

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_005: Tagrisso (osimertinib) til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-02-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling ID2018_005 – osimertinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

Tagrisso er et legemiddel til behandling av ikke-småcellet lungekreft med mutasjoner i EGF-reseptoren. Den generelle kliniske effekten ved behandling av lungekreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 nye pasienter er aktuelle for behandling med Tagrisso hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I den kliniske studien viste osimertinib en forbedring i både progresjonsfri- og totaloverlevelse sammenlignet med gefitinib og erlotinib. I norsk klinisk praksis brukes det mest dakomitinib, og en indirekte sammenligning viser også at osimertinib gir en signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse sammenliknet med dakomitinib. Den innsendte dokumentasjonen og tilbakemeldinger fra klinikere kan tyde på at effekten er bedre hos ikke-asiater, og Legemiddelverket har gjort egne analyser for denne gruppen, siden den er mer lik norske pasienter enn det hele studiepopulasjonen er.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert, men det er noe usikkerhet for om effekten er bedre hos ikke-asiater, og usikkerhet knyttet til sammenligningen mellom dakomitinib og osimertinib.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at EGFR-mutasjonspositiv NSCLC for denne populasjonen behandlet med gefitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP) er merkostnad for osimertinib sammenlignet med gefitinib for ikke-asiater:

865 322 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

660 730 NOK per vunnet leveår.

Dersom en sammenligner med dakomitinib er ICER 1 078 763 NOK/QALY

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler, inkludert osimertinib, blir ICER [REDACTED] 0 NOK/QALY sammenlignet med gefitinib og [REDACTED] NOK/QALY sammenlignet med dakomitinib.

De tilgjengelige dataene tyder på en betydelig bedre effekt hos ikke-asiater, men det er usikkert om dette skyldes en reell forskjell eller tilfeldighet. Legemiddelverket mener at de tilgjengelige dataene tyder på at forskjellen er reell. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, støtter også dette. ICER øker betydelig dersom vi gjør analysene på alle pasientene i studien (4 millioner NOK/QALY), hvor flertallet er asiater. Legemiddelverket mener ikke-asiatisk populasjon kan være mer representativ for norsk klinisk praksis. Det er også en del usikkerhet knyttet til sammenligningen mellom dakomitinib og osimertinib, siden denne er basert på en indirekte sammenligning.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 370 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, dersom en legger til grunn maksimal AUP. Dersom en legger til grunn tilbudt LIS-pris for alle produktene, vil budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret være [REDACTED].

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av osimertinib i henhold til bestilling ID2018_005 – osimertinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert tilbakemelding fra klinikere og tidligere metodevurderinger anslår Legemiddelverket at omtrent 200 nye pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er aktuelle for førstelinjebehandling med EGFR-tyrosinkinasehemmer (TKI) hvert år i Norge

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at EGFR-mutasjonspositiv NSCLC for denne populasjonen behandlet med gefitinib har et absolutt prognosetap (APT) på omtrent 13 QALY

Behandling i norsk klinisk praksis

I det gjeldende handlingsprogrammet anbefales dakomitinib for pasienter som tolererer dette, mens gefitinib er førstevalget blant de andre alternativene, basert på pris.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av osimertinib er vist i en randomisert klinisk studie (FLAURA), hvor osimertinib ble sammenlignet med gefitinib og erlotinib. Median PFS var 18,9 måneder (95 % KI: 15,2 – 21,4) for osimertinib-armen sammenlignet med 10,2 måneder (95 % KI: 9,6–11,1) for gefitinib og erlotinib (HR: 0,46 [0,37–0,57]; $p < 0,0001$). Median totaloverlevelse var 38,6 måneder (95% KI: 34,5 to 41,8) i osimertinib-armen og 31,8 måneder (95% KI: 26,6 til 36,0) i komparatorarmen (HR = 0,80; 95,05% CI: 0,64 til 1,00; $P = 0,046$), pasienter som fikk progresjon på gefitinib og erlotinib kunne få osimertinib etter progresjon.

Dataene indikerer at ikke-asiatiske pasienter har bedre effekt av osimertinib, relativt til komparator, enn asiatiske pasienter. Det er ingen andre av de analyserte subgruppene som har en like tydelig effektforskjell som etnisk opphav og denne forskjellen er også statistisk signifikant. Median PFS hos ikke-asiater var 24,3 måneder (95 % KI: 16,3–NE) for osimertinib og 9,7 måneder (95 % KI: 8,2–11,1) for komparator. Totaloverlevelse hos ikke-asiater var median fra 24 måneder i komparatorarmen sammenlignet med 43 måneder i osimertinibarmen.

For å sammenligne med dakomitinib har firmaet levert en indirekte sammenligning for ikke-asiater. Denne viste at osimertinib gav statistisk signifikant forbedret PFS sammenliknet med dakomitinib (HR 0,38

og 95 % KI 0,21-0,68). For OS viste analysen ikke signifikant forskjell mellom osimertinib og dakomitinib (HR 0,752 og 95 % KI 0,403-1,401).

Sikkerhet

Bivirkningsprofilen for osimertinib er i hovedsak som for andre EGFR-tyrosinkinasehemmere. De vanligste bivirkninger som var sett for osimertinib i de kliniske studiene var diaré (49 %), hudutslett (47 %), samt redusert antall blodplater, leukocytter, lymfocytter og nøytrofile granulocytter.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det er noe usikkerhet for om effekten er bedre hos ikke-asiater, og for sammenligningen med dakomitinib.

Kostnadseffektivitet

- Legemiddelverket har endret framskrivningen av behandlingens lengde, med bruk av TTD i stedet for PFS
- Legemiddelverket endrer behandlingstid for etterfølgende behandling til det som ble lagt til grunn i metodevurderingen i andrelinje for osimertinib (ID2018_057)
- Legemiddelverket endrer kostnader for sykehusbehandling i livets slutfase til anslaget fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- Legemiddelverket endrer administrasjonskostnader til anslaget fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- Legemiddelverket oppdaterer bivirkninger med frekvens fra den siste publiserte oppdateringen fra FLAURA-studien.

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse for ikke-asiater (tabell 1) og hele populasjonen i studien (tabell 2).

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ikke-asiatisk populasjon i FLAURA. Per pasient. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 845 993 NOK	609 338 NOK	1 236 655 NOK
Totale QALYs	3,62	2,19	1,43
Totale leveår	4,81	2,94	1,87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			865 322
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			660 730

Dersom en sammenligner med dakomitinib er ICER 1 078 763 NOK/QALY.

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler, inkludert osimertinib, blir ICER [redacted] sammenlignet med gefitinib og [redacted] sammenlignet med dakomitinib.

Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ITT-populasjonen i FLAURA-studien. Diskonterte tall

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 698 634 NOK	637 974 NOK	1 060 660 NOK
Totale QALYs	2,94	2,68	0,27
Totale leveår	3,96	3,67	0,29
Merkostnad per vunnet QALY			3 999 954
Merkostnad per vunnet leveår			3 615 227

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler blir ICER [redacted]

AstraZenecas base case analyser avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellene under.

Tabell 3: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ikke-asiatisk populasjon i FLAURA-studien. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 542 190 NOK	614 057 NOK	928 133 NOK
Totale QALYs	3,62	2,19	1,43
Totale leveår	4,81	2,94	1,87
Merkostnad per vunnet QALY			649 408
Merkostnad per vunnet leveår			495 890

Dersom en sammenligner med dakomitinib er ICER 797 286 NOK/QALY

Tabell 4: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva hos ITT-populasjonen i FLAURA-studien. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 379 040 NOK	642 549 NOK	736 488 NOK
Totale QALYs	2,94	2,68	0,27
Totale leveår	3,96	3,67	0,29
Merkostnad per vunnet QALY			2 777 316
Merkostnad per vunnet leveår			2 510 306

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 370 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, dersom en legger til grunn maksimal AUP. Dersom en legger til grunn tilbudt LIS-pris for alle produktene, vil budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret være [REDACTED]

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse for ikke-asiater er ICER 865 322 NOK/QALY sammenlignet med gefitinib og 1 078 763 NOK/QALY sammenlignet med dakomitinib. De tilgjengelige dataene tyder på en betydelig bedre effekt hos ikke-asiater, men det er usikkert om dette skyldes en reell forskjell eller tilfeldighet. Legemiddelverket mener at de tilgjengelige dataene tyder på at forskjellen er reell. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, støtter også dette. Legemiddelverket mener ikke-asiatisk populasjon kan være mer representativ for norsk klinisk praksis. ICER øker betydelig dersom vi gjør analysene på alle pasientene i studien, hvor flertallet er asiater. Det er også en del usikkerhet knyttet til sammenligningen mellom dakomitinib og osimertinib, siden denne er basert på en indirekte sammenligning.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LUNGEKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV LUNGEKREFT MED AKTIVERENDE MUTASJONER I EGF-RESEPTOREN	14
1.4.1 <i>Behandling med osimertinib</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
1.4.4 <i>Behandling med gefitinib (15)</i>	15
1.4.5 <i>Behandling med dakomitinib (16)</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING MOT DAKOMITINIB.....	18
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	29
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	40
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	42
4 ØKONOMISK ANALYSE	44

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	44
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	45
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	45
4.2	RESULTATER.....	54
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	54
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	55
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	57
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	60
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	61
6	OPPSUMMERING	62
	REFERANSER.....	64
	APPENDIKS 1 TILPASNING AV PARAMETRISKE FUNKSJONER	67
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	73
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	73
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	73
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	74
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	74
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	76

LOGG

Bestilling:	<i>ID2018_005: Osimertinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AstraZeneca
Preparat:	Tagrisso
Virkestoff:	Osimertinib
Indikasjon:	Førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).
ATC-nr:	L01X E35
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-01-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-12-2018 Legemiddelverket mottok oppdatert dokumentasjon for denne saken, som denne rapporten er basert på: 02-09-2020
Klinikere kontaktet for første gang	12-11-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	10-03-2020
Legemiddelverket bedt om og motatt ytterligere dokumentasjon	12.10.2020- svar motatt 16.10.2020
Rapport ferdigstilt:	18-02-2021
Saksbehandlingstid:	791 dager Etter at Legemiddelverket fikk oppdatert informasjon: 151 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 146 dager
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Kristian Samdal Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun Øystein Fløtten Martin Pettersen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaïke information criterion
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AUC	Arealet under kurven
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayes information criterion
CI (og KI)	Konfidensinterval
CNS	Sentralnervesystemet
DCR	Sykdomskontrollrate
DoR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal vekstfaktor
EGFR	EGF-reseptor
HR	Hasardrate
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ILS	Interstitiell lungesykdom
ITT	Intention-to-treat
mITT	Modifisert ITT
KI	Konfidensinterval
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PDC	Platinadublett kjemoterapi
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonalt hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SOC	Standardbehandling
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TTD	Tid til behandlingsslutt

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

AstraZeneca har levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor osimertinib sammenlignes med dagens standardbehandling, som inkluderer både gefitinib og dakomitinib. I denne analysen er det mulig å se både på alle pasienter i studien, og bare på pasienter som ikke kommer fra Øst-Asia. Legemiddelverket kommer i denne vurderingen til å vise analyser for begge populasjonene, og diskuterer fordeler og ulemper med å bare analysere pasienter som ikke kommer fra Øst-Asia.

Osimertinib er tidligere vurdert, men ikke innført til pasienter som tidligere har mottatt behandling med en annen hemmer av EGF-reseptoren (ID2018_057)(1), denne metodevurderingen omhandler pasienter som ikke har fått behandling tidligere. Legemiddelverket vil diskutere betydningen av denne metodevurderingen der det er aktuelt.

1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, men er den mest vanlige på verdensbasis (2). I 2019 ble det registrert 3320 nye tilfeller i Norge, hvorav 1661 kvinner og 1659 menn. Samme år døde 2201 pasienter av denne sykdommen (3). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det har vært en økning hos kvinner. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av tilfellene (2). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksponering, selv etter korrigering for røykevaner.

Femårsoverlevelsen hos pasienter med metastatisk lungekreft har bedret seg i løpet av de siste 20 årene, men er fortsatt svært lav.

Tabell 5 Lungekreft, relativ overlevelse (%) for perioden 2000-2019 hos pasienter med fjernmetastaser

2000-04	2005-09	2010-14	2015-19
0,8 %	1,7 %	2,3 %	3,3 %

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at de fleste tilfeller oppdages etter spredning til andre organer. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Mutasjon i EGFR er assosiert med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og da særlig adenokarsinom som er av ikke-plateepitel histologi (4). Mutasjon i EGFR varierer med etnisitet og står bak 30-40 % av

krefttilfellene hos asiatiske pasienter, mens skandinaviske pasienter trolig har lavere forekomst (5). I studier med norske pasienter er det observert EGFR-mutasjoner i 7,5 % av NSCLC-tilfeller og 12,9 % i ikke-plateepitelkarsinomer (6, 7). Mutasjon i EGFR øker aktiviteten i signalveier som hemmer celledød og bidrar til å fremme utvikling av malignitet (8). Flere EGFR-tyrosinkinasehemmere (TKI) (afatinib, erlotinib, dakomitinib og gefitinib) retter seg mot disse mutasjonene og er blitt tatt i bruk etter å ha vist effekt på progresjonsfri overlevelse (9). Imidlertid vil de fleste pasientene over tid utvikle mutasjoner som gir resistens mot EGFR-TKI. Den vanligste mutasjonen er T790M (treonin blir substituert med metionin i posisjon 790) og rammer omtrent 60 % av pasientene som behandles med EGFR-hemmere (10). I følge Gazdar og kolleger (2014) og Lou og kolleger (2016) finnes en arvelig form av T790M mutasjon som predisponerer pasienten for lungekreft, uten tidligere eksponering for EGFR-TKI. *De novo* T790M-mutasjonen er estimert til å forekomme i 1 % av NSCLC tilfeller (11, 12).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med ikke-småcellet lungekreft med EGFR-mutasjoner. Legemiddelverket har ikke utført nye tentative beregninger i denne saken, men har basert seg på en annen metodevurdering med samme pasientgruppe og komparator, nemlig rapporten for dakomitinib(13)

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

1.4 BEHANDLING AV LUNGEKREFT MED AKTIVERENDE MUTASJONER I EGF-RESEPTOREN

1.4.1 Behandling med osimertinib

- Indikasjon

Osimertinib som monoterapi er indisert til:

- førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).
- behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv NSCLC.

- Virkningsmekanisme

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Det er en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon.

- **Dosering**
Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Hvis dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig.
- **Bivirkninger**
Svært vanlige bivirkninger som var sett for osimertinib i de kliniske studiene var diaré (49 %), hudutslett (47 %), samt redusert antall blodplater, leukocytter, lymfocytter og nøytrofile granulocytter. Interstitiell lungesykdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt) var en vanlig bivirkning og ble rapportert hos 3,9 % og var fatale hos 0,4 %. Forlenget QTc intervall var mindre vanlig.

For utfyllende opplysninger se preparatomtale for Tagrisso (14)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

I de nasjonale retningslinjene for lungekreft angis det til førstelinjebehandling ved EGFR-mutert NSCLC gefitinib, erlotinib og afatinib. De tre legemidlene oppfattes som tilnærmet likeverdige preparater, men det angis videre at dakomitinib oppfattes å ha best effekt av medikamentene som er besluttet innført. Norsk lungekreftgruppe vurderer derfor dakomitinib som førstevalg. Ved toksisitet eller annen grunn til bytte av EGFR-hemmer, bør gefitinib velges grunnet lavere pris enn erlotinib og afatinib. (2) Basert på tilbakemelding fra kliniske eksperter antar Legemiddelverket at omtrent 70 % av pasientene frem til nå har fått dakomitinib og resten gefitinib, siden gefitinib tolereres bedre enn dakomitinib. Erfaringer relatert til bivirkninger etter godkjenning, gjør at klinikerne mener at man fremover i økende grad vil bruke gefitinib til nye pasienter dersom osimertinib ikke innføres. Legemiddelverket presenterer derfor resultatene for sammenligninger med både dakomitinib og gefitinib.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er gefitinib og dakomitinib.

1.4.4 Behandling med gefitinib (15).

- **Indikasjon**
Gefitinib er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-reseptoren
- **Virkningsmekanisme**
Gefitinib er et lite molekyl som selektivt hemmer epidermal vekstfaktorreseptor med tyrosinkinaseaktivitet
- **Dosering**
Anbefalt dosering av gefitinib er én 250 mg tablett daglig. Behandlingen kan avbrytes ved bivirkninger, men behandlingen kan gjenopptas med samme dose.

- **Bivirkninger**
De viktigste bivirkningene sett for gefitinib er hudutslett, diaré og nedsatt appetitt.

1.4.5 Behandling med dakomitinib (16)

- **Indikasjon**
Som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-aktiverende mutasjoner.
- **Virkningsmekanisme**
Dakomitinib er et legemiddel som tilhører gruppen tyrosinkinasehemmere (TKI). Dakomitinib virker ved å hemme muterte epidermale vekstfaktorreseptorer (EGFR). Ved lungekreft har tumorcellene ofte overaktivitet i EGFR, som fører til ukontrollert vekst av kreftcellene. Ved å hemme EFGR bidrar dakomitinib til å redusere vekst og spredning av kreftsykdommen.
- **Dosering**
Den anbefalte doseringen av dakomitinib er 45 mg oralt én gang daglig, frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Dosejusteringer kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Ved behov for dosereduksjon skal dosen først reduseres til 30 mg én gang daglig. Ved behov for ytterligere dosereduksjon kan dosen reduseres til 15 mg én gang daglig.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene observert blant pasienter som er behandlet med dakomitinib i kliniske studier er diare, utslett, stomatitt (slimhinnebetennelse i munnen), neglesykdom, tørr hud, redusert matlyst, konjunktivitt, vektreduksjon, hårtap, kløe, økning i transaminaser og kvalme.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som ligger til grunn for metodevurderingen er de samme som lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelsen.

AstraZeneca har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å dokumentere relativ effekt av intervensjon og komparator, sikkerhet og helse relatert livskvalitet. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Følgende studier er sendt inn:

- FLAURA – en randomisert dobbeltblindet og kontrollert studie som sammenliknet osimertinib med gefitinib hos tidligere ubehandlede pasienter med EGFR-mutert lungekreft.
- AURA – en ukontrollert fase I-studie med 60 tidligere ubehandlede pasienter med EGFR-positiv lungekreft.
- ARCHER 1050 – en randomisert åpen studie som sammenliknet dakomitinib med gefitinib hos tidligere ubehandlede EGFR-mutert NSCLC

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 6: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
FLAURA (17)	Tidligere ubehandlede pasienter med ikke-småcellet lungekreft og aktiverende mutasjoner i EGF-reseptoren (Ex19del or L858R)	Osimertinib 80 mg daglig (n=279)	Gefitinib 250 mg daglig (n=277)	Progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av utprøver etter RECIST 1.1	Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Responsvarighet (DoR) Sykdomskontrollrate (DCR) Responsdybde Sikkerhet
ARCHER 1050	Voksne pasienter med nydiagnostisert stadium IIIB/IV eller tilbakevendt NSCLC (>12 måneder med sykdomsfritt intervall mellom fullført adjuvant eller neo-adjuvant behandling mot NSCLC) og tilstedeværelse av minst én EGFR-aktiverende mutasjon (n=452).	Dakomitinib 45mg peroralt én gang per dag.	Gefitinib 250 mg peroralt én gang per dag.	Progresjonsfri overlevelse vurdert av blindet uavhengig komité.	Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver, objektiv responsrate, totaloverlevelse, responsvarighet, sikkerhet.

