baserat på föreliggande dokumentation gör TLV bedömningen att det finns visst belegg för företagets antagande om att HR för OS ligger ungefär i linje med HR för PFS, men bedömer samtidigt att detta antagande är förknippat med hög osäkerhet.

Läkemedelskostnaden för Lorviqua uppskattas till ungefär 50 000 kronor (AUP) per månad. Detta ligger i linje med läkemedelskostnaden för övriga ALK-hämmare som ligger mellan 47 000 - 51 000 kronor.

Företagets hälsoekonomiska analys baseras på B7461001-studien samt resultatet från företagets MAIC-analys i form av HR för PFS och OS. TLV utgår från den HR för OS som skattas utifrån företagets MAIC-analys baserat på OS-data från en retrospektiv studie, men inkluderar även ett konservativt antagande kring HR för OS. Detta innebär att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår presenteras som ett spann som beror av HR för OS.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ligger inom intervallet 730 000 till 980 000 kronor för Lorviqua jämfört med platinumbaserad kemoterapi. I TLV:s analys genereras en vinst av kvalitetsjusterade levnadsår på 0,61-0,85.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög. Osäkerheten återfinns främst i avsaknaden av en direkt jämförande studie samt i antaganden kring den relativa effektskillnaden för total överlevnad. TLV har hanterat osäkerheten kring den relativa effektskillnaden genom att anta en konservativ relativ effektskillnad för total överlevnad.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna 15 § förmånslagen får anses vara uppfyllda för att Lorviqua ska få ingå i läkemedelsförmånerna till det av företaget ansökta AUP. Subventionen föreslås begränsas till användning i enlighet med nuvarande indikation, eftersom företaget endast har kommit in med underlag för denna användning samt studier av användning i tidigare behandlingslinjer pågår. För att begränsningen ska få genomslag i klinisk praxis föreslås företaget åläggas att informera om begränsningen i all marknadsföring och information om läkemedlet.

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. 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.