

Refusjonsrapport

Krizotinib (Xalkori) til behandling av tidligere behandlet ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

10-03-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

- a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for krizotinib (Xalkori) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfokinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft.

Omsøkt populasjon:

Andrelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfokinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft.

Bakgrunn:

Lungekreft er en av de vanligst forekomne kreftformene i Norge, og den kreftformen som tar flest liv her til lands. Pasientene taper mange leveår, og det er et betydelig behov for nye legemidler.

Krizotinib er et nytt legemiddel til behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Denne subgruppen kjennetegnes av at de har mutert anaplastisk lymfokinase (ALK)-gen som innebærer økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. De er typisk noe yngre enn den øvrige NSCLC-populasjonen, og oftere ikke-røykere. Sammenlignet med standard kjemoterapiregime for denne pasientpopulasjonen øker krizotinib forventet progresjonsfri overlevelse med 3,5 måneder hos pasienter som tidligere har progrediert på kjemoterapi i førstelinje.

Søker har levert en helseøkonomisk analyse der krizotinib sammenlignes med pemetrexed. Legemiddelverket har ingen store innvendinger til analysen og godtar søkers basecase til tross for en viss grad av usikkerhet knyttet til mereffekten. Resultatet av denne er en inkrementell kostnad effekt ratio (ICER) på 861 000 eller 810 070 kroner, avhengig av om testkostnader for påvisning av ALK-mutasjonen inkluderes. Begge anslagene er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

Etter en totalvurdering vurderer Legemiddelverket at det ikke er sannsynlighetsovervekt for at behandling med krizotinib (Xalkori) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Xalkori (krizotinib) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 LUNGEKREFT	6
1.2 BEHANDLING	7
1.2.1 <i>Behandling med krizotinib (Xalkori) [4]</i>	8
1.2.2 <i>Behandling med komparator (pemetrexed/Alimta)[5]</i>	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR KRIZOTINIB (XALKORI)	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	10
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	10
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	11
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	11
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV KRIZOTINIB (XALKORI)	12
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	12
3.1.1 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	13
3.2 RESULTATER	21
3.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	24
3.3.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	24
3.3.2 <i>Modellstruktur</i>	24
3.3.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	24
3.3.4 <i>Kostnadsdata</i>	25
3.3.5 <i>Resultater av analysen</i>	26
3.4 LEGEMIDDELVERKETS BEREGNING AV ALVORLIGHETSGRAD.....	26
3.5 OPPSUMMERING.....	27
4 DISKUSJON	27
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	27
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	28
5.1 PFIZERS INNSENDE ANALYSE	28
5.2 LEGEMIDDELVERKETS BUDSJETTANALYSE	30
6 KONKLUSJON	30
REFERANSER	31

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Pfizer AS

Preparat: Xalkori
Virkestoff: Krizotinib
Indikasjon: Behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfokinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft

ATC-nr: L01XE16

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 21-08-2014
Saksbehandling startet: 28-08-2014
Opphold i saksbehandlingen: 60 dager
Møte med søker: 30-09-2014
Innspill fra kliniske eksperter: 24-11-2014
Vedtak fattet: 22-01-2015
Saksbehandlingstid: 87 dager
Anmodning fra søker om å rette opp feil: 09.02.2015
Oppdatert rapport: 10.03.2015
Saksbehandlingstid revidert rapport: 29 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Lungekreft

Lungekreft er den vanligste kreftformen i verden, og den tredje vanligste i Norge. I 2012 ble det rapportert 2902 nye tilfeller av lungekreft, mens prevalensen var 5569(1). Sykdommen gir ofte kun vage symptomer, som hoste, i tidlig fase og mange pasienter diagnostiseres sent. Dette bidrar til en dårlig prognose ved at sykdommen ofte har spredd seg til lymfeknuter og/eller andre steder i kroppen allerede på diagnosetidspunktet. I perioden 2007-11 var fem-års relativ overlevelse for alle stadier 12,1 % for menn og 16,8 % for kvinner(2). Rundt 90 % av sykdomstilfellene skyldes røyking, men lungekreft forekommer også hos ikke-røykere.

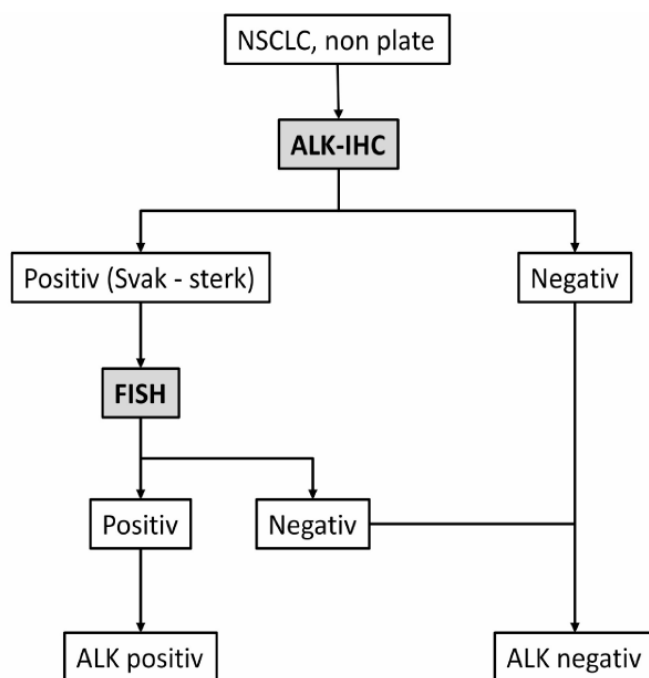
Det skilles hovedsakelig mellom småcellet og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Sistnevnte form antas å stå for 80-85 % og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer.

ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Translokasjoner i anaplastisk lymfom kinase (ALK)-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Translokasjonen er påvist i 2-5 % av den samlede NSCLC-populasjonen og synes å være hyppigere hos yngre, ikke-røykende pasienter med avansert sykdom. Den kan imidlertid forekomme i alle aldre og uavhengig av røykestatus(3).

Det anbefales at alle pasienter med ikke-småcellet lungekarsinom av ikke-plateepitelkarsinomtype (samme populasjon som i dag testes for EGFR-mutasjoner) testes med IHC som primærskanning for ALK-rearrangering. Ved positiv ALK-IHC test anbefales det at ALK-positivitet bekreftes ved FISH analyse(3).

Figur 1: Algoritme for ALK-testing ved lungekreft (Kilde: NLCG)



1.2 Behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft gir føringer for klinisk praksis i behandlingen av lungekreft i Norge(3). Både kirurgi og stråleterapi brukes med kurativ intensjon, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi, men for 70 % av pasientene stilles diagnosen i et stadium der kurativ behandling ikke er mulig. Disse tilbys livsforlengende medikamentell behandling dersom de ønsker det og er i god nok allmenntilstand til å gjennomføre behandlingen.

I første linje anbefales en platinum-dublett. Det er foreløpig ingen konsensus om hvilken kombinasjon som er best, men NLCG skriver i sine retningslinjer at karboplatin/vinorelbin samlet sett anbefales som standard med bakgrunn i lav toksisitet og gunstig pris. Ved verifisert EGFR-mutasjon anbefales målstyrt terapi med erlotinib/gefitinib i første linje inntil progresjon.

I andre linje anbefales pemetrexed (500 mg/m²) gitt hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand med ikke-plateepitel histologi. Docetaxel (75 mg/m²) kan gis hver 3. uke til pasienter i god allmenntilstand. EGFR-muterte pasienter som ikke har mottatt tyrosinkinasehemmer (TKI)-behandling i første linje, bør tilbys dette i andrelinje. Erlotinib kan vurderes hos pasienter man mener ikke vil tåle kjemoterapi, uavhengig av mutasjonsstatus, spesielt hos pasienter med ukjent mutasjonsstatus. Et nytt avsnitt i

retningslinjene (desember 2014) anbefaler bruk av krizotinib i andrelinje hos pasienter med verifisert ALK-translokasjon.

Dokumentasjonen ved tredje- og fjerdelinjebehandling er dårlig, men reinduksjon av tidligere linjer kan være aktuelt til pasienter med svært god allmenntilstand.

Tilsvarende som for legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) vurderer Legemiddelverket at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.

1.2.1 Behandling med krizotinib (Xalkori) (4)

Krizotinib (Xalkori) er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og dens onkogene varianter. Den virker selektivt veksthemmende og induserer apoptose (kontrollert celledød) i tumorcellelinjer med ALK-fusjoner eller økt ALK-uttrykk. I tillegg har krizotinib hemmende effekt mot kinasene c-MET og ROS.

Behandlingen er indisert til voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase(ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og består av en 250 mg kapsel to ganger daglig som kontinuerlig behandling. Dosejustering basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet kan være nødvendig. Det anbefales initialt en nedjustering til 200 mg x 2 daglig, før en eventuelt ytterligere reduksjon i dose til 250 mg x 1 daglig. De vanligste bivirkningene er synsforstyrrelser, gastrointestinale bivirkninger, ødem, stigning i leverenzymmer og kronisk tretthet. Det anbefales at behandlingen opprettholdes til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås før oppstart av behandlingen.

1.2.2 Behandling med komparator (pemetrexed/Alimta)(5)

Pemetrexed er et antifolatmiddel som virker krefthemmende ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjon. Kliniske studier har vist en fordel i favør av pemetrexed versus docetaxel i behandlingen av pasienter med ikke-plateepitel histologi. ALK-proteinet er i praksis ikke sett i plateepitelkarsinomer ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med(6), og alternativ behandling til krizotinib for ALK-positive pasienter vil dermed være pemetrexed.