Studier som pågår

Ifølge AstraZeneca pågår følgende studier av osimertinib, alle studiene er i pasienter med NSCLC med aktiverende EGFR-mutasjoner:

- AURA3 (NCT02151981) – en fase 3-studie hos pasienter som tidligere har hatt progresjon på EGFR-TKI-er, og har T790M-mutasjonen. Denne studien var hoveddokumentasjonen for en tidligere metodevurdering av osimertinib (1)
- ADAURA (NCT02511106) – en fase III-studie av osimertinib som adjuvant behandling etter reseksjon av svulst
- BLOOM (NCT02228369) – en fase I-studie hos pasienter med hjernemetastaser eller leptomenigale metastaser
- TATTON (NCT02143466) – en fase I-studie hvor osimertinib komineres med en MET-hemmer, en PD-L1-hemmer eller en MEK-hemmer.

Det pågår også en rekke utprøverinitierte studier med osimertinib, inkludert en studie (NCT03434418) som tester osimertinib på andre mutasjoner enn de som ble inkludert i FLAURA-studien. I Norge pågår fortsatt FIOL-studien, hvor tidligere ubehandlede pasienter med EGFR-mutasjoner blir behandlet med osimertinib.

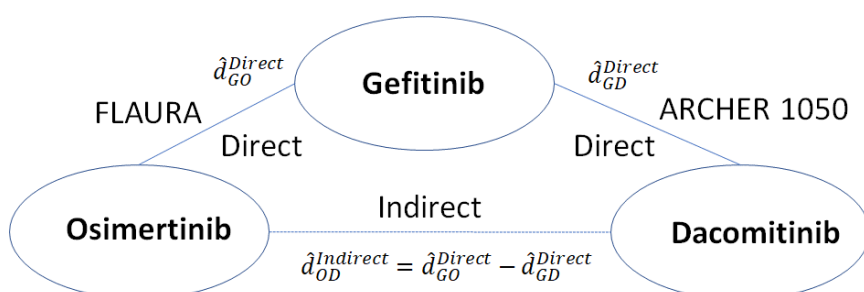
Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

FLAURA er en randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll. Studien ligger til grunn for den innvilgete markedsføringstillatelsen, og vurderes å være av tilstrekkelig kvalitet til å brukes direkte i den helseøkonomiske analysen. Studien var stratifisert for etnisk opphav (asiatisk mot ikke-asiatisk) og mutasjon (ekson 19-delesjon eller L858R).

2.2 INDIREKTE SAMMENLIGNING MOT DAKOMITINIB

Basert på norske behandlingsretningslinjer og klinisk praksis vil dakomitinib være komparator for en andel pasienter med EGFR-mutert NSCLC. Direkte sammenliknende studier mellom osimertinib og dakomitinib finnes ikke, og det er derfor gjennomført en justert indirekte sammenlikning mellom osimertinib og dakomitinib basert på studiene FLAURA og ARCHER 1050.

Den indirekte sammenligningen er basert på Buchers metode med gefitinib som felles komparator (18). Komparatorarmen i FLAURA var gefitinib/erlotinib, og AstraZeneca antar at gefitinib og erlotinib er likeverdige med hensyn på effekt. Nettverket sammenligningen er basert på er oppsummert under:



Figur 1 Nettverket den indirekte sammenligningen er basert på

For å beregne HR for osimertinib mot dakomitinib ble følgende likning benyttet:

$$HR = \text{Exp} (\log (HR_T) - \log (HT_C)).$$

En forutsetning for metoden er at studiedesign og pasientpopulasjonene er sammenliknbare og metoden antar proporsjonal hasard (PH). Tabellen under sammenlikner studiedesign for FLAURA og ARCHER 1050. Begge studiene var randomiserte fase III internasjonale multisenterstudier, men ARCHER 1050 var åpen og FLAURA var dobbeltblindet.

Tabell 7 Sammenlikning av studiedesign for FLAURA og ARCHER 1050 (Kilde AstraZeneca)

Study name (Trial name/ NCT)	Study phase Blinding	Study setting Study country	Intervention Comparator	Enrolled (N) Randomised (N)	Analysis type Efficacy Safety	Median follow-up (weeks)
Soria 2018 (FLAURA/ NCT02296125)	Phase III Double-blind	Multi-centre international	Osimertinib Standard EGFR-TKI (Erlotinib/Gefitinib)	994 556	ITT ITT	PFS: Osimertinib: 65 (0–108.77) weeks Standard EGFR- TKI: 42.03 (0– 113.1) weeks
Wu 2017 (ARCHER 1050/ NCT01774721)	Phase III Open label	Multi-centre international	Dacomitinib Gefitinib	720 452	ITT mITT	<u>Cut-off date:</u> 29 July 2016 PFS: 95.69 (95% CI: 87.97– 103.57) weeks Dacomitinib: 95.76 (95% CI: 87.97–103.57) weeks Gefitinib: 99.67 (95% CI: 87.97– 111.8) weeks

Key: ITT, intent to treat; mITT, modified intent to treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival;

Pasientkarakteristika er sammenliknet i tabellen under. AstraZeneca beskrev at pasientkarakteristika var overveiende sammenliknbare med unntak av noe høyere andel asiater og at pasienter med CNS metastaser var ekskludert i ARCHER 1050 sammenliknet med FLAURA.

Tabell 8 Sammenstilt pasientkarakteristika i FLAURA og ARCHER 1050

Study name (Trial name/ NCT)	Treatment	N	Median age (yrs) (min-max)	Male n(%)	Asian Race	CNS metastasis	Smoking status: Current Never Ex-smoker	ECOG: 0 1 2	EGFR-mutation: Exon 19 del L858R
Soria 2018 (FLAURA/ NCT02296 125)	Osimertinib	279	64 (26–85)	101 (36)	174 (62)	53 (19)	8 (3) 182 (65) 89 (32)	112 (40) 167 (60) NR	175 (63) 104 (37)
	Standard EGFR-TKI (Erlotinib/Ge fitinib)	277	64 (35–93)	105 (38)	173 (62)	63 (23)	9 (3) 175 (63) 93 (34)	116 (42) 160 (58) NR	174 (63) 103 (37)
Wu 2017 (ARCHER 1050/ NCT01774 721)	Dacomitinib	227	62 (28–87)	81 (36)	170 (74.9)	Excluded	15 (6.6) 147 (64.8) 65 (28.6)	75 (33) 152 (67) NR	134 (59) 93 (41)
	Gefitinib	225	61 (33–86)	100 (44)	176 (78.2)	Excluded	19 (8.4) 144 (64) 62 (27.6)	62 (27.6) 163 (72.4) NR	133 (59.1) 92 (40.9)

Key: NR, not reported; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Notes: ^a Data reported as mean (SD); ^b Data discrepancy: associated table reported n=20 for afatinib.

AstraZeneca beskrev ulikheter i behandlingsbytte spesielt til tredjegerasjons TKI var høyere i FLAURA (30,7 %) sammenliknet med ARCHER 1050 (9,7 % og 11,1 % i henholdsvis dakomitinib- og gefitinib-armen). Behandlingsbytte kan påvirke endepunktet OS dersom byttet skjer ved progresjon.

Legemiddelverkets vurdering av indirekte sammenlikninger

Den enkle indirekte sammenligningen som ble gjort for dakomitinib mot osimertinib er basert på to direkte sammenlignende studier. Disse studiene hadde sammenfallende design, men ARCHER 1050 ble gjennomført før osimertinib var tilgjengelig, og pasientene i denne studien fikk derfor ikke osimertinib ved progresjon. Dette kan gjøre at anslagene på totaloverlevelse mellom studiene er noe skjevt i favør av dakomitinib.

Pasientkarakteristika var overveiende sammenfallende, men det er noen ulikheter som kan påvirke resultatet av de indirekte sammenlikningene. FLAURA hadde en noe lavere andel pasienter av asiatisk etnisitet (62 %) enn ARCHER 1050 (46,5 %). Tabellen under viser resultater for asiater og ikke-asiater fra de to studiene.

Tabell 9 PFS og OS resultater for asiater og ikke-asiater fra FLAURA (19) og ARCHER 1050 (20)

PFS	FLAURA			ARCHER		
	n	HR	95 % KI	n	HR	95 % KI
Asiater	347	0,55	0,42-0,72	346	0,51	0,39-0,66
Ikke-asiater	209	0,34	0,23-0,48	106	0,89	0,57-1,39
OS	FLAURA			ARCHER		
	n	HR	95 % KI	n	HR	95 % KI
Asiater	347	1,00	0,75-1,32	346	0,812	0,595-1,108
Ikke-asiater	209	0,54	0,38-0,77	106	0,721	0,433-1,201

Effekten av osimertinib er bedre i ikke-asiatisk subgruppe for både PFS og OS sammenliknet med asiater, men for dakomitinib er det motsatt for PFS og ikke så markert forskjell for OS. Hvis etnisitet er effektmodifiserende vil dette kunne gi bias i resultatet fra en indirekte sammenlikning dersom denne virkningen er ulik i de to legemidlene som sammenliknes. I den innsendte analysen brukes bare resultatene fra ikke-asiater, slik at denne problemstillingen ikke er aktuell for denne vurderingen, men dette må vurderes dersom en skulle brukt denne sammenligningen på ITT-populasjonene.

Pasienter med CNS metastaser var ekskludert i ARCHER 1050 og kan være en kilde til bias da pasienter med CNS metastaser oftest har dårligere prognose og mer langtkommen sykdom. Klinikere bekrefter at denne forskjellen i pasientpopulasjonene mellom ARCHER 1050 og FLAURA er av betydning og kan gjøre at populasjonen i ARCHER har bedre prognose. AstraZeneca hevdet CNS metastaser trolig ikke var effektmodifiserende fordi i studien LUX-Lung 7 (afatinib vs. gefitinib) hadde OS for pasientene med CNS metastaser overlappende konfidensintervall som OS for pasientene uten CNS metastaser. Osimertinib har effekt også hos pasienter med metastaser i CNS og trolig er ikke fravær av CNS metastaser i ARCHER 1050 av stor betydning. Dersom effekten av dakomitinib sammenlignet med gefitinib på CNS-metastaser er dårligere enn for osimertinib vil dette gjøre at sammenligningen får en skjevhet som gjør at dakomitinib kommer bedre ut.

Legemiddelverket påpeker også at antagelsen om at komparatorarmen i ARCHER 1050 (gefitinib) kan ansees lik som komparatorarmen i FLAURA (gefitinib /erlotinib) kan introdusere bias i en indirekte sammenlikning som hviler på antagelse om sammenliknbarhet. Imidlertid antas det både i handlingsprogrammet (2) og i en indirekte sammenlikning (21) at effekten av gefitinib og erlotinib på EGFR-mutert lungekreft er svært lik. Klinikere støtter denne antagelsen både for effekt og sikkerhet.

Det var også en ubalansert kjønnsforskjell i ARCHER 1050; 64 % kvinner i dakomitinib-armen og 56 % kvinner i gefitinib-armen. Klinikere beskriver at kvinner har bedre prognose enn menn. Dette kan gjøre at dakomitinib kommer bedre ut.

Legemiddelverket godtar likevel de indirekte sammenlikningene. Resultater er vist i kap 3.4.1.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Data fra Reseptregisteret tyder på at pasienter som får behandling med EGFR-TKI-er er omtrent 70 år i gjennomsnitt, og at det er betydelig flere kvinner som menn som får disse legemidlene. Legemiddelverket antar at pasientene som vil få osimertinib vil ligne på pasientene som i dag får EGFR-TKI-er, altså pasienter med alle aktiverende mutasjoner i EGF-reseptoren. Det finnes ikke norske data for hva slags mutasjoner pasienter vil ha i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket antar at fordelingen vil ligne på en fransk studie (22), hvor mellom 80 % og 90 % av pasientene hadde ekson 19 delesjon eller L858R-mutasjonen i ekson 21. Dette er også i samsvar med det som ble sett i FLAURA-studien. I den norske, utprøverinitierte FIOI-studien var gjennomsnittsalder [REDACTED]

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

De viktigste pasientkarakteristika fra den kliniske studien er oppsummert under (Tabell 10).

Gjennomsnittsalderen i studien var 64, og 36 % av pasientene ble beskrevet som hvite.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 10 Pasientkarakteristika fra FLAURA-studien (17)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Osimertinib (N = 279)	Standard EGFR-TKI (N = 277)
Age — yr		
Median	64	64
Range	26–85	35–93
Male sex — no. (%)	101 (36)	105 (38)
Race — no. (%) [†]		
White	101 (36)	100 (36)
Asian	174 (62)	173 (62)
Other	4 (1)	4 (1)
Smoking status — no. (%)		
Never	182 (65)	175 (63)
Current	8 (3)	9 (3)
Former	89 (32)	93 (34)
WHO performance status — no. (%) [‡]		
0	112 (40)	116 (42)
1	167 (60)	160 (58)
Missing data	0	1 (<1)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	275 (99)	272 (98)
Other [§]	4 (1)	5 (2)
Overall disease classification — no. (%)		
Metastatic [¶]	264 (95)	262 (95)
Locally advanced	14 (5)	15 (5)
Missing data	1 (<1)	0
Metastases — no. (%)		
Visceral metastases**	94 (34)	103 (37)
CNS metastases ^{††}	53 (19)	63 (23)
EGFR mutation type at randomization — no. (%)		
Exon 19 deletion	175 (63)	174 (63)
L858R	104 (37)	103 (37)
EGFR mutation type by central test — no. (%) ^{‡‡}		
Exon 19 deletion	158 (57)	155 (56)
L858R	97 (35)	90 (32)
No mutation detected, invalid test, or no or inadequate sample	24 (9)	32 (12)
EGFR-TKI comparator — no. (%)		
Gefitinib	NA	183 (66)
Erlotinib	NA	94 (34)

* No formal comparison between the two groups was performed for baseline characteristics. CNS denotes central nervous system, EGFR-TKI epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, and NA not applicable. Percentages may not total 100 because of rounding.

[†] Race was reported by the patient. The category of "other" includes black, American Indian, and Alaska Native.

[‡] The World Health Organization (WHO) performance status of 0 indicates that the patient is fully active and able to carry out all predisease activities without restrictions, and a WHO performance status of 1 indicates that the patient is restricted in physically strenuous activity but is ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, such as light housework or office work.

[§] Five patients (two in the osimertinib group and three in the standard EGFR-TKI group) had large-cell carcinoma; three patients (one in the osimertinib group and two in the standard EGFR-TKI group) had adenocarcinoma; and one patient (in the osimertinib group) had a carcinoid tumor.

[¶] The patient had any metastatic site of disease.

^{||} The patient had only locally advanced sites of disease.

** Visceral metastases were determined programmatically from baseline data for which the disease site was described as adrenal, ascites, brain or CNS, gastrointestinal, genitourinary, hepatic (including gallbladder), liver, other CNS, pancreas, peritoneum, or spleen. Also included were other metastatic sites, such as those occurring in the eye and thyroid, as identified as extrathoracic visceral sites by AstraZeneca physicians.

^{††} CNS metastases were determined programmatically from baseline data for the CNS lesion site, medical history, surgery, or radiotherapy.

^{‡‡} A patient could have more than one type of mutation.

På oppfordring fra Legemiddelverket har AstraZeneca også sendt inn en analyse som kun ser på de ikke-asiatiske pasientene i FLAURA. Karakteristika for disse pasientene i FLAURA-studien er vist under, og sammenlignet med to andre kilder: den nordiske FIOL-studien og en europeisk registerstudie (23)

Tabell 11 Pasientkarakteristika for ikke-asiatiske pasienter i ulike studier

Variable	FLAURA (SoC) (N=104)	FLAURA (Osimertinib) (N=105)	Santorini (N=183)	FIOL (N=100)
Mean Age (Range)	63.8 (37-93)	64.2 (40-83)	62.3 (35-81)	63.5 (35-81)
Gender (Female)	71 (68.3)	70 (66.7)	85 (46.4)	70 (70.0)
Stage of disease (IIIb-IV)	88 (84.6)	82 (78.1)	171 (93.4)	82 (82.0)
WHO PS (1)	54 (51.9)	167 (58.1)	143 (78.1)	143 (143.0)
Mutation type (Exon 19 del)	63 (60.6)	66 (62.9)	139 (76.0)	139 (139.0)
CNS metastases (Yes)	26 (25.0)	19 (18.1)	12 (6.6)	12 (12.0)
Extra thoracic / visceral metastases (Yes)	45 (43.3)	33 (31.4)	93 (50.8)	93 (93.0)

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientkarakteristika i den innsendte modellen er hentet fra FLAURA. Det er også muligheten til å se på ikke-asiatiske pasienter isolert.

Legemiddelverkets vurdering

Det antas at alle pasienter, inkludert de med sjeldne aktiverende mutasjoner vil få behandling med osimertinib. Disse ble ikke inkludert i FLAURA-studien, men Legemiddelverket mener dette trolig vil ha nokså liten innvirkning på IKER, siden det dreier seg om nokså få forskjeller, og at effektforskjellen trolig er nokså begrenset.

I studien var flertallet av pasientene fra Øst-Asia (i hovedsak Japan og Kina), og det var stratifisert for etnisk opprinnelse i studien. Dette gjør at randomiseringen fortsatt er intakt, og reduserer risiko for systematiske skjevheter ved å se på undergrupper basert på etnisitet. Forekomsten av EGFR-mutasjoner er betydelig høyere i Øst-Asia enn i resten av verden (24). Hos pasienter tidligere behandlet med en annen EGFR-TKI og som deretter fikk osimertinib, var det ingen betydelige etniske forskjeller i effekten av osimertinib sammenlignet med kjemoterapi (1). Samtidig tyder data fra andre studier med EGFR-TKI-er på at prognosen er noe bedre hos asiater enn hos ikke-asiater, og det ser ut til å være en effektforskjell mellom asiater og ikke-asiater i FLAURA (19, 20, 25). AstraZeneca er usikre på om forskjellen skyldes ulik genetikk, eller om den heller kan forklares med ulik behandling eller miljøfaktorer i ulike land, og dataene fra FLAURA er ikke tilstrekkelige til å svare på dette, siden de fleste asiaterne også bor i asiatiske land. Legemiddelverket mener det er av underordnet betydning hvilken forklaring som måtte stemme. De tilgjengelige dataene tyder på at det kan være forskjeller mellom asiater og ikke-asiater som gjør det rimelig å utelukke asiater i en metodevurdering som skal ta utgangspunkt i norsk klinisk praksis. Samtidig øker dette usikkerheten, siden pasienttallet blir lavere. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener også disse pasientene i større grad representerer pasienter i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at det kan være nyttig å vise effekten både hos hele studiepopulasjonen og for ikke-asiatisk populasjon. Den ikke-asiatiske pasientpopulasjonen vil i større grad gjenspeile pasienter i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket har i metodevurderingen av dakomitinib for samme pasientpopulasjon basert seg på alle pasientene i studien, selv om flertallet var fra Asia. For dakomitinib tydet resultatene på at effekten var bedre for asiater enn andre, men Legemiddelverket mente at denne forskjellen trolig skyldtes en tilfeldighet (13).

Data fra Reseptregisteret tyder på at medianalder for bruk av EGFR-TKI-er er omtrent 70 [redacted]. I metodevurderingen av dakomitinib brukte Legemiddelverket en gjennomsnittsalder på 68 år for tidligere ubehandlede pasienter med lungekreft (13), og Legemiddelverket mener det er rimelig også i metodevurderingen av osimertinib. Gitt den dårlige prognosen for lungekreft, mener Legemiddelverket at forskjellen i alder mellom studien og norsk praksis har liten betydning for kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket mener pasientene fra FLAURA er tilstrekkelig like pasienter i norsk klinisk praksis til at dataene fra FLAURA kan brukes i den helseøkonomiske analysen, men bruker en alder på 68 år i alvorlighetsberegningene. Legemiddelverket viser analyser både for hele studiepopulasjon, og for en undergruppe av ikke-asiater.

3.2 INTERVENSJON

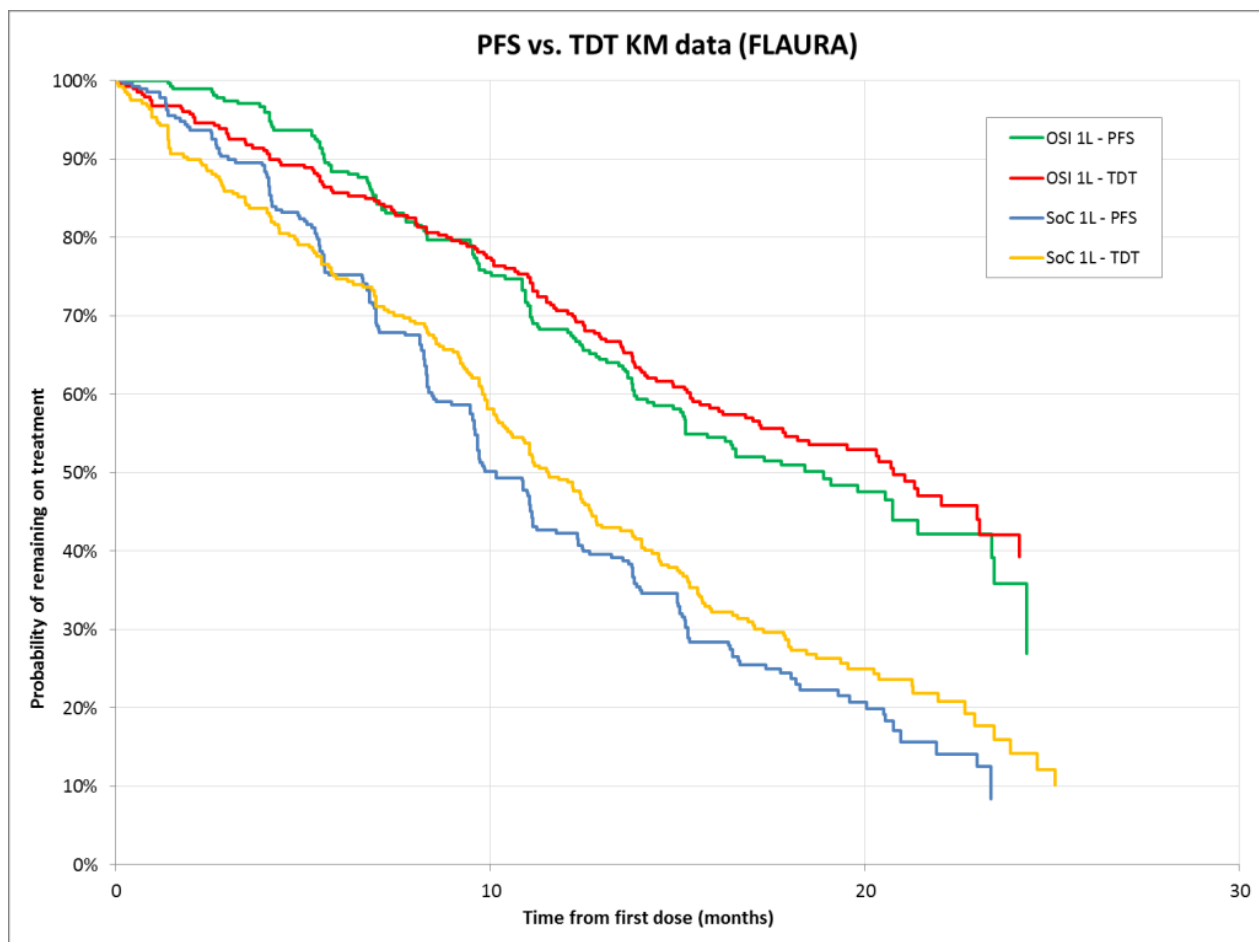
Norsk klinisk praksis

Det antas at osimertinib vil bli dosert som beskrevet i preparatomtalen (14), altså 80 mg daglig, med mulighet til å redusere dosen til 40 mg dersom pasienten får bivirkninger som gjør dosereduksjon nødvendig.

I følge preparatomtalen skal osimertinib brukes frem til progresjon, men klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt mener at en del pasienter vil bli behandlet etter progresjon. Dette gjelder i hovedsak pasienter med begrenset progresjon, hvor klinikerne mener de kan ha klinisk nytte av videre behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studien ble pasientene behandlet med 80 mg daglig, med mulighet for dosereduksjon til 40 mg dersom pasienten fikk bivirkninger som gjorde det nødvendig. Pasientene fikk behandling til progresjon eller uakseptable bivirkninger. Pasientene kunne få behandling etter progresjon dersom behandlende lege mente de ville få klinisk nytte av det (14). I studien var det litt flere pasienter som var progresjonsfrie enn som sto på behandling omtrent de første 6 månedene, etter det var det noe flere pasienter som fikk behandling enn som var progresjonsfrie (ITT-populasjon).



Figur 2 Forholdet mellom PFS og behandlingstid (TDT) for både osimertinib (OSI) og standardbehandling (SoC). Kilde: Innsendt dokumentasjon

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte modellen er doseringen 80 mg daglig. Det er mulig å velge dosereduksjon i modellen, men gitt at det er lik pris mellom 40 mg og 80 mg er dette ikke relevant.

AstraZeneca har modellert behandlingsvarighet basert på PFS og angir følgende punkter som hovedgrunner:

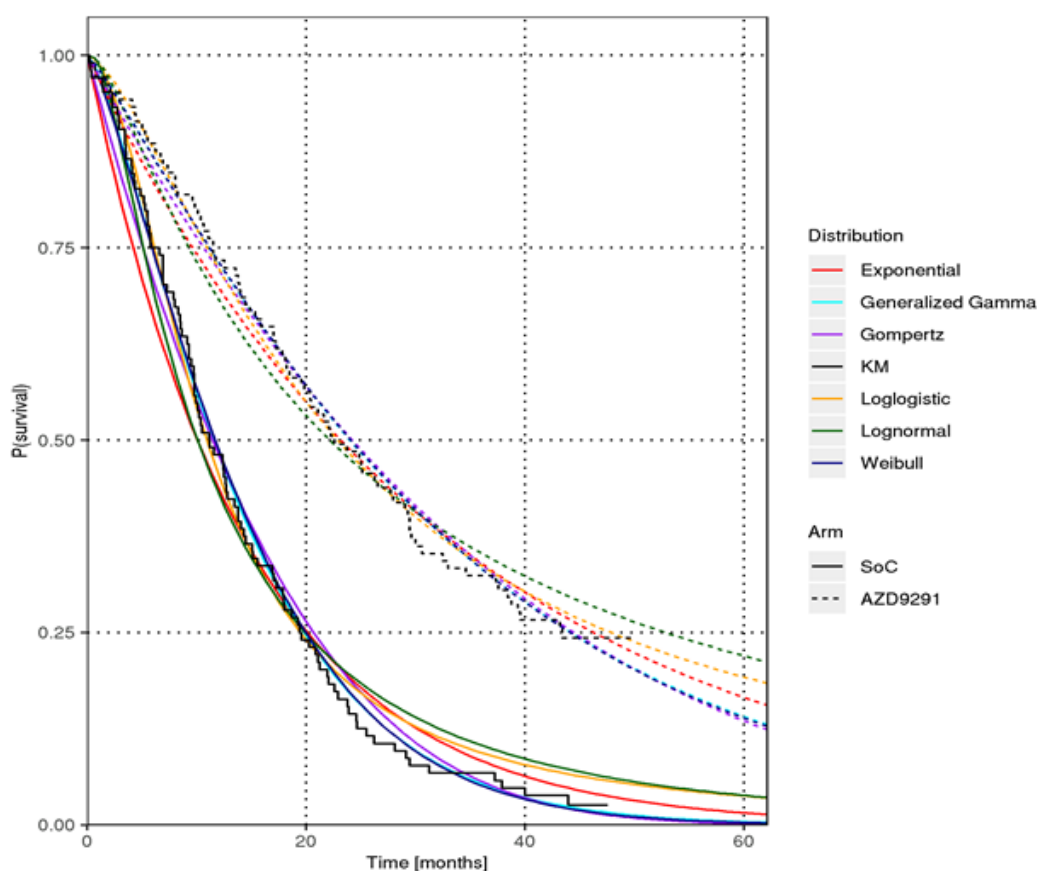
- Preparatomtalen angir at behandling skal fortsett til progresjon eller uakseptabel toksisitet
- Kliniske eksperter angir at behandling 2-3 måneder etter progresjon er vanlig, men dette er kortere enn gjennomsnittlig varighet av behandling etter progresjon i FLAURA
- OS kan potensielt bli påvirket av behandling med osimertinib etter progresjon, men sannsynligvis lavere effekt etter progresjon enn før progresjon

- Behandlingskostnader basert på PFS kan overestimere kostnadseffektiviteten av osimertinib, mens behandlingskostnader basert på TTD vil underestimere kostnadseffektiviteten i klinisk praksis
- For å balansere, vil derfor kostnader basert på PFS være bedre fordi det er sannsynlig at effekten etter progresjon øker mindre enn kostnadene.
- Behandlingskostnader estimert på PFS vil være konsistent med bruk av PFS for å definere nytteverdier i helsestadiet i motsetning til en tilnærming basert på at pasientene fortsatt er på behandling

AstraZeneca viser også til at PFS og TTD var like lange (9,7 md.) i EU kohorten av ASTRIS studien (N=759). ASTRIS er en åpen, enkeltarmet fase III studie hvor pasienter med T790M mutasjon ble behandlet med osimertinib frem til tap av klinisk nytte i en real-world setting.

AstraZeneca valgte Weibull med antagelse om PH for både den ikke-asiatiske populasjonen og for ITT-populasjonen da Weibull hadde best tilpasning basert på AIC og BIC og logkumulativ hasards plott antydde at PH kunne være rimelig.

Figuren under viser parametrisk framskriving av TTD for ikke-asiatisk populasjon



Figur 3 Parametrisering hos ikke-asiater (Kilde innsendt dokumentasjon)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at dosereduksjonene som ble observert i studien omtrent vil tilsvare norsk klinisk praksis. Siden behandlingskostnadene er uavhengig av dosering, har Legemiddelverket ikke tatt stilling til hvor mange pasienter som vil få redusert dose.

Legemiddelverkets vurdering av behandlingsvarighet

Legemiddelverket mener det er riktig å anvende TTD fra FLAURA til å modellere behandlingsvarighet da dette reflekterer det som faktisk var behandlingsvarighet i studien, og som er den behandlingstid som har gitt den overlevelsen som er lagt til grunn i analysen. Som AstraZeneca selv skriver, mener klinikere det vil være bruk av osimertinib utover progresjon i klinisk praksis. Dette er også i samsvar med tilbakemeldinger Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter. I studien kunne pasienter i begge armene fortsette etter progresjon. Legemiddelverket mener dette styrker det å bruke faktisk behandlingstid fra FLAURA som mål for behandlingsvarighet i metodevurderingen, ettersom denne anses som representativ for norsk klinisk praksis. I modellen tilsvarende dette TTD. Dette er i samsvar med det som ble anvendt i metodevurderingen av osimertinib i andrelinje (1) og for dakomitinib i førstelinje (13). Gitt de relativt modne dataene, mener Legemiddelverket det er rimelig å legge vekt på statistisk tilpasning av kurvene, og godtar AstraZenecas valg av framskrivning av behandlingstid med Weibull, og proporsjonal hasard for begge populasjonene.

Legemiddelverket godtar antagelsene knyttet til intervensjonen, men bruker observert behandlingstid fra studien i stedet for PFS til å modellere behandlingstid.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter i norsk klinisk praksis behandles med EGFR-TKI-er. I handlingsprogrammet anbefales dakomitinib som førstevalg eller en av de andre TKI-ene basert pris, gefitinib er foretrukket blant de andre legemidlene. Idet gjeldende LIS-anbudet er det gefitinib som er anbefalt for pasienter som ikke anses egnet for dakomitinib (26, 27). Tilbakemeldinger fra klinikere tyder på at man fremover i økende grad vil bruke gefitinib til nye pasienter dersom osimertinib ikke innføres, siden klinisk erfaring viser at bivirkningene var mer problematiske enn først antatt. Osimertinib er ikke innført som andrelinjebehandling i Norge, men det foreligger en metodevurdering av denne linjen (1), som bør sees i sammenheng med denne vurderingen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte kliniske studien kunne legene velge mellom gefitinib og erlotinib. AstraZeneca har også sendt inn en indirekte sammenligning mot dakomitinib. I den innsendte kliniske studien fikk 31 % av pasientene i kontrollarmen osimertinib etter progresjon.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte modellen er det mulig å velge mellom afatinib, gefitinib og erlotinib som komparator. I modellen antas det lik effekt for alle tre produktene. Det er også mulig å velge analyse hvor dakomitinib er komparator, og Legemiddelverket vil også vise denne. I modellen er det mulig å velge etterfølgende behandling, og også å se bort fra kostnadene til osimertinib som etterfølgende behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på de gjeldende retningslinjene og LIS-anbefalingene er det rimelig å anta at det ikke er effektforskjeller av betydning mellom de ulike EGFR-TKI-ene, bortsett fra dakomitinib. Klinikerne mener at man fremover i økende grad vil starte nye pasienter med gefitinib, grunnet erfaring med bivirkninger. Legemiddelverket vil derfor vise kostnadseffektivitet både mot dakomitinib og gefitinib, men legger hovedvekten på gefitinib.

Når det gjelder etterfølgende behandling med osimertinib, er denne per i dag ikke innført som et behandlingsalternativ i andre linje i norsk klinisk praksis. Basert på tidligere metodevurderinger (1) er det likevel sannsynlig at dersom osimertinib er kostnadseffektivt i førstelinje, er det også kostnadseffektivt i andrelinje. Andelen som fikk osimertinib i andrelinje synes rimelig. Legemiddelverket vil derfor i sin hovedanalyse inkludere kostnader til bruk av osimertinib etter en annen EGFR-TKI, og baserer behandlingens lengden i andrelinje på det som ble modellert i den tidligere metodevurderingen, 13,9 måneder i gjennomsnitt.

Legemiddelverket godtar innsendt komparator, men endrer som for osimertinib framskrivningen av behandlingens lengde ved å bruke observert behandlingens lengde fra studien.

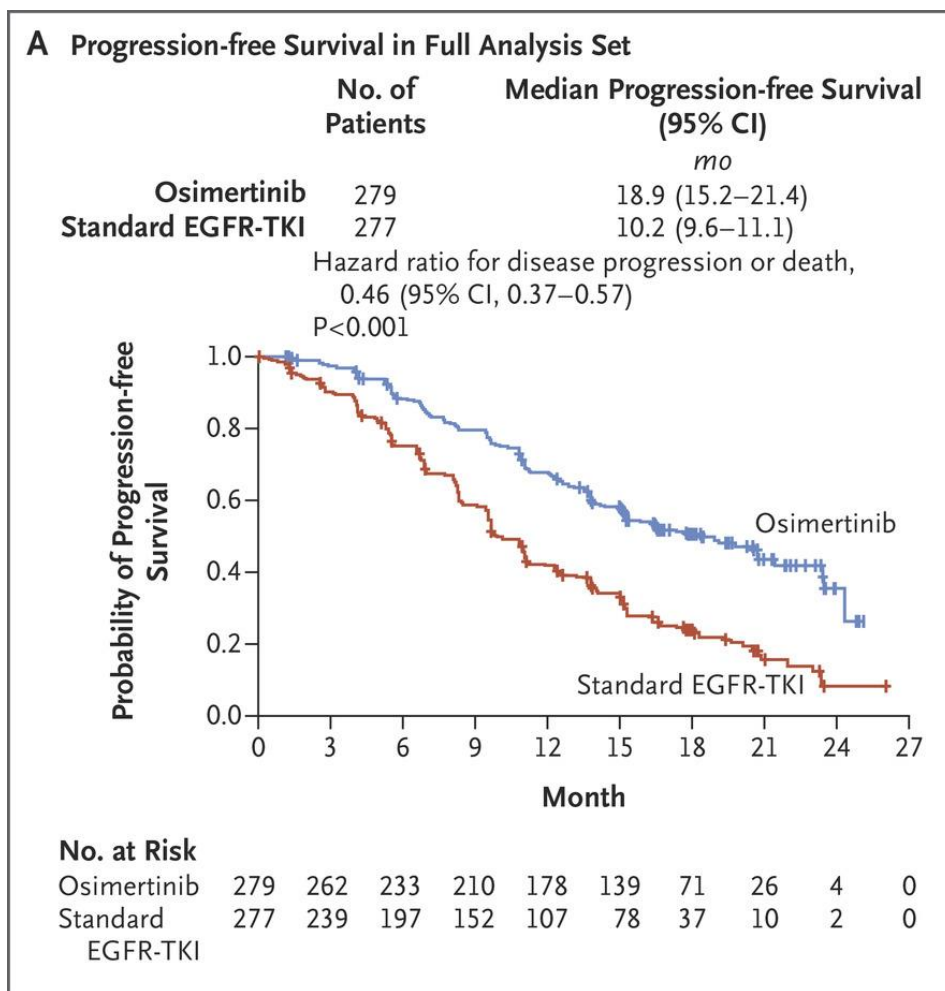
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I FLAURA-studien var utprøvervurdert PFS det primære endepunktet. Ved første datakutt i den innsendte analysen hadde 48,7 % av pasientene i osimertinib-armen og 74,4 % i komparatorarmen hatt progresjon eller død. Median PFS var 18,9 måneder (95 % KI: 15,2 – 21,4) for osimertinib-armen sammenlignet med 10,2 måneder (95 % KI: 9,6–11,1) for komparatorarmen (HR: 0,46 [0,37–0,57]; $p < 0,0001$). Dataene for PFS ble ikke oppdatert ved det senere datakuttet for totaloverlevelse (OS).

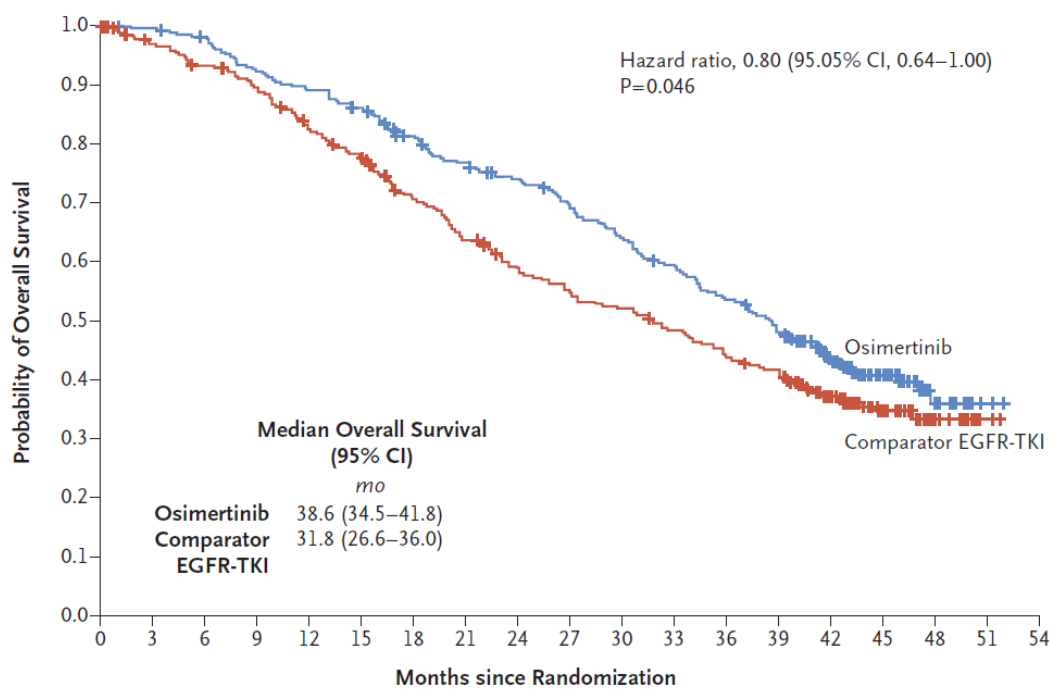
Kaplan-Meier-plottene for PFS er vist under.



Figur 4 PFS fra FLAURA-studien (17)

Data for OS ble oppdatert med et nytt datakutt i juni 2019. Ved dette datakuttet var 321 (58 %) av pasientene i studien døde. Median OS var 38,6 måneder (95% KI: 34,5 to 41,8) i osimertinib-armen og 31,8 måneder (95% KI: 26,6 til 36,0) i komparatorarmen (HR = 0,80; 95,05% CI: 0,64 til 1,00; P = 0,046) (19).

Kaplan-Meier-plot for totaloverlevelse er vist under.

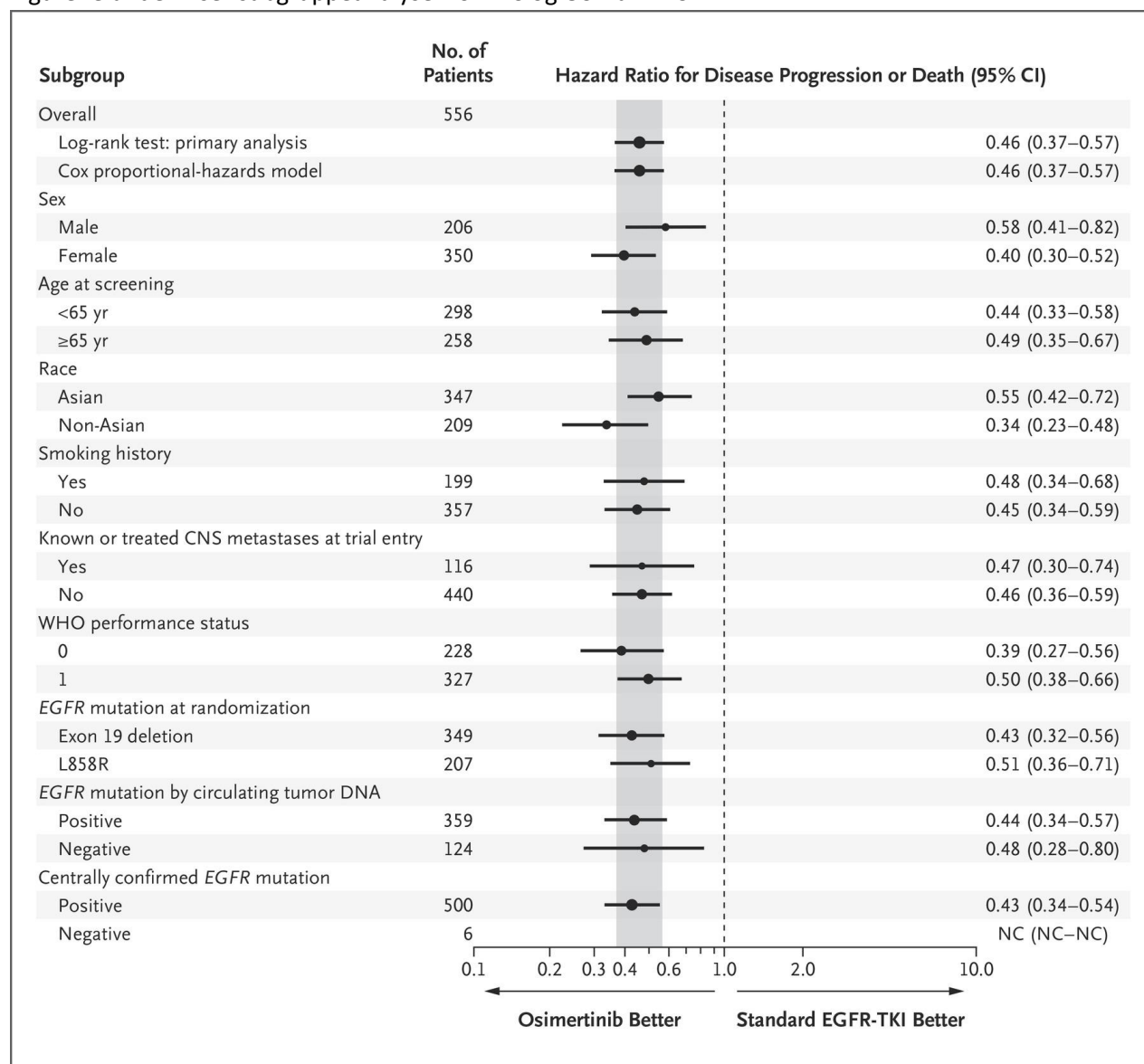


No. at Risk

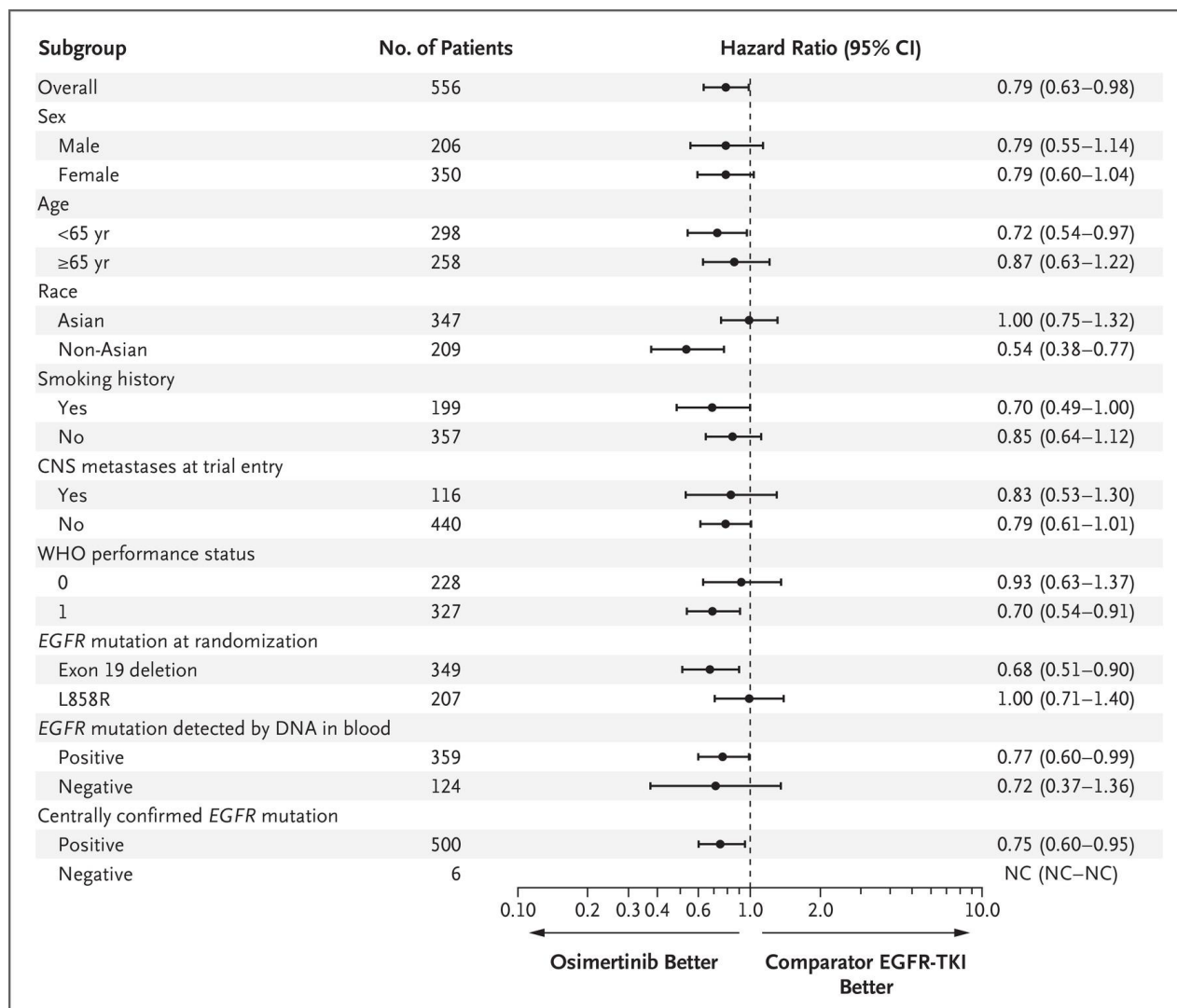
Osimertinib	279	276	270	254	245	236	217	204	193	180	166	153	138	123	86	50	17	2	0
Comparator EGFR-TKI	277	263	252	239	219	205	182	165	148	138	131	121	110	101	72	40	17	2	0

Figur 5 Totaloverlevelse fra FLAURA-studien, ITT-populasjon (DCO: juni 2019) (19)

Figurene under viser subgruppeanalyser for PFS og OS fra FLAURA.



Figur 6 Hasardratio for PFS for osimertinib, sammenlignet med vanlig behandling for ulike subgrupper (17)



Figur 7 Totaloverlevelse i FLAURA for ulike subgrupper (19).

Dataene indikerer at ikke-asiatiske pasienter har bedre effekt av osimertinib, relativt til gefitinib, enn asiatiske pasienter. Det er ingen andre av de analyserte subgruppene har en like tydelig effektforskjell som etnisk opphav. Denne forskjellen er også statistisk signifikant (19). Median PFS hos ikke-asiater var 24,3 måneder (95 % KI: 16,3–NE) for osimertinib og 9,7 måneder (95 % KI: 8,2–11,1) for komparator. For OS hos ikke-asiater var median fra 24 måneder i komparatorarmen sammenlignet med 43 måneder i osimertinibarmen.

Indirekte sammenlikning av osimertinib mot dakomitinib for ikke-asiatisk populasjon

Inputdata og resultater for indirekte sammenlikning av PFS og OS fra FLAURA og ARCHER 1050 for ikke-asiatisk populasjon er vist i tabellene under. AstraZeneca har ikke implementert den indirekte sammenlikningen for hele studiepopulasjonen i den innsendte modellen. Siden resultatene fra denne modellen ikke tyder på at osimertinib er kostnadseffektiv for denne populasjonen sammenlignet med

gefitinib, vil dette trolig i liten grad påvirke beslutningen, og Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt denne analysen.

Tabell 12 Inputdata og resultater fra indirekte sammenlikninger av PFS fra FLAURA og ARCHER 1050, ikke-asiatisk populasjon (Kilde AstraZeneca)

	O vs G	D vs G		
Direct estimate (HR):	0.34	0.89		
Inferior limit of 95% CI of direct estimate:	0.23	0.57		
Superior limit of 95% CI of direct estimate:	0.48	1.39		
			CI 95%	z
Adjusted indirect estimate (HR) O vs D:	0.38	0.21 to 0.68	-3.26	0.0011

Tabell 13 Inputdata og resultater fra indirekte sammenlikninger av OS fra FLAURA og ARCHER 1050, ikke-asiatisk populasjon (Kilde AstraZeneca)

	O vs G	D vs G		
Direct estimate (HR):	0.542	0.721		
Inferior limit of 95% CI of direct estimate:	0.378	0.433		
Superior limit of 95% CI of direct estimate:	0.772	1.201		
			CI 95%	z
Adjusted indirect estimate (HR) O vs D:	0.752	0.403 to 1.401	-0.90	0.369

Resultatene viste at i ikke-asiatisk populasjon gav osimertinib statistisk signifikant forbedret PFS sammenliknet med dakomitinib (HR 0,38 og 95 % KI 0,21-0,68). For OS viste analysen ikke signifikant forskjell mellom osimertinib og dakomitinib (HR 0,752 og 95 % KI 0,403-1,401).

Innsendt helseøkonomisk modell.

I den opprinnelig innsendte modellen var det inkludert analyse hvor relativt effektestimat var basert på en kompleks kovariatjustert regresjonsanalyse for å justere for utvalgte pasientkarakteristika. Basert på den innsendte dokumentasjonen vurderte Legemiddelverket at hoveddriveren for estimert forskjell mellom ITT-analysen og den kovariatjusterte analysen var asiatisk mot ikke-asiatisk etnisitet. Den kovariatjusterte regresjonsanalysen var lite transparent, og Legemiddelverket etterspurte derfor en modell hvor den ikke-asiatiske subgruppen (heretter ikke-asiatisk populasjon) fra FLAURA var inkludert i tillegg til analysen basert på ITT-populasjonen. Under beskrives derfor denne oppdaterte modellen fra AstraZeneca.

I den helseøkonomiske modellen brukes Kaplan-Meier (KM) effektdata direkte fra FLAURA-studien for ITT-populasjonen og for ikke-asiatisk populasjon. Inkluderte endepunkter var PFS, OS og TTD. Endepunktene ble parametrisert og ekstrapolert utover studieoppfølgingstiden med følgende mulige kurvevalg: eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal og Weibull. Statistisk tilpasning ble vurdert basert på AIC og BIC og på forespørsel også basert på smoothed hasardsplott for vurdering av

hasardform og QQ-plott for vurdering av AFT-antagelsen. Antagelsen om proporsjonal hasard ble vurdert basert på logkumulativ hasardsplott og plott av Cox-Snell residualer.

For PFS er relative effektestimater fra datakutt 1 (12. juni 2017), som er det siste tilgjengelige datakuttet for PFS. For OS er relative effektestimater fra datakutt 2 (23. juni 2019). TTD er også fra datakutt 2.

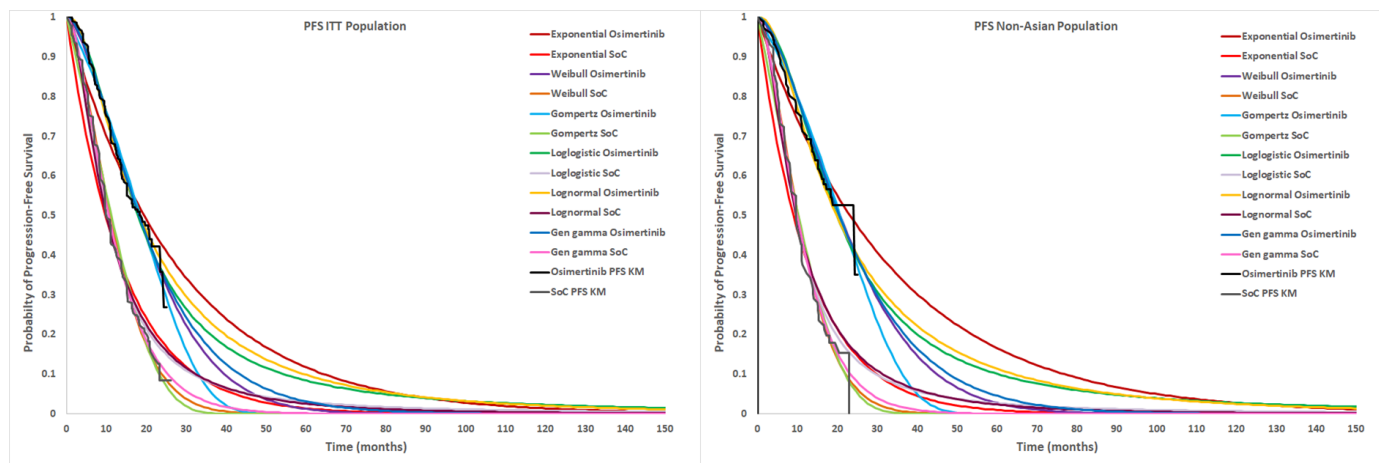
Figurer og tabeller med diagnostiske plott og statistiske tilpasningskriterier brukt i vurdering av kurvetilpasning er inkludert i appendiks 1.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

AstraZeneca valgte felles tilpasning til parametriske funksjoner med behandling som kovariat for både ITT-populasjonen og den ikke-asiatiske populasjonen fordi antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ble vurdert som oppfylt, som vist i figuren under. QQ-plott viste at antagelsen om accelerated failure time (AFT) også var oppfylt for ITT-populasjonen, men ikke for den ikke-asiatiske populasjonen.

AstraZeneca valgte Weibull for både ITT og ikke-asiatisk populasjon fordi basert på AIC/BIC var Weibull-funksjonen best tilpasset, og Weibull viste god tilpasning og rimelig framskrivning. Basert på plott av smoothed hasard fra studiedataene sammenliknet med hasarden for de ulike parametriske funksjonene, vurderte AstraZeneca også her at Weibull og generalisert gamma viste en form som var rimelig og i samsvar med hasardformen fra FLAURA dataene for ITT-populasjonen. For begge behandlingsarmer var hasarden tilnærmet jevnt økende med tiden. For ikke-asiatisk populasjon var hasarden for osimertinib-armen økende fram til 10-12 måneder med avflatning og deretter synkende med tiden fra om lag 15 måneder. Hasardformen er usikker utover i tid fordi antall pasienter at risk etter hvert blir lavt og andelen sensurerte pasienter er høy. Komparatorarmen har jevnt stigende hasard over tid. Også for ikke-asiatisk populasjon mente AstraZeneca at Weibull og generalisert gamma viste en hasardform i samsvar med studiedataene. For osimertinib er formen avvikende fra 13-14 måneder da studiedataenes hasard avtar.

Figuren under viser parametriske tilpasninger til KM-dataene for PFS fra FLAURA for ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon.



Figur 8 Parametriske tilpasninger til KM-dataene for PFS fra FLAURA for ITT-populasjonen (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre).

Legemiddelverkets vurdering av kurvetilpasning for PFS

Legemiddelverket mener tilgjengelige diagnostiske plott kan tyde på at antagelsen om PH og AFT er oppfylt for ITT-populasjonen, men noe mer usikker for ikke-asiatisk populasjon. Avvikende punkter i plottene for denne populasjon kan skyldes en lavere utvalgsstørrelse. Det er legemidler med samme virkningsmekanisme i begge behandlingsarmen, og PH er derfor ikke usannsynlig rent biologisk. Legemiddelverket godtar valg av PH for ITT og ikke-asiater. Legemiddelverket belyser avvik fra PH med individuell parametrisering av de to behandlingsarmene for ikke-asiatisk populasjon i scenarioanalyser.

Legemiddelverket mener Weibull framskrivning av PFS er rimelig basert på statistisk tilpasning i form av AIC/BIC verdier, hasardform vurdert ut fra smoothed hasardsplott og visuell tilpasning til den parametriske kurven for begge populasjoner. Ved bruk av Weibull for framskrivning er andelen fortsatt progresjonsfrie tilnærmet 0 % ved om lag 38 måneder i komparatorarmen og ved 68 måneder i osimertinib-armen i ikke-asiatisk populasjon. For ITT-populasjonen gir Weibull en vesentlig reduksjon i PSF for osimertinib og andelen progresjonsfrie er tilnærmet 0 % ved om lag 60 måneder. Dette er samsvar med studiedataene der PFS er bedre i ikke-asiatisk populasjon. Komparatorarmen endres lite.

Legemiddelverket godtar Weibull PH modellering av PFS for både ITT-populasjon og ikke-asiatisk populasjon.

Totaloverlevelse (OS)

I FLAURA var det tillatt med behandlingsbytte etter RECIST-definert progresjon, og 85 pasienter (31 % randomiserte, 47 % progredierte i ITT) i komparatorarmen mottok osimertinib. AstraZeneca har ikke justert for behandlingsbytte, fordi graden av bytte reflekterer den andelen pasienter som vurderes være aktuelle for andrelinjebehandling med osimertinib i klinisk praksis.

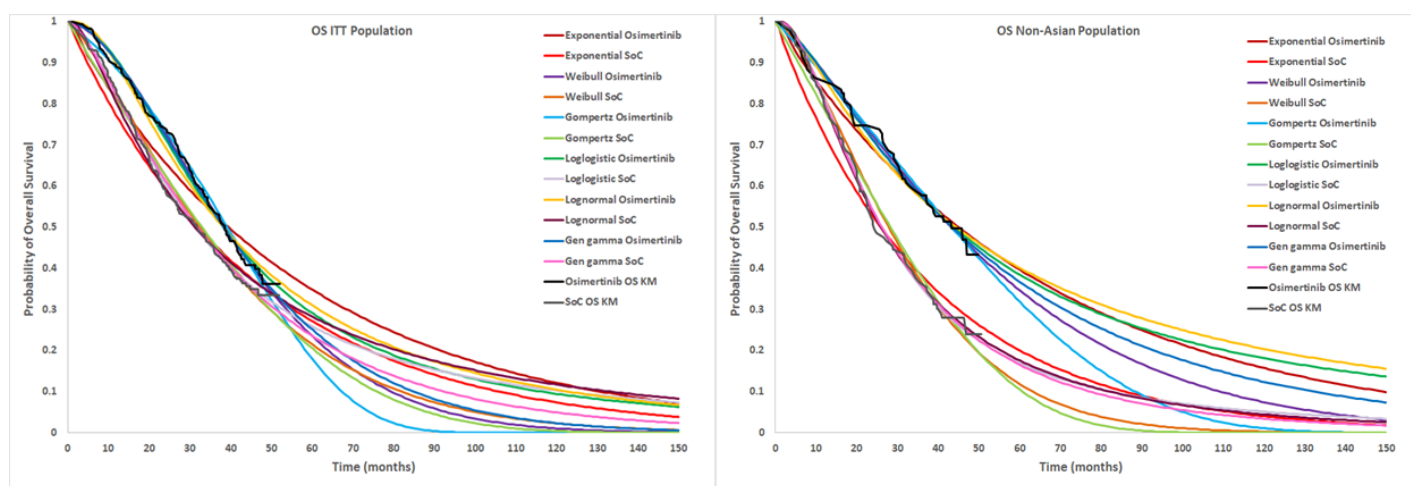
Basert på logkumulativ hasardsplott og Schoenfeld residualplott, mente AstraZeneca at antagelsen om PH ikke holdt hverken for ITT-populasjonen eller ikke-asiatisk populasjon og valgte derfor individuell parametrisering av OS for begge. AFT-antagelsen ble vurdert å være oppfylt basert på QQ-plottene. Basert på AIC og BIC var Weibull best tilpasset for komparator-armen og nest beste tilpasning for osimertinib-armen i ITT-populasjonen, mens for ikke-asiatisk populasjon var Weibull best tilpasset for osimertinib-armen og nest beste for komparator-armen.

Basert på plott av smoothed hasard fra studiedataene sammenliknet med hasarden for de ulike parametriske funksjonene, vurderte AstraZeneca at Weibull, loglogistisk og generalisert gamma viste en form som var rimelig og i samsvar med hasardformen fra FLAURA-dataene for ITT-populasjonen. I osimertinib-armen var hasarden tilnærmet jevnt økende med tiden, mens komparator-armen viste økning de første 15 månedene med påfølgende platå for deretter å avta fra om lag 30 måneder. Hasardformen er usikker utover i tid fordi antall pasienter *at risk* etter hvert blir lavt og andelen sensurerte pasienter er høy.

For ikke-asiatisk populasjon viste smoothed hasardsplott samme mønster som i ITT-populasjonen, dvs. jevnt økende hasard i osimertinib-armen og økende til 20 måneder, med påfølgende platå og avtagende

hasard fra 30 måneder for komparator-armen. Hasardformen er usikker utover i tid fordi antall pasienter at risk etter hvert blir lavt og andelen sensurerte pasienter er høy. AstraZeneca mener at Weibull, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma viste en hasardform i samsvar med studiedataene fram til 30 måneder og deretter de tre sistnevnte for komparator-armen. I osimertinib-armen viser de fleste kurvene en hasardform liknende studiedataene.

AstraZeneca valgte loglogistisk for begge armene i ITT populasjonen og ikke-asiatisk populasjon. Figuren under viser parametrisk tilpasning til KM-dataene for OS fra FLAURA for ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon.



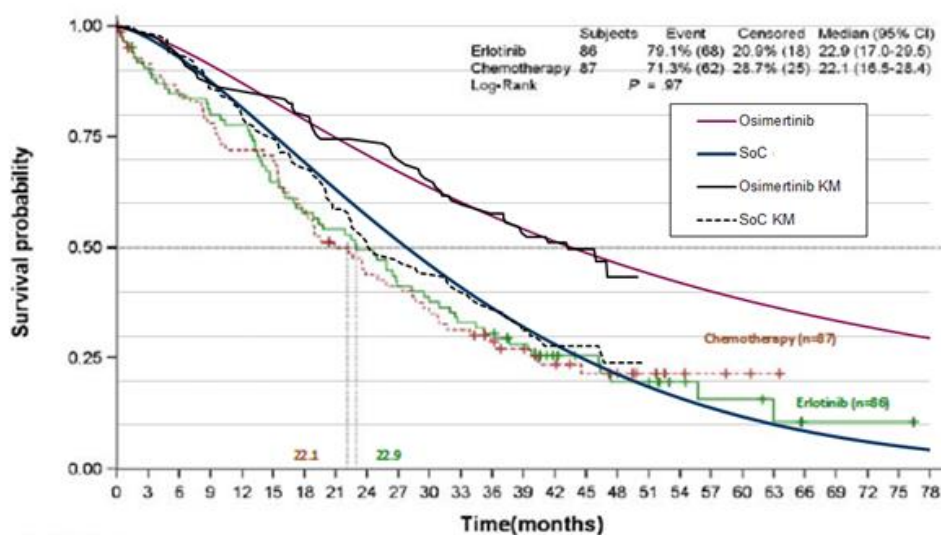
Figur 9 Parametrisk tilpasning til KM-dataene for OS fra FLAURA for ITT-populasjonen (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre).

Legemiddelverkets vurdering av kurvetilpasning for OS

Legemiddelverket mener tilgjengelige diagnostiske plott tyder på at antagelsen om PH ikke er oppfylt, mens den ser ut til å være oppfylt for AFT i både ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon. Legemiddelverket godtar valg av individuell parametrisering av OS for ITT og ikke-asiatisk populasjon.

Basert på AIC og BIC er det liten forskjell mellom de fire best tilpassede funksjonene for ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon, dvs. lognormal, Weibull, loglogistisk og generalisert gamma. Tilsvarende viser disse funksjonenes hasard liknende form som hasarden fra studien. Det er relativt liten spredning mellom de ulike funksjonene ved ekstrapolering. Forventet langtidsoverlevelse hos pasienter behandlet med komparator må tillegges vekt ved valg av framskrivning for å velge en framskrivning som er klinisk plausibel.

I figuren under er KM-dataene fra ikke-asiatisk populasjon i FLAURA og loglogistisk framskrivning sammenliknet med KM-data fra EURTAC studien (28). EURTAC var en åpen randomisert fase III studie i kaukasiske pasienter behandlet med EGFR-TKI. Populasjonene i de to studiene er ikke helt sammenliknbare med hensyn på stadium og ECOG status. Dataene fra EURTAC ser ut til å flate ut noe og kan tyde på en avtagende dødelighetsrisiko over tid. Loglogistisk framskrivning av FLAURA-dataene er i relativt godt samsvar.



Figur 10 OS KM data i EURTAC-studien vs. KM-data og loglogistisk framskrivning for ikke-asiatisk populasjon fra FLAURA (Kilde: AstraZeneca)

I tabellen under vises overlevelse hos pasienter behandlet med erlotinib eller gefitinib i ulike studier.

Tabell 14

Study	Treatment	% at 1 year	% at 2 years	% at 3 years	% at 4 years	% at 5 years
Clinical trials						
ENSURE (Wu 2015)	Erlotinib	83%	54%	35%	--	--
EURTAC (Costa 2014)	Erlotinib	78%	49%	33%	19%	19%
OPTIMAL (Zhou 2015)	Erlotinib	85%	50%	26%	--	--
Lux-Lung 7 (Paz-Ares 2017)	Gefitinib	84%	51%	32%	13%	--
NEJ002 (Inoue 2013)	Gefitinib	86%	58%	37%	25%	--
WJTOG 3405 (Yoshioka 2014) ¹	Gefitinib	87%	66%	48%	32%	19%
IPASS (Fukuoka 2011)	Gefitinib	80%	44%	22%	15%	--
Retrospective study						
(Lin 2016)	Erlotinib/gefitinib	90%	66%	41%	23%	13%

¹ 6 years: 10%; 7 years 5%

Ulike framskrivninger i modellen til AstraZeneca estimerer følgende overlevelse for ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon:

Tabell 15 Estimert overlevelse i modellen til AstraZeneca ved ulike framskrivninger for OS i ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon

	Overlevelse (%) i komparatorarmen hos ITT/ikke-asiater fra AstraZenecas modell				
	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
Loglogistisk	82/82 %	60/55 %	44/35 %	33/24 %	25,5/17%
Weibull	82/82 %	62/57 %	45/37 %	31/21 %	21/12 %
Lognormal	80/80 %	59/54 %	45/36 %	35/25 %	28/17,3 %
Generalisert gamma*	81	54	36	24	16

*Ikke ITT pga kryssing av kurvene

Sammenliknet med eksterne data, mener Legemiddelverket loglogistisk framskrivning av komparatorarmen i ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon er rimelig. Det er relativt liten forskjell i predikert overlevelse med de kurvene som var best tilpasset KM-data. Gitt at legemidlene i de to behandlingsarmene har samme virkningsmekanisme er det ingen grunn til å anta en annen fordeling for osimertinib. Weibull predikerer noe lavere langtidsoverlevelse, og denne framskrivningen belyses i scenarioanalyser (Tabell 15).

Legemiddelverket godtar loglogistisk framskrivning av begge behandlingsarmene i ITT-populasjonen og ikke-asiatisk populasjon.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

En oversikt over bivirkninger som forekom hos mer enn 10 % av pasientene i FLAURA-studien er oppsummert under:

Tabell 16 Bivirkninger som forekommer hos minst 10 % av pasientene i minste én av armene i FLAURA-studien (19)

Table 2. Adverse Events.*								
Adverse Event	Osimertinib (N = 279)				Comparator EGFR-TKI (N = 277)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>							
Diarrhea	167 (60)	119 (43)	41 (15)	7 (3)	162 (58)	118 (43)	35 (13)	7 (3)
Rash or acne†	164 (59)	132 (47)	29 (10)	3 (1)	219 (79)	111 (40)	88 (32)	20 (7)
Nail effects†	108 (39)	61 (22)	45 (16)	2 (1)	95 (34)	58 (21)	35 (13)	2 (1)
Dry skin†	106 (38)	89 (32)	16 (6)	1 (<1)	102 (37)	78 (28)	21 (8)	3 (1)
Stomatitis	82 (29)	66 (24)	14 (5)	1 (<1)	60 (22)	51 (18)	8 (3)	1 (<1)
Decreased appetite	66 (24)	32 (11)	27 (10)	7 (3)	58 (21)	29 (10)	24 (9)	5 (2)
Cough	60 (22)	42 (15)	18 (6)	0	50 (18)	33 (12)	17 (6)	0
Nausea	55 (20)	37 (13)	18 (6)	0	55 (20)	31 (11)	23 (8)	0
Constipation	51 (18)	42 (15)	9 (3)	0	39 (14)	29 (10)	10 (4)	0
Pruritus	50 (18)	41 (15)	8 (3)	1 (<1)	44 (16)	33 (12)	14 (5)	0
Renal symptoms‡	50 (18)	32 (11)	13 (5)	3 (1)	32 (12)	24 (9)	7 (3)	1 (<1)
Fatigue	45 (16)	25 (9)	17 (6)	3 (1)	35 (13)	23 (8)	10 (4)	2 (1)
Anemia	44 (16)	22 (8)	15 (5)	7 (3)	27 (10)	19 (7)	5 (2)	3 (1)
Dyspnea	42 (15)	28 (10)	12 (4)	2 (1)	22 (8)	10 (4)	9 (3)	3 (1)
Vomiting	41 (15)	32 (11)	9 (3)	0	32 (12)	24 (9)	4 (1)	4 (1)
Headache	39 (14)	29 (10)	8 (3)	2 (1)	25 (9)	17 (6)	8 (3)	0
Back pain	36 (13)	22 (8)	14 (5)	0	29 (10)	15 (5)	14 (5)	0
Upper respiratory tract infection	36 (13)	20 (7)	16 (6)	0	23 (8)	12 (4)	11 (4)	0
Pyrexia	32 (11)	28 (10)	4 (1)	0	12 (4)	9 (3)	2 (1)	1 (<1)
Insomnia	31 (11)	23 (8)	8 (3)	0	21 (8)	12 (4)	9 (3)	0
Nasopharyngitis	31 (11)	17 (6)	14 (5)	0	16 (6)	11 (4)	5 (2)	0
Prolonged QT interval	28 (10)	12 (4)	12 (4)	4 (1)	12 (4)	7 (3)	3 (1)	2 (1)
Increase in aspartate aminotransferase	28 (10)	19 (7)	7 (3)	2 (1)	69 (25)	39 (14)	18 (6)	12 (4)
Musculoskeletal pain	28 (10)	19 (7)	9 (3)	0	14 (5)	8 (3)	6 (2)	0
Alopecia	22 (8)	18 (6)	4 (1)	0	35 (13)	31 (11)	4 (1)	0
Increase in alanine aminotransferase	19 (7)	11 (4)	6 (2)	2 (1)	74 (27)	30 (11)	19 (7)	21 (8)

* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in either trial group. The safety analyses included all the patients who had received at least one dose of a trial drug (safety analysis set). Some patients had more than one adverse event. In the osimertinib group, the only grade 4 adverse events were stomatitis and renal symptoms (1 patient each); the only grade 5 adverse event was renal symptoms (1 patient). In the comparator group, the only grade 4 adverse event was an increase in the alanine aminotransferase level (4 patients); the only grade 5 adverse event was diarrhea (1 patient). In the comparator group, 1 patient had an adverse event of diarrhea of unknown grade, and 1 patient had an adverse event of nausea of unknown grade.

† This category is a grouped term.

‡ The most common renal adverse events in the two trial groups were an increase in the blood creatinine level, acute kidney injury, proteinuria, dysuria, and hematuria.

De fleste bivirkningene er nokså likt fordelt mellom de to armene i studiene, med unntak av effekter på leverenzymmer, som forekommer hyppigere i kontrollarmen og er en kjent bivirkning av gefitinib, og anemi, som er noe vanligere for osimertinib.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er følgende bivirkninger inkludert: ASAT og ALAT-økning, diaré, fatigue, kløe og utslett. Frekvensen av disse er estimert noe lavere enn i de publiserte dataene fra FLAURA.

Legemiddelverkets vurdering

Det ville vært en fordel om flere bivirkninger var inkludert i modellen, men det er ikke noen store forskjeller mellom armene i bivirkninger, og de har lite å si for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har likevel oppdatert antall hendelser basert på publiserte data (Tabell 16)

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt med EORTC-QLQ-C30 i FLAURA studien. Data fra målingene med EORTC-QLQ-C30 ble konvertert til å tilsvare resultater basert på målinger med EQ-5D-3L med britiske tariffer. Konverteringen ble utført etter metoden til Young et al fra 2015 (29). Konverteringen tok hensyn til alle observerte målinger av HRQoL per pasient, og det ble beregnet en gjennomsnittlig nyttevekt tilknyttet helsestadiene som benyttes i modellen. Nytttevektene er antatt å være like i begge behandlingsarmer i modellen. Nytttevektene i den helseøkonomiske analysen ble ikke aldersjustert.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nytttevektene som er benyttet i modellen er vist i Tabell 17.

Tabell 17: Nytttevekter benyttet i basecaseanalysen til AstraZeneca

Health-related quality of life (HRQoL) outcome	Used in the model (numerical value)	Documentation
Pre-progression health state	0.794	EQ-5D-3L data used in the model were mapped from FLAURA EORTC QLQ-C30 data using the Young (2015) mapping algorithm. UK time trade-off (TTO) value set
Post-progression health state	0.704	

Legemiddelverkets vurdering

I tidligere metodevurderinger av osimertinib er nyttevektene som benyttes basert på data fra AURA studiene der HRQoL ble målt med EQ-5D-5L. Når data fra disse målingene ble konvertert til å tilsvare målinger med EQ-5D-3L, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, ble nyttevektene i helsestadiene PFS og PD estimert til henholdsvis 0,823 og 0,727 (1). I metodevurderingen av osimertinib fra 2018 aksepterte Legemiddelverket disse nyttevektene, men bemerket at de virket noe høye basert på at pasientene i PFS hadde høyere nyttevekt enn det som er antatt for den generelle befolkningen ved

samme alder. Konvertering av data på HRQoL mellom ulike måleinstrumenter er forbundet med vesentlig usikkerhet, men AstraZeneca har benyttet en publisert og validert metode. Forholdet mellom nyttevektene for PFS og PD basert på konvertering fra EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L er tilsvarende som det ble målt i AURA med EQ-5D. Sammenlignet med nyttevektene som ble benyttet i metodevurderingen av osimertinib fra 2018, mener Legemiddelverket at nyttevektene som er vist i Tabell 17 virker rimelige, og har derfor akseptert nyttevektene som AstraZeneca benytter i modellen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes osimertinib med EGFR-TKI-ene dakomitinib og gefitinib ved førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

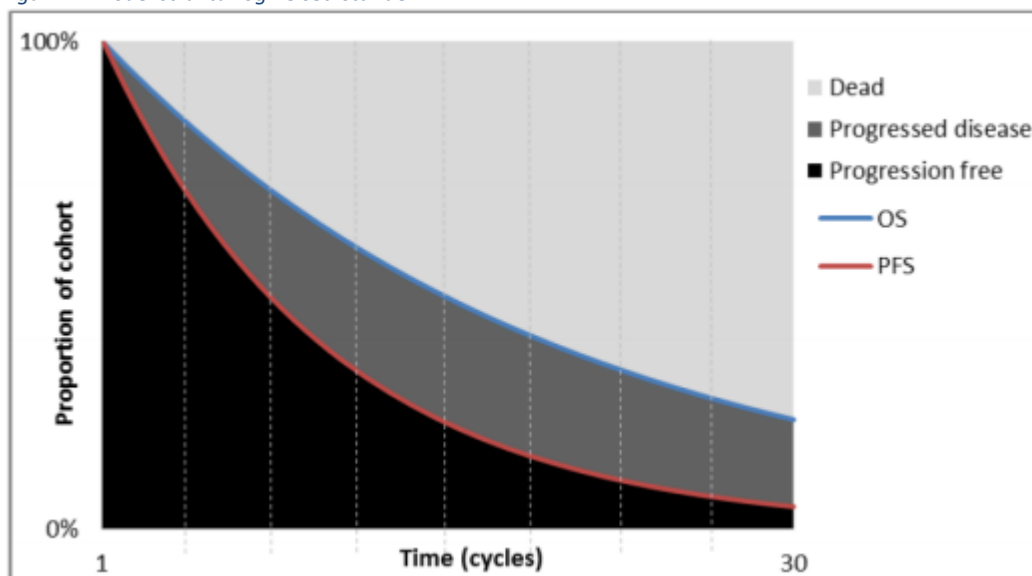
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Modellstrukturen er vist i Figur 11. Analysen bygger på en arealet under kurven (AUC) modell med tre helsestadier:

- PFS (progresjonsfri)
- PD (progresdiert sykdom)
- Død

Figur 11: Modellstruktur og helsestater



Modellen går over 20 år, og har en sykluslengde på 30 dager. Pasientpopulasjonen begynner ved modellens start i PFS. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som et absorberende stadium.

I modellen er det fordelingen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten som defineres av det kumulative arealet under kurven med følgende formel: $PFS = P(PFS)$, $død = 1 - P(OS)$ og $PD = P(OS) - P(PFS)$. Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden. Behandling med osimertinib eller komparator gis i det initiale stadiet PFS. Ved overgang til PD initieres etterfølgende behandling fram til død. For helsestadiene som er benyttet i modellen er det tilegnet spesifikke nyttevekter. Modellen akkumulerer kostnader og nytte for

hver syklus i modellen for både intervensjon og komparator, og resultatet av analysen er presentert som inkrementell kostnadseffektivitets ratio (IKER).

Legemiddelverkets vurdering

Tilsvarende modell er vurdert og akseptert av Legemiddelverket ved tidligere metodevurderinger av osimertinib for andre indikasjoner((1). Legemiddelverket mener modellen også er relevant i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket godtar den helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Tidshorizonten er satt til 20 år. Analysen er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv som inkluderer direkte kostnader uten merverdiavgift (mva.). Kostnader og nytte er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og benyttede diskonteringsrater er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket mener at tidshorizonten på 20 år kan synes noe kort gitt at 6 % av pasientene er i live ved dette tidspunktet i osimertinibarmen, og at analysen helst bør kjøre til alle er døde i denne typen modeller for å fange alle helsegevinster og kostnader (30). Effekten av dette er imidlertid ikke spesielt stor, og Legemiddelverket velger derfor å godta innsendt tidshorizont.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende direkte kostnader er inkludert i modellen:

- Legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling
- Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling
- Kostnader ved metastaser i sentralnervesystemet
- Helsetjenestekostnader
- Kostnader relatert til testing av T790M mutasjon i andrelinje
- Kostnader relatert til behandling av bivirkninger
- Monitoreringskostnader
- Administrasjonskostnader
- Kostnader i livets slutfase

Ingen indirekte kostnader er inkludert i modellen.

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling:

Legemiddelkostnader i modellen er basert på anbefalt dosering fra preparatomtaler og dagens listepreiser for legemidlene (AUP eks mva.). Antagelsene som ligger til grunn for beregning av legemiddelkostnader, samt legemiddelkostnad per syklus i modellen er vist i henholdsvis Tabell 18 og Tabell 19. Komparator til osimertinib i den helseøkonomiske analysen er gefitinib. Tabellen viser imidlertid også legemiddelkostnader ved behandling med de andre komparatorerne som er tilgjengelig i modellen (erlotinib og afatinib). AstraZeneca har benyttet pasientkarakteristikk fra studien til Sjøblom et al fra 2015 ((31)) som grunnlag for å beregne anbefalt dosering i en norsk pasientpopulasjon. Behandlingslengden med legemidlene i modellen var satt til tid til progresjon.

Tabell 18: Forutsetninger for legemiddelkostnader i førstelinjebehandling

		Osimertinib	Erlotinib	Gefitinib	Afatinib
Label information	Admin method	Oral	Oral	Oral	Oral
	Dose per admin	80mg	150mg	250mg	40mg
	Admin frequency	1 per day	1 per day	1 per day	1 per day
Package information	Formulation	80 mg	150mg	250mg	40mg
	Pack size	30	30	30	28
	Price (AUP – VAT), NOK	56 488.80	16 553.04	16 553.04	15 451.44

Tabell 19: Legemiddelkostnader i førstelinjebehandling per syklus i modellen (30 dager)

Treatment	Cost per patient (NOK)
	Per 30 days
<u>Osimertinib</u>	56 488.80
<u>Erlotinib</u>	16 553.04
<u>Gefitinib</u>	16 553.04
<u>Afatinib</u>	16 555.11

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningene av legemiddelkostnadene ved førstelinjebehandling i modellen virker rimelige. Legemiddelverket antar at dosereduksjonene som ble observert i FLAURA omtrent vil tilsvare norsk klinisk praksis. Siden legemiddelkostnadene er uavhengig av dosering vil eventuell dosereduksjon ikke påvirke resultatene i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket godtar derfor at legemiddelkostnadene er basert på anbefalt dosering fra preparatomtaler. Legemiddelverket mener også at pasientkarakteristikk fra studien til Sjøblom et al er relevante for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener imidlertid det er mer relevant å basere behandlingslengden på observert behandlingslengde fra studien enn på tid til progresjon som beskrevet i kap. 3.2 og 3.3. Legemiddelverket har også presentert resultater (se kap 4.2.2) fra den helseøkonomiske analysen der legemiddelprisene er basert på konfidensielle prisavtaler (LIS priser).

Legemiddelverket godtar legemiddelkostnadene som er benyttet ved førstelinjebehandling i modellen, men endrer behandlingstid til å være basert på observert behandlingstid fra studiene.

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling:

I modellen antas det at eventuell etterfølgende behandling av pasienter som får osimertinib i førstelinje består i platinabasert kjemoterapi med vinorelbin og karboplatin (PDC) i andrelinje og deretter docetaxel monoterapi i tredje linje. Tilsvarende etterfølgende behandling antas for pasienter som får gefitinib i førstelinje, bortsett fra at AstraZeneca antar at en del av disse pasientene vil få osimertinib i andrelinje. Legemiddelkostnadene er basert på anbefalt dosering fra de aktuelle preparatmtalene og priser basert på maksimal AUP (eks mva.). Andelen pasienter i modellen som antas å få etterfølgende behandling med ulike preparater for henholdsvis osimertinib og gefitinib i førstelinje er vist i Tabell 20. Antatt behandlingstid med de ulike preparatene er basert på tid til progresjon fra AURA3 og vist i Tabell 21, mens Legemiddelkostnader per syklus i modellen ved etterfølgende behandling er vist i Tabell 22.

Tabell 20: Andel pasienter som får ulike preparater ved etterfølgende behandling

Førstelinje behandling	Andrelinje behandling			Tredjelinjebehandling		
	PDC (2L T790M±)	Osimertinib (2L T790M+)	Total	PDC (2L T790M±)	Docetaxel	Total
Osimertinib	60 %	0 %	60 %	0 %	30 %	30 %
Gefitinib	36 %	27 %	63 %	21 %	18 %	39 %

Tabell 21: Behandlingslengde ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling	Behandlingslengde (måned)
PDC (2L T790M±)	5,78
Osimertinib	11,67
Docetaxel	2,35

Tabell 22: Legemiddelkostnader (AUP eks mva) per syklus i modellen (30 dager)

Etterfølgende behandling	Legemiddelkostnad per syklus i modellen (30 dager)
PDC (2L T790M±)	4 829,59 NOK
Osimertinib	56 483,28 NOK
Docetaxel	10 339,38 NOK

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener andelen som antas å få etterfølgende behandling med de ulike preparatene virker rimelige. Osimertinib er per i dag ikke innført som behandling i andre linje, men som beskrevet i kap. 3.3 mener Legemiddelverket det er sannsynlig at dersom osimertinib er kostnadseffektivt i førstelinje er det også kostnadseffektivt i andrelinje. Legemiddelverket har derfor godtatt at osimertinib brukes som etterfølgende behandling hos pasienter som ikke får osimertinib i førstelinje. Legemiddelverket presenterer også et scenario der osimertinib ikke benyttes ved etterfølgende behandling (se kap 4.2.3). Av hensyn til konsistens har Legemiddelverket antatt lik behandlingstid med osimertinib i andrelinje som det som er antatt i tidligere metodevurderinger. Det tilsier en behandlingstid i andrelinje på 13,9

måneder i gjennomsnitt. Legemiddelverket har også presentert resultater (se kap 4.2.2) fra den helseøkonomiske analysen der legemiddelprisene er basert på LIS priser. Etter at AstraZeneca sendte inn sin dokumentasjon har en kombinasjon av atezolizumab, bevacizumab, paklitaksel og karboplatin blitt innført som behandling etter EGFR-TKler. Denne kombinasjonen er betydelig dyrere enn ren platinadublett-terapi, og dette vil medføre at kostnadene til etterfølgende behandling vil økes i begge armene. I den innsendte dokumentasjonen og analysen er det omtrent like mange som får behandling med platinabasert kjemoterapi i begge studiearmene, og Legemiddelverket antar at denne endringen vil få liten betydning for kostnadsforskjellen, og dermed kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket godtar legemiddelkostnadene som er benyttet ved etterfølgende behandling, men reduserer behandlingstid til å være konsistent med tidligere metodevurdering av osimertinib i andrelinje.

Kostnader ved metastaser i sentralnervesystemet:

AstraZeneca har inkludert tilleggskostnader forbundet med progresjon som følge av metastaser i sentralnervesystemet. Kostnadene er modellert som en engangskostnad ved progresjon. Andelen av ulike behandlingstilbud ved metastaser i sentralnervesystemet ble basert på innspill fra kliniske eksperter og ressursbruk per behandlingsforløp ble basert på DRG-vektorer fra regelverket for Innsatsstyrt finansiering. I modellen antas det at færre pasienter som får behandling med osimertinib progredierer med metastaser i sentralnervesystemet enn pasienter som får behandling med EGFR-TKI. Antatte andeler av ulike behandlingstilbud med tilhørende ressursbruk er vist i tabellen under.

Tabell 23: Andeler av behandlingstilbud og ressursbruk ved progresjon som følge av metastaser i sentralnervesystemet

Treatment for CNS metastases in EGFR-TKI patients	Percentage*	Basis for cost**	DRG cost (kr)
Surgery	10.0%	DRG 1A	184 526
SBRT – Stereotactic Brain Radiation Therapy	62.5%	DRG 3N	44 861
WBRT – Whole Brain Radiation Therapy	27.5%	DRG 851D	14 766
Hospitalized	70%	DRG 82	53 286

*Expert assessment: Odd-Terje Brustugun, Department of Oncology, Drammen Sykehus; Åslaug Helland, Department of Oncology, Oslo University Hospital; **Innsatsstyrt finansiering 2018

På bakgrunn av dette er estimert en tilleggskostnad ved progresjon som følge av metastaser i sentralnervesystemet på 89 891 NOK. Dette inkluderer også kostnader forbundet med CT undersøkelse av pasientene.

AstraZeneca antar at 12,5 % og 20,9 % av pasientene progredierer med metastaser i sentralnervesystemet ved behandling med henholdsvis osimertinib og EGFR-TKI.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener antatt ressursbruk og andelen av pasientene som får ulike behandlingstilbud er basert på relevante kilder. FLAURA studien viste også at færre pasienter som får behandling med

osimertinib får metastaser i sentralnervesystemet sammenlignet med pasienter som får behandling med EGFR-TKI. Realistiske endringer av antatte kostnader ved progresjon med metastaser i sentralnervesystemet i modellen har liten betydning for resultatene av analysen.

Legemiddelverket godtar kostnadene relatert til metastaser i sentralnervesystemet som er antatt i modellen.

Helsetjenestekostnader:

Helsetjenestekostnadene inkluderer ressursbruk i forbindelse med oppfølging av pasienter i progresjonsfri tilstand og ved progrediert sykdom. Kostnadene er tilknyttet helsestadiene i modellen og er like for begge behandlingsarmer i modellen. Ressursbruk er basert på innspill fra kliniske eksperter og enhetskostnader er hentet fra offisielle prislister og relevante publikasjoner fra Norge.

Innsendt dokumentasjon

Helsetjenestekostnader per syklus i modellen for progresjonsfri og progrediert tilstand er vist i henholdsvis Tabell 24 og Tabell 25. Antatt ressursbruk med tilhørende enhetskostnader er også vist i tabellene.

Tabell 24: Helsetjenestekostnader per syklus i modellen ved progresjonsfri tilstand

Resource item	Monthly resource use	Unit cost (NOK)	Source / comment
Physician visit	0.66	690	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Radiotherapy (per fraction)	0.17	1477	ISF 2018, 851D (policlinic radiation in lung cancer)
Chest X-ray	0.33	71	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
CT scan	0.33	2039	Kunnskapssenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35 (CPI adjusted)
Liver function test	0.33	93	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Renal function test	0.33	93	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Complete blood count	0.33	87	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Total monthly cost (sum)		1 493	--

Tabell 25: Helsetjenestekostnader per syklus i modellen ved progrediert tilstand

Resource item	Monthly resource use	Unit cost (NOK)	Source / comment
Physician visit	1.33	690	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Nurse visit	0.33	222	Kunnskapssenteret (nr 4 – 2012), 2011 price, CPI adjusted
Radiotherapy (per fraction)	0.17	1477	ISF 2018, 851D (policlinic radiation in lung cancer)
99Tc bone scintigraphy scan	0.07	3646	Forskrift om endring i forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter, Nukleærmedisin NM 4
Chest X-ray	0.33	71	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Blood transfusion	0.07	4196	ISF 2018, 816R (full blood transfusion)
Liver function test	0.33	93	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
Renal function test	0.33	93	
Complete blood count	0.33	87	
Total monthly cost (sum)		1903	--

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener AstraZeneca har benyttet relevante kilder for antatt ressursbruk og enhetspriser. Realistiske endringer av antatte helsetjenestekostnader i modellen har liten betydning for resultatene av analysen.

Legemiddelverket godtar helsetjenestekostnadene som er antatt i modellen.

Kostnader relatert til testing av T790M mutasjon:

Behandling med osimertinib i andrelinje forutsetter positivt resultat for testing av T790M mutasjon, siden osimertinib ikke er vist å være effektiv hos pasienter med andre resistensmutasjoner i EGFR-genet.

AstraZeneca har inkludert kostnader relatert til slik testing hos pasienter i andrelinje som har fått behandling med annen EGFR-TKI enn osimertinib i førstelinje. Det er tatt hensyn til kostnader ved to ulike testregimer, biopsi og ctDNA plasma test, som vist i Tabell 26. AstraZeneca antar i modellen at ca. 83 % gjennomgår biopsi og at ca. 17 % tar en ctDNA plasma test. Antagelsen er basert på interne dokumenter hos AstraZeneca (data on file) fra 2015.

Tabell 26: Kostnader ved ulike tester for T790M mutasjon

Resource	Tissue biopsy	ctDNA	Source / Comment
Acquisition cost (NOK)	2 300	2 300	EGFR-T790M mutation test kit
Other costs (NOK)	4 222	234	Tissue biopsy and genetic analysis for ctDNA (Policlinic care, 706h)
Total cost (NOK)	6 522	2 534	Total costs used in the model

I modellen er beregnet en tilleggs kostnad ved behandling med osimertinib i andrelinje på ca. 500 NOK. Kostnaden er beregnet på bakgrunn av et vektet gjennomsnitt av andelen pasienter som teste ved henholdsvis biopsi og ctDNA test.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener andelen pasienter som testes ved henholdsvis biopsi eller ctDNA test virker rimelige. Legemiddelverket antar at alle pasienter som får etterfølgende behandling med osimertinib etter behandling med en annen EGFR-TKI i førstelinje blir testet. I modellen antas det at 63 % av pasientene som fikk gefitinib i førstelinje får etterfølgende behandling.

Legemiddelverket godtar kostnaden relatert til testing for T790M mutasjon i sin hovedanalyse.

Kostnader relatert til behandling av bivirkninger:

Kostnader relatert til behandling av bivirkninger er modellert som engangskostnader. Bivirkninger som er inkludert i modellen med antatt enhetskostnad og forutsetninger som ligger til grunn er vist i Tabell 27. Frekvensen av de aktuelle bivirkningene i begge behandlingsarmer som inngår i modellen er omtalt i kap 3.4.2.

Tabell 27: Kostnader til behandling av bivirkninger

Adverse event	Cost per event	Source	Justification
Alanine aminotransferase increased	690	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeförening	Increased ALT levels are linked to potential liver damage. Assumed to lead to an extra physician visit to follow up on potential hepatobiliary problems, including the liver plus gallbladder or bile ducts
Aspartate aminotransferase increased	690	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeförening	Assumed same as ALT increased
Diarrhoea	1946	Moller J., et al. J Med Econ ;14:690-7;2011, 2007 price converted to 2018 price with CPI	Event management costs from Moller J., et al. (2011)
Fatigue ¹	0		AEs that would not be costly were excluded or set to zero
Rash or acne ²	677	ISF 2018, 904C (assumed equal to polyclinic consultation in lung cancer)	Expert assessment*: About 30% would have outpatient visits. ISF 2018, 904C (assumed equal to polyclinic consultation in lung cancer). Treatment with for example hydrocortisone cream and peroral antibiotics or dose interruptions or reductions.

Grouped term including the following reported preferred terms: asthenia, fatigue, and lethargy

Grouped term including the following reported preferred terms: acne, blister, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis bullous, drug eruption, eczema, erythema, exfoliative rash, folliculitis, rash, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculopapular, rash pruritic, rash pustular, skin erosion, skin exfoliation, skin fissures, skin lesion, skin reaction, skin toxicity, and skin ulcer

¹Based on Norwegian expert assessment (Dr. Odd Terje Brustugun, Drammen sykehus)

ALT: alanine aminotransferase; HRG: Healthcare Resource Groups

Legemiddelverkets vurdering

Kostnader relatert til behandling av bivirkninger påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen minimalt, og Legemiddelverket har derfor godtatt kostnadene som benyttes i denne metodevurderingen uten å gjøre grundige vurderinger.

Legemiddelverket godtar kostnadene relatert til bivirkninger i modellen.

Monitoreringskostnader:

AstraZeneca har inkludert kostnader forbundet med overvåking av pasienter som får legemiddelbehandling i modellen. Det antas like kostnader uavhengig av behandling, og kostnadene er relatert til testing av leverfunksjon, nyrefunksjon og komplett blodtelling. Det antas at dette undersøkes en gang per syklus i modellen så lenge pasientene står på behandling. Kostnadene er basert på tariffen fra Den norske legeförening og estimert til 273 NOK per syklus i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Monitoreringskostnadene i modellen påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen minimalt, og Legemiddelverket har derfor godtatt kostnadene som benyttes i denne metodevurderingen uten å gjøre grundige vurderinger.

Legemiddelverket godtar monitoreringskostnadene i modellen.

Administrasjonskostnader ved intravenøs behandling:

AstraZeneca har inkludert administrasjonskostnader relatert til infusjon av legemidler. Kostnadene er basert på en rapport fra Kunnskapssenteret fra 2007 justert med konsumprisindeks for å reflektere dagens kostnader. Kostnadene inkluderer tilvirkningskostnader i apotek, tidsbruk for sykepleier og premedisinering med deksametason. I modellen antas administrasjonskostnadene per behandling med PDC og docetaxel til å være henholdsvis 802 NOK og 1 061 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Anslagene til AstraZeneca er lavere enn det som er anslått i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase der administrasjonskostnader relatert til intravenøse infusjoner er anslått til 3 039 NOK.

Legemiddelverket mener denne kilden er mer relevant enn rapporten fra Kunnskapssenteret fra 2007, og legger derfor denne kostnaden til grunn for administrasjonskostnader i sin hovedanalyse.

Administrasjonskostnadene i modellen påvirker imidlertid resultatene i den helseøkonomiske analysen i liten grad.

Legemiddelverket endrer administrasjonskostnadene i modellen til å reflektere infusjonskostnader hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Kostnader i livets slutfase:

Kostnadene er relatert til sykehusbehandling for pasientenes siste sykehusinnleggelse. Kostnadene er modellert som en engangskostnad og det antas at disse kostnadene er relevante for 50 % av pasientene med en median liggetid på 20 dager. Kilder som ligger til grunn for antagelsene er en publisert studie av Nieder et al (32), samt kliniske eksperter i Norge. Enhetspriser per liggedøgn er hentet fra SAMDATA. Kostnader i livets slutfase som benyttes i modellen er vist i Tabell 28.

Tabell 28: Kostnader i livets slutfase

Resource	Days of care	Cost per diem	Total cost	Source
End stage care cost	20	10 022 kr	200 440 kr	Nieder et al. (2012); SAMDATA Specialisthelsetjenesten 2010, CPI adjusted

*Applied to 50% of the patients

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene i livets slutfase som er benyttet i modellen er høyere enn det som ofte benyttes i andre metodevurderinger. De er også høyere enn det som er anslått i Legemiddelverkets

enhetskostnadsdatabase. Kostnadene har liten betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen, men Legemiddelverket har likevel valgt å endre kostnaden til 59 001 NOK, som angitt i enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverket endrer kostnadsanslaget for sykehusbehandling i livets slutfase til å reflektere anslaget fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

4.2 RESULTATER

Det er gjort analyser på både ITT populasjon og ikke-asiatisk populasjon basert på direkte sammenliknende data mot gefitinib/erlotinib fra FLAURA og basert på indirekte sammenlikning mot dakomitinib.

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 29: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ikke-asiatisk populasjon i FLAURA-studien.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 542 190 NOK	614 057 NOK	928 133 NOK
Totale QALYs	3,62	2,19	1,43
Totale leveår	4,81	2,94	1,87
Merkostnad per vunnet QALY			649 408
Merkostnad per vunnet leveår			495 890

Dersom en sammenligner med dakomitinib er ICER 797 286 NOK/QALY

Tabell 30: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva hos ITT-populasjonen i FLAURA-studien.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 379 040 NOK	642 549 NOK	736 488 NOK
Totale QALYs	2,94	2,68	0,27
Totale leveår	3,96	3,67	0,29
Merkostnad per vunnet QALY			2 777 316
Merkostnad per vunnet leveår			2 510 306

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket har endret framskrivningen av behandlingens lengde, med bruk av TTD i stedet for PFS
- Legemiddelverket endrer behandlingstid for etterfølgende behandling til det som ble lagt til grunn i metodevurderingen i andrelinje for osimertinib (ID2018_057)
- Legemiddelverket endrer kostnader for sykehusbehandling i livets slutfase til anslaget fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Legemiddelverket endrer administrasjonskostnader til anslaget fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Legemiddelverket oppdaterer bivirkninger med frekvens fra den siste publiserte oppdateringen fra FLAURA-studien

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse for ikke-asiater (Tabell 31) og hele populasjonen i studien (

Tabell 32).

Tabell 31: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ikke-asiatisk populasjon i FLAURA. Per pasient. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 845 993 NOK	609 338 NOK	1 236 655 NOK
Totale QALYs	3,62	2,19	1,43
Totale leveår	4,81	2,94	1,87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			865 322
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			660 730

Dersom en sammenligner med dakomitinib er ICER 1 078 763 NOK/QALY.

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler, inkludert osimertinib, blir [REDACTED] sammenlignet med gefitinib og [REDACTED] sammenlignet med dakomitinib.

Tabell 32: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for alle virkestoff uten mva. hos ITT-populasjonen i FLAURA-studien.

	Osimertinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	1 698 634 NOK	637 974 NOK	1 060 660 NOK
Totale QALYs	2,94	2,68	0,27
Totale leveår	3,96	3,67	0,29
Merkostnad per vunnet QALY			3 999 954
Merkostnad per vunnet leveår			3 615 227

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler blir ICER

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

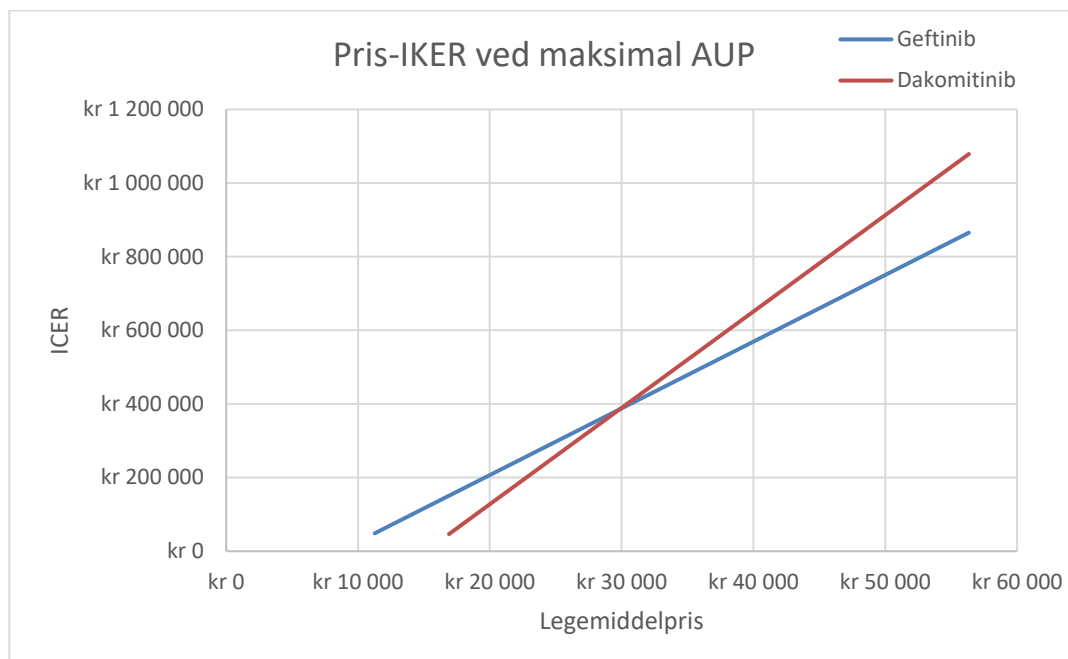
AstraZeneca har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i AstraZeneca sin basecase analyse er effektdata, nyttevekter og legemiddelpriser.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for osimertinib
- Effekten av osimertinib sammenlignet med gefitinib og dakomitinib
- Livskvalitetsvekter både i progresjonsfri tilstand og etter progresjon.
- Valg av datakilde for fremskriving av behandlingsslengde
- Hvorvidt en inkluderer etterfølgende behandling med osimertinib i analysen

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 12: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på osimertinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP uten mva for alle legemidler som inngår i analysen). Sammenlignet med gefitinib og dakometinib hos ikke-asiatiske pasienter.



Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i

Tabell 33 under. Legemiddelverket viser kun scenarier for ikke-asiatisk pasienter. Utslagene ved de ulike endringene er omtrent like i begge populasjonene og for komparatorene, relativt sett.

Tabell 33: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	Legemiddelverkets scenarioer	Se [4.2.2] for alle endringer	-	865 322
1	Proporsjonal hasard for ekstrapolering av PFS	Proporsjonal hasard	Uavhengig ekstrapolering	874 155 (+8 433)
2	Ekstrapoleringsfunksjon for OS	Log-logistisk	Weibull	1 124 230 (+258 908)
3	Kostnader til etterfølgende behandling med osimertinib	Inkludert	Ekskludert	1 029 811 (+164 489)
4	Fremskriving av behandlingens lengden	TTD	PFS	640 368 (-224954)

Parametere som har stor innvirkning på IKER er valg av ekstrapoleringsfunksjon for OS, datagrunnlag for behandlingens lengde og hvorvidt man inkluderte etterfølgende behandling med osimertinib. Et alternativt, plausibelt scenario for behandlingseffekt der ekstrapoleringsfunksjonen for OS ble endret fra log-logistisk til Weibull økte IKER til 1 133 367 NOK/QALY ved maksimal AUP.).

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen for ikke-asiatisk populasjon er merkostnad for osimertinib sammenlignet med gefitinib:

865 322 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva); sammenlignet med dakomitinib er IKER 1 078 763 NOK/QALY.

660 730 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP uten mva).

For hele studiepopulasjonen (ITT) er IKER 4,0 millioner NOK/QALY med maksimal AUP.

Dersom en i Legemiddelverkets hovedanalyse legger inn LIS-priser for alle legemidler, inkludert osimertinib, blir ICE [REDACTED] NOK/QALY sammenlignet med gefitinib og [REDACTED] NOK/QALY sammenlignet med dakomitinib.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 370 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, dersom en legger til grunn maksimal AUP. Dersom en legger til grunn tilbudt LIS-pris for alle produktene, vil budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret XXXXXXXXXX.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte: Osimertinib er et effektivt legemiddel til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med aktiverende mutasjoner i EGF-reseptoren. Selv om pasientene fikk tilgang til osimertinib etter progresjon på førstelinjebehandling økte median overlevelse fra 31,8 måneder til 38,6 måneder. For ikke-asiater (i hovedsak kaukasiere) økte median overlevelse fra 24 måneder til 43 måneder.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Osimertinib er en oral behandling med relativt lite bivirkninger, og de største tilleggskostnadene knyttet til osimertinib vil være legemiddelkostnader. Legemiddelverket har vurdert at det er rimelig å anta at en del pasienter vil få behandling etter progresjon, basert på den kliniske studien og tilbakemelding fra klinikere, og har lagt dette inn i sin analyse. Samtidig har vi inkludert kostnader til etterfølgende behandling med osimertinib, selv om denne ikke er innført av Beslutningsforum. Osimertinib i andrelinje bør derfor vurderes sammen med denne rapporten

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet: Legemiddelverket har, basert på tidligere rapporter, beregnet det absolutte prognosetapet til 13 QALYs.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: Den største usikkerheten i vår analyse er hvorvidt det virkelig er en effektforskjell mellom asiater og ikke-asiater som rettferdiggjør å basere analysen på ikke-asiater alene, eller om dette bare er en statistisk tilfeldighet. Hvis forskjellen skyldes en tilfeldighet vil et estimat basert på hele populasjonen gi et bedre bilde av legemiddelets sanne effekt siden denne populasjonen er større. Den ikke-asiatiske pasientpopulasjonen svarer trolig bedre til den norske populasjonen enn det hele studiepopulasjonen gjør. Studien var stratifisert for etnisitet noe som gjør at andre uobserverte faktorer i utgangspunktet er ivaretatt, det er heller ingen andre åpenbare forskjeller som kan forklare forskjellen. Samtidig finnes det en del støtte i litteraturen for at det er en effektforskjell mellom asiater og ikke-asiater ved behandling med EGFR-hemmere. Hvorvidt effektforskjellen skyldes etnisitet eller miljøfaktorer er det ikke mulig å svare på. Hvilken pasientpopulasjon som legges til grunn i analysen påvirker resultatene i stor grad; IKER øker vesentlig dersom ITT-populasjonen legges til grunn. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, støtter at det er en reel effektforskjell mellom ikke-asiater og asiater. De kliniske ekspertene mener at den ikke-asiatiske populasjonen i større grad reflekterer pasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis.

I norsk klinisk praksis anslo klinikerne at frem til nå har omtrent 70 % av pasientene fått dakomitinib, mens 30 % har fått gefitinib. I studien ble osimertinib sammenlignet med gefitinib og erlotinib. Dette betyr at sammenligningen mellom dakomitinib og osimertinib er basert på en indirekte sammenligning, noe som øker usikkerheten i denne analysen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Legemiddelverket antar at budsjettkonsekvensene ved å innføre osimertinib vil være 370 millioner med maksimal AUP, og at omtrent 200 nye pasienter vil få osimertinib hvert år i et stabilt marked. Dersom en legger til grunn tilbudt LIS-pris for alle produktene, vil budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret være [REDACTED]

Statens legemiddelverk, 18-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Randi Krontveit
Kristian Samdal
Bjørn Oddvar Strøm

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790Mmutasjon (ID2018_057) 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tagrisso_NSCLC_2018.pdf].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2020.
3. Krefregisteret. Cancer in Norway 2019 2020 [
4. European Medicines Agency. Assessment report - Tagrisso. 2015.
5. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *Journal of Clinical Pathology*. 2013;66(2):79-89.
6. Brustugun OT, Helland A, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, et al. [Mutation testing for non-small-cell lung cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(8):952-5.
7. Helland A, Skaug HM, Kleinberg L, Iversen ML, Rud AK, Fleischer T, et al. EGFR gene alterations in a Norwegian cohort of lung cancer patients selected for surgery. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(5):947-50.
8. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305(5687):1163-7.
9. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(9):595-605.
10. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *American Association for Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.
11. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(4):456-63.
12. Lou Y, Pecot CV, Tran HT, DeVito VJ, Tang XM, Heymach J, et al. Case Report: Germline Mutation of T790M and Dual/Multiple EGFR Mutations in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Clinical lung cancer*. 2016;17(2):e5-11.
13. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Dakomitinib til førstelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikkesmåcellet lungekreft (NSCLC). 2019.
14. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Tagrisso. 2019.
15. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Iressa. 2019.
16. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Vizimpro 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_no.pdf].

17. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):113-25.
18. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
19. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. 2019;382(1):41-50.
20. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1454-66.
21. Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? *Medicine*. 2018;97(30):e11569.
22. Intergroup obotFCT, Leduc C, Monnet I, Rouquette I, Fraboulet-Moreau S, Lemoine A, et al. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2715-24.
23. Shah R, Girard N, Nagar SP, Griesinger F, Roeper J, Davis K, et al. Real-world (RW) treatment patterns and outcomes for second-line (2L) therapy and beyond in patients (pts) with epidermal growth factor receptor-mutated (EGFRm) advanced NSCLC receiving a first-line (1L) first- or second-generation (1G/2G) EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI). *Annals of Oncology*. 2019;30:v624-v5.
24. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892-911.
25. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-89.
26. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/forord>.
27. Sykehusinnkjøp HF. LIS-avtale 1807e for onkologipreparater med indikasjon lungekreft i perioden 01.02.2018 – 31.01.2019 – med opsjon til forlengelse til 30.04.2019. 2018 [Available from: https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefaling/2018/Leverand%20C3%20B8renes%20onkologianbefaling%20for%20lungekreft%20LIS1807e_rev%2027.08.2018.pdf.
28. Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, Giménez-Capitán A, Bertran-Alamillo J, Karachaliou N, et al. The Impact of EGFR T790M Mutations and BIM mRNA Expression on Outcome in Patients with EGFR-Mutant NSCLC Treated with

Erlotinib or Chemotherapy in the Randomized Phase III EURTAC Trial. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(7):2001-10.

29. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making*. 2015;35(7):912-26.

30. GRR M. *A clash of Kings* 1998.

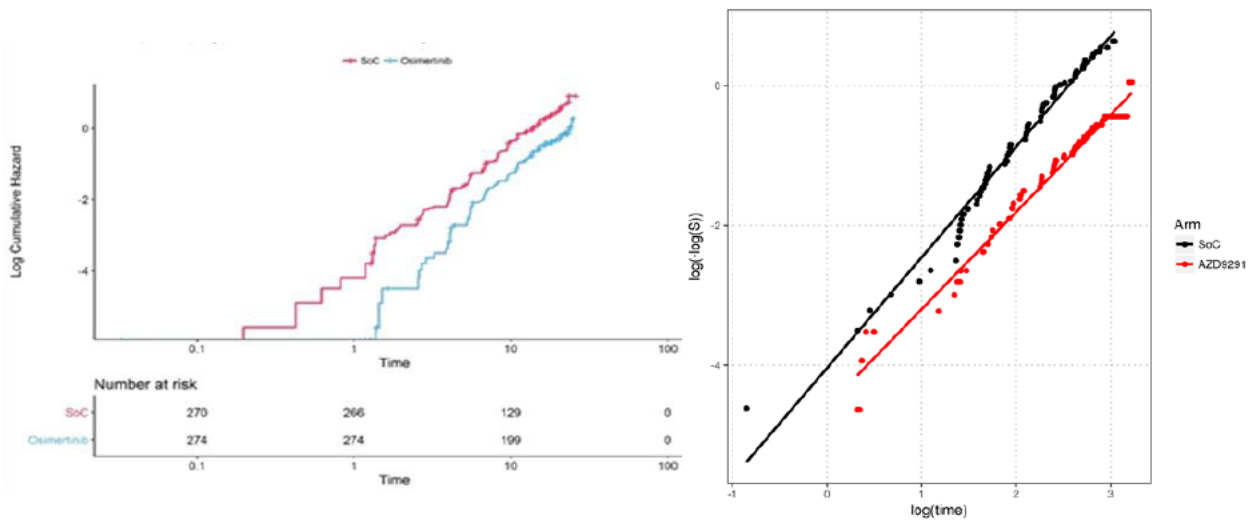
31. Sjøblom B, Grønberg BH, Benth JŠ, Baracos VE, Fløtten Ø, Hjørnstad MJ, et al. Low muscle mass is associated with chemotherapy-induced haematological toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90(1):85-91.

32. Nieder C, TollÅLi T, Norum JAN, Pawinski A, Bremnes RM. A Population-based Study of the Pattern of Terminal Care and Hospital Death in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*. 2012;32(1):189-94.

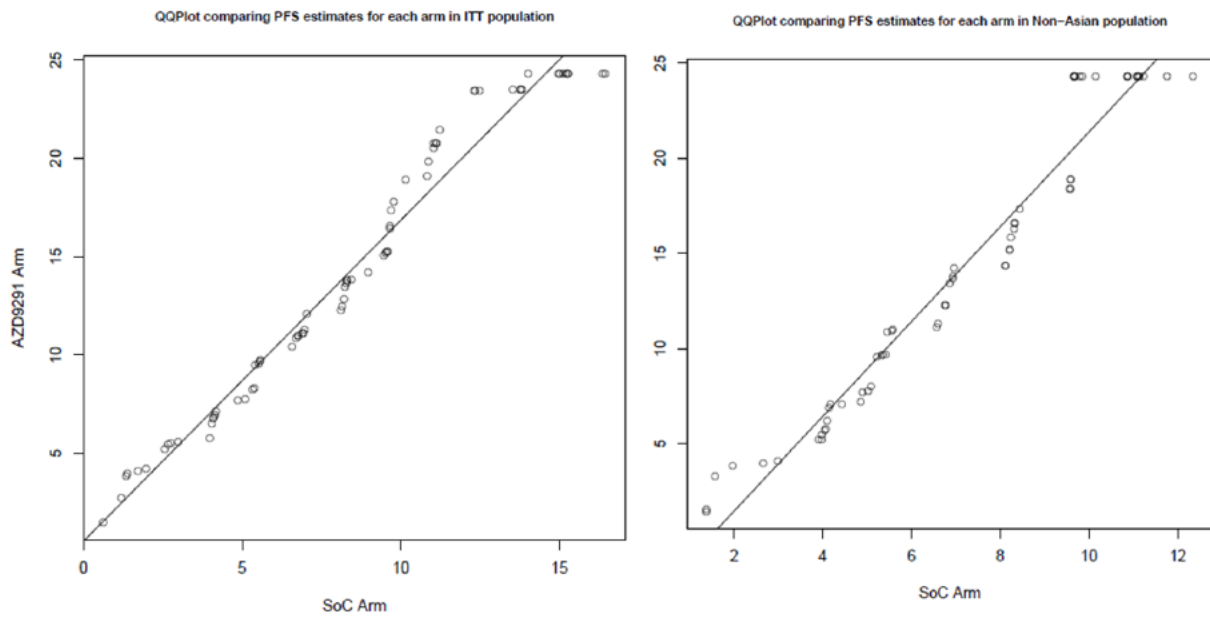
APPENDIKS 1 TILPASNING AV PARAMETRISKE FUNKSJONER

I dette appendikset finnes figurer med diagnostisk plott og tabeller med statistiske tilpasningskriterier anvendt for vurdering av parametriske kurvetilpasning til KM-data fra FLAURA, kilder: AstraZeneca.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)



Figur 13 Logkumulativ hasardsplott for PFS for ITT-populasjon (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre)



Figur 14 QQ-plott for PFS fra ITT-populasjon (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre)

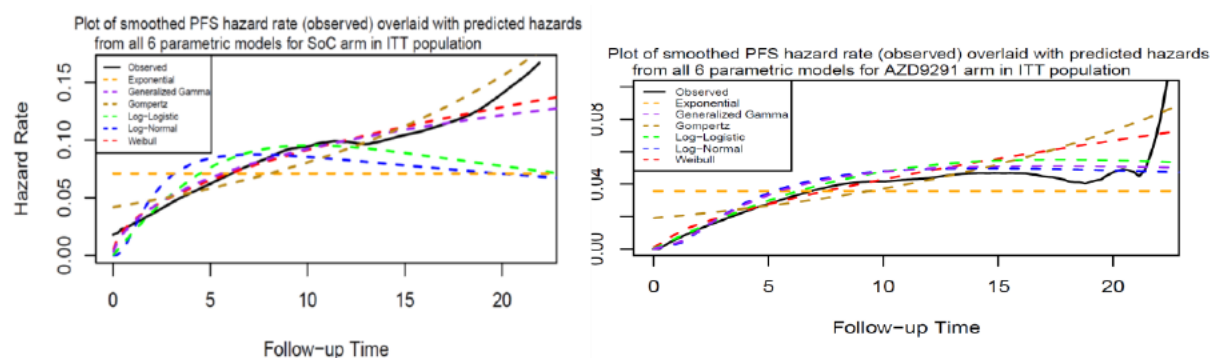
Tabell 34 AIC og BIC verdier for PFS, ITT-populasjonen, felles tilpasning

	Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalised gamma
AIC	2660.41	2575.39	2599.81	2577.09	2597.12	2575.59
Rank	6	1	5	3	4	2
BIC	2699.26	2618.56	2642.99	2620.26	2640.29	2623.08
Rank	6	1	5	2	4	3

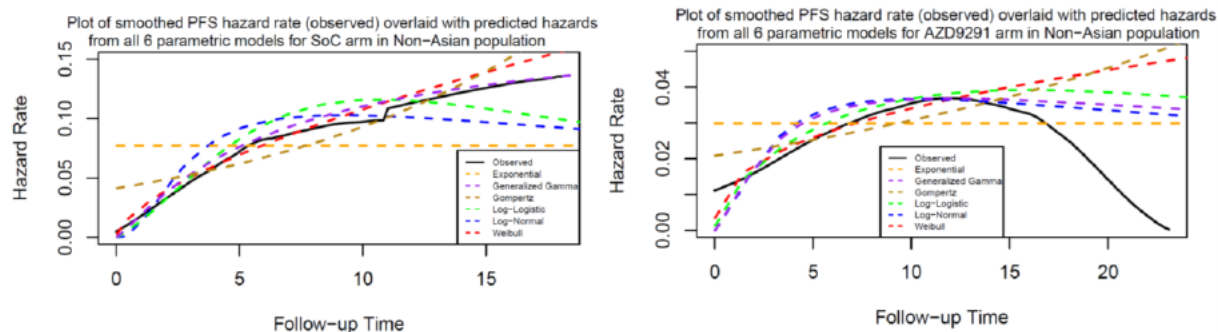
AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; PFS: progression-free survival

Tabell 35 AIC og BIC verdier for PFS ikke-asiatisk populasjon

Model	Osimertinib		SoC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Loglogistic	403.18	408.49	557.24	562.53
Weibull	404.44	409.75	558.19	563.48
Generalized Gamma	404.73	412.70	559.12	567.05
Lognormal	402.78	408.09	562.64	567.93
Gompertz	407.40	412.71	566.04	571.33
Exponential	407.81	410.46	579.09	581.73

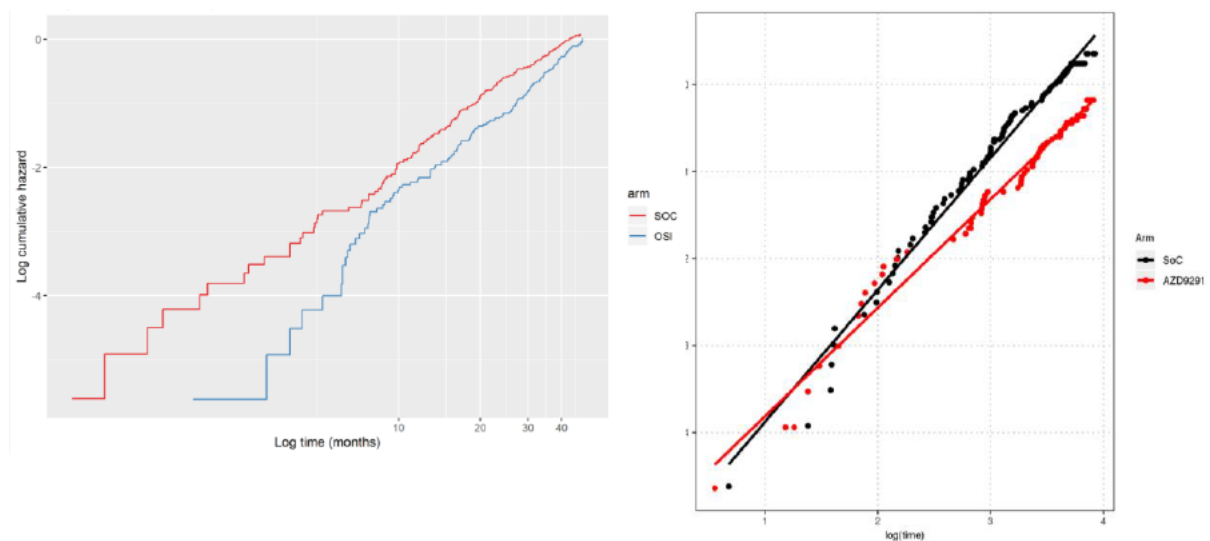


Figur 15 Smoothed hasardsplott for OS ITT-populasjonen for komparator (venstre) og intervensjon (høyre)

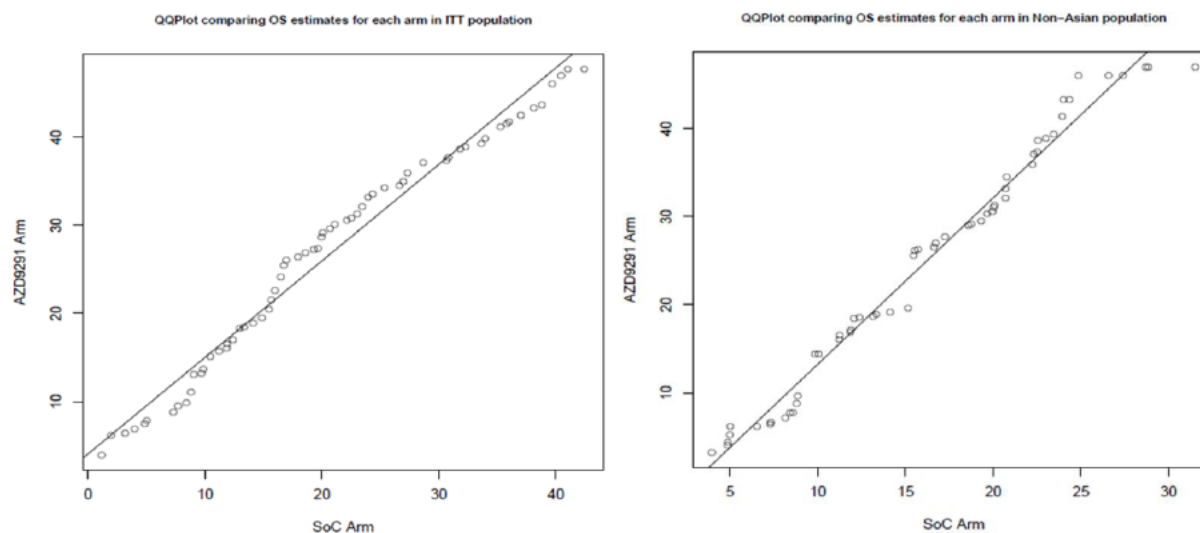


Figur 16 Smoothed hasardsplott for PFS ikke-asiatisk populasjon for komparator (venstre) og intervensjon (høyre)

Totaloverlevelse (OS)



Figur 17 Logkumulativ hasardsplott for OS for ITT-populasjon (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre)



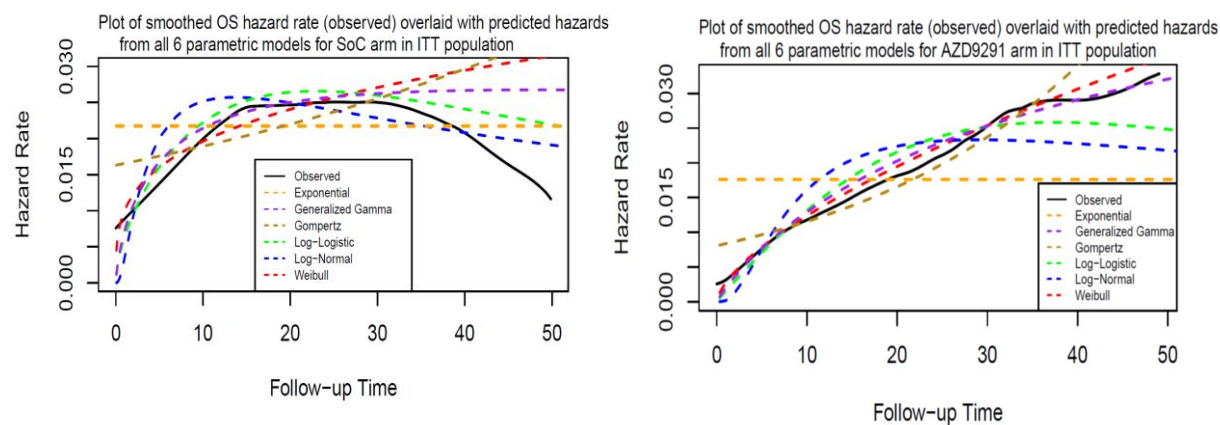
Figur 18 QQ-plott for OS fra ITT-populasjon (venstre) og ikke-asiatisk populasjon (høyre)

Tabell 36 AIC og BIC verdier for OS, ITT-populasjonen

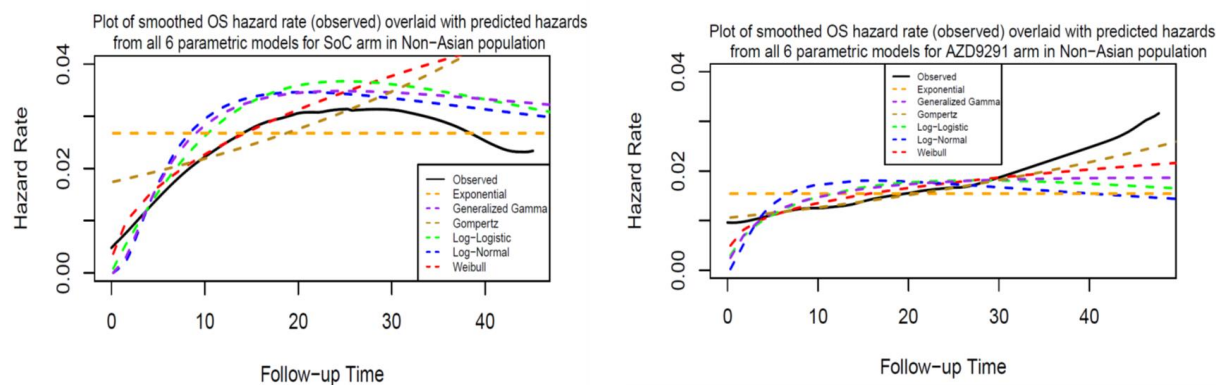
	Osimertinib-armen					
	Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalised gamma
AIC	1547.23	1499.96	1507.3	1502.18	1499.93	1500.62
Rank	6	2	5	4	1	3
BIC	1576.25	1532.61	1539.95	1534.83	1532.58	1536.9
Rank	6	2	5	3	1	4
	Komparator-armen					
	Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalised gamma
AIC	1568.82	1550.61	1557.75	1554.35	1564.71	1552.36
Rank	6	1	4	3	5	2
BIC	1597.78	1583.19	1590.34	1586.93	1597.3	1588.57
Rank	6	1	4	2	5	3

Tabell 37 AIC og BIC verdier for OS ikke-asiatisk populasjon

Model	Osimertinib		SoC		Total	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Lognormal	538.89	544.20	662.65	667.94	1201.54	1212.14
Loglogistic	538.68	543.98	663.11	668.40	1201.79	1212.38
Generalized Gamma	540.03	548.00	664.50	672.43	1204.53	1220.43
Weibull	538.17	543.48	666.20	671.49	1204.37	1214.97
Gompertz	539.07	544.38	672.41	677.69	1211.48	1222.07
Exponential	539.90	542.55	676.50	679.14	1216.40	1221.69



Figur 19 Smoothed hasardsplott for OS ITT-populasjonen for komparator (venstre) og intervensjon (høyre)

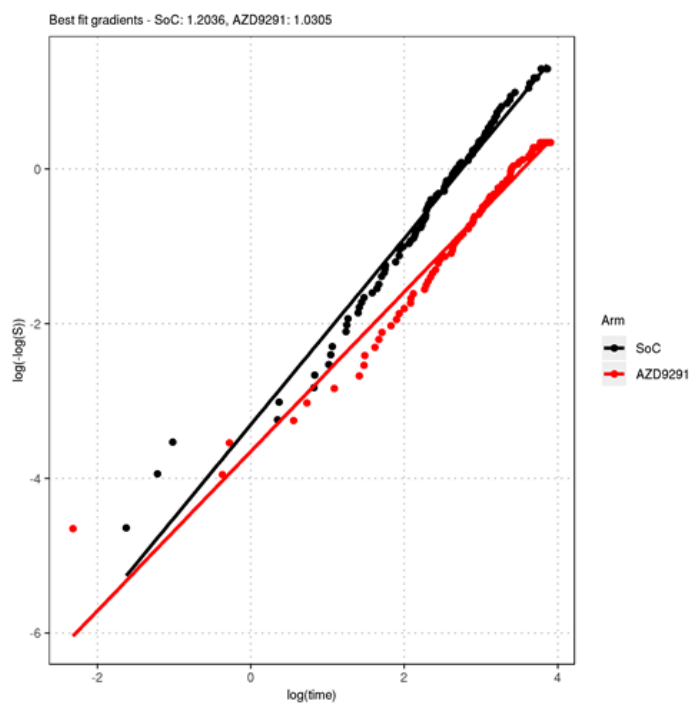


Figur 20 Smoothed hasardsplott for OS ikke-asiatisk populasjon for komparator (venstre) og intervensjon (høyre)

Behandlingsvarighet (TTD)

Tabell 38 AIC og BIC verdier for TTD for ikke-asiatisk populasjon

Model	Osimertinib		SoC		Total	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	714.53	719.84	736.81	742.10	1451.34	1461.94
Generalized Gamma	716.52	724.48	738.60	746.54	1455.12	1471.02
Gompertz	715.53	720.83	741.57	746.86	1457.1	1467.69
Loglogistic	715.81	721.12	743.00	748.29	1458.81	1469.41
Exponential	714.33	716.99	744.18	746.83	1458.51	1463.82
Lognormal	726.00	731.31	754.91	760.20	1480.91	1491.51



Figur 21 Logkumulativ hasardsplott for TTD, ikke-asiatisk populasjon

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I denne metodevurderingen er det kun budsjettkonsekvenser som følge av legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten som er presentert. Budsjettkonsekvensene utover dette antas å være neglisjerbare.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger antatt at det er omtrent 200 pasienter i året som får behandling med EGFR-TKI-er for lungekreft (13), og Legemiddelverket antar at de aller fleste av disse vil bli behandlet med Tagrisso. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tagrisso samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1 under. Dette gjelder for situasjonen der Tagrisso (osimertinib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Tagrisso tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Osimertinib	100	200	200	200	200
Gefitinib	30	0	0	0	0
Dakomitinb	70	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Tagrisso ikke tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Osimertinib	0	0	0	0	0
Gefitinib	60	60	60	60	60
Dakomitinb	140	140	140	140	140

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverkets beregninger baserer seg på at man vil nå en likevekt der like mange pasienter slutter og begynner med Tagrisso hvert år, man kan da beregne legemiddelkostnad per pasient fra modellen, og så multiplisere med antall pasienter i et gitt år, og dermed få total budsjettkostnad. For de første årene vil det ikke være like mange som slutter, for å korrigere for dette kjører Legemiddelverket modellen med kortere tidshorisonter

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient– basert på den helseøkonomiske modellen, alle priser basert på. Maksimal AUP (inkl mva) for alle legemidler.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (orimertinib), legemiddelutgift	796 386	1 308 971	1 656 698	1 887 020	2 293 355
Geftinib, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	201 391	276 113	300 953	308 114	310 514
Vizimpro (dakomitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	324 572	445 881	488 692	502 296	507 763

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 4: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (osimertinib) får finansiering	108 400 382	261 794 145	331 339 581	377 403 938	458 670 987
Tagrisso (osimertinib) ikke finansiert	57 523 550	78 990 055	86 474 151	88 808 325	89 717 651
Budsjettvirkning av anbefaling	50 876 832	182 804 090	244 865 429	288 595 612	368 953 337

Gitt at Tagrisso ennå ikke er innført til bruk etter annen målrettet behandling (andrelinje), har Legemiddelverket ikke tatt hensyn til disse kostnadene i sine beregninger. Dette innebærer at budsjettanslaget gjelder for innføring av Tagrisso, uavhengig av behandlingslinje.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 370 millioner NOK inkl. mva. i det femte

budsjettåret, dersom en legger til grunn maksimal AUP. Dersom en legger til grunn tilbudt LIS-pris for alle produktene, vil budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret [REDACTED]

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

12. februar 2021

VEDLEGG 1

AstraZeneca (AZ) kommentar til hurtig metodevurdering av Tagrisso (osimertinib) til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med aktiverende mutasjoner i EGF-reseptoren

AstraZeneca takker Legemiddelverket for en god og konstruktiv prosess. Vi setter pris på de omfattende analysene som er gjort for å sette den kliniske effekten av osimertinib inn i et norsk behandlingsperspektiv. AZ er positive til Legemiddelverkets konklusjon om at osimertinib er et effektivt legemiddel til behandling av ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med aktiverende mutasjoner i EGFR. Det er videre, for både norske lungekreftpasienter og klinikere, positivt at vi nå nærmer oss en beslutning om osimertinib godkjennes for sykehusfinansiering.

Cirka ti prosent av pasienter med lungekreft har en EGFR-mutasjon i kreftcellene, og disse kan behandles effektivt med målrettet behandling som osimertinib. Det betyr at noen pasienter lever i mange år med signifikant effekt av behandlingen og god livskvalitet.

Vedrørende SLV sin metodevurdering er det noen punkter vi ber Beslutningsforum vurdere;

Pasientgrunlaget som legges til grunn i rapporten synes å virke noe høyt jfr. de kalkyler AZ har gjort basert bl.a. på tall fra lungekreftregisteret og publikasjon i Tidsskriftet i 2012 (Brustugun et al.). Disse indikerer at om lag 160 pasienter med påvist EGFRm ikke-plateepitel er kandidater for førstelinje (1L) behandling med tyrosinkinasehemmere (TKI) i Norge per år. Dette understøttes også av salgstall på 1L som er ~104 solgte pakker per måned. Vi mener derfor at budsjettkonsekvensen som oppgis blir for høye.

Hjernemetastaser forekommer hos en signifikant andel av pasienter med EGFRm NSCLC (20-40%) og påvirker livskvalitet og levetidsutsikter negativt. Osimertinib er per i dag den eneste EGFR TKIen som kan dokumentere effekt på hjernemetastaser fra EGFRm NSCLC. I tillegg har man i studier sett at osimertinib synes å ha en preventiv effekt ettersom pasienter som fikk osimertinib hadde færre nye hjernemetastaser enn de som fikk første generasjons-TKIer. Vi mener dette er et svært viktig aspekt å få frem når medikamentet skal vurderes opp mot dagens behandling, ettersom dette per i dag er et stort udekket medisinsk behov hos disse pasientene.

I sammendraget står det at sikkerhetsprofilen for osimertinib i hovedsak er som for andre EGFR-TKIer. Dette synes ikke å være sammenfallende med det som står senere i rapporten om bivirkningsprofilen knyttet til dagens førstevalg. Dette er også påpekt av klinikerne som er konsultert. Osimertinib sin bivirkningsprofil skiller seg fra de øvrige TKIene på markedet. Vi mener at dette er et viktig aspekt som ikke kommer tydelig frem i sammendraget.

Vi har tilbudt en rabatt som vi antar gjør osimertinib kostnadseffektiv for pasienter med EGFRm NSCLC, og som også kommer de allerede eksisterende osimertinib pasientene til gode (de som per i dag får legemidlet på unntak, via forsikring eller betaler behandlingen selv).

Vi ber om at beslutning fattes for osimertinib raskest mulig for trengende pasienter med avansert NSCLC.