Til pasienter som behandles for NSCLC etter tidligere kjemoterapi anbefales 500mg/m² kroppsoverflate gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter hver 3.uke.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR KRIZOTINIB (XALKORI)

Søker har vedlagt dokumentasjon fra fire kliniske studier hvorav to er randomiserte sammenlignende fase III studier (PROFILE 1007 + 1014), mens de andre er enarmede registreringsstudier i henholdsvis fase I og II (PROFILE 1001 + 1005). De to fase III studiene, med aktiv komparator er gjennomført på henholdsvis andre-, og førstelinjepopulasjon.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Kliniske effekt og sikkerhet av krizotinib sammenlignet med kjemoterapi til behandling av ALK-positiv NSCLC i andre linje, som er relevant for denne søknaden, er dokumentert i en åpen randomisert fase III studie – PROFILE 1007.

Tabell 1: PROFILE 1007 (7)

	PROFILE 1007
Design	Randomisert, åpen fase III studie
Pasientpopulasjon	347 ALK-positive voksne NSCLC-pasienter aktuelle for annenlinjebehandling mot sin avanserte/metastaserende sykdom etter progresjon på et platinumregime. Gjennomsnittsalder var 50 år, 43/45 % var menn og 90/91 % av pasientene var hvite. De fleste hadde ECOG PS status 0 eller 1.
Intervensjon	250 mg krizotinib peroralt, 2 ganger daglig som kontinuerlig behandling
Komparator	Pemetrexed 500 mg/m ² (57 %) eller docetaxel 75mg/m ² (41 %) som intravenøs infusjon hver tredje uke
Primært utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Progresjonsfri overlevelse (PFS) definert som tid til progresjon i henhold til RECIST-kriteriene
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Totaloverlevelse (OS) • Respons rate (RR) • Sikkerhet • Pasientrapporterte symptomer og livskvalitet målt ved QLQ-C30 og QLQ-LC13
Resultater	Median progresjonsfri overlevelse var 7,7 måneder i krizotinibarmen mot 3 måneder i kjemoterapiarmen HR: 0,49 (95 % KI: 0,37-0,64). For subgruppen i kjemoterapiarmen som mottok pemetrexed var PFS 4,2 måneder. HR: 0,59 (95 % KI: 0,43-0,80) Også responsraten var signifikant bedre hos pasientene som mottok behandling med krizotinib (65 %) sammenlignet med kjemoterapi (20 %), mens ingen signifikant forskjell funnet ble funnet med hensyn til OS (HR: 1,02, 95 % KI:0,68-1,54)
Bivirkninger	Det ble rapportert totalt flere bivirkninger i krizotinibarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen. Andel grad 3-4 bivirkninger og alvorlige hendelser var imidlertid tilnærmet

	lik i begge armer. 6 % av pasientene i krizotinibarmen avsluttet studien på grunn av bivirkninger mot 10 % i kjemoterapiarmen.
Livskvalitet	Det ble rapportert en signifikant større reduksjon av sykdomsrelaterte symptomer hos pasientene som ble behandlet med krizotinib sammenlignet med kjemoterapi ($p < 0,001$). De opplevde også en forbedring i global livskvalitet, samt en signifikant lenger tid til forverring av symptomer (time to deterioration, TTD). TTD var 5,6 måneder i krizotinibarmen mot 1,4 måneder i kjemoterapiarmen.
SLV kommentar: (hvis relevant)	Pasientene som mottok kjemoterapi fikk lov å krysse over til krizotinibbehandling etter progresjon. 64 % av pasientene til kjemoterapiarmen benyttet seg av denne muligheten.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

I PROFILE 1007 ble krizotinib undersøkt mot kjemoterapi i en andrelinjepopulasjon. Dette er smalere enn indikasjonen, som også åpner for behandling av pasienter i eventuell tredje- og fjerdelinje, men i overenstemmelse med omsøkt populasjon. 41 % av pasientene i studiens komparatorarm får docetaxel, noe som ifølge søker og klinisk fagmiljø ikke vil være aktuelt hos omsøkt populasjon i klinisk praksis grunnet toksisitet og svulsthistologien disse pasientene typisk har. Legemiddelverket vurderer imidlertid at subgruppen som mottar pemetrexed er relevant for norske forhold.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosering av krizotinib i studien er i henhold til godkjent preparatomtale og gjenspeiler også klinisk praksis. Det oppgis en doseintensitet på 92 % i studien. Dette er ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med også representativt for norske forhold(6).

Komparator i forhold til klinisk praksis

Komparatorbehandlingen i studien består av enten pemetrexed (57 %) eller docetaxel (41 %), mens det i norsk klinisk praksis kun benyttes pemetrexed til denne pasientgruppen.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det er brukt relevante og anerkjente endepunkter i studien. Resultatene er robuste på tvers av subgrupper. Fordelen av krizotinib sammenlignet med pemetrexed er imidlertid numerisk mindre enn fordelen versus docetaxel.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

2.2.3 Oppsummering

Søker baserer sin kliniske dokumentasjon av krizotinib på fire kliniske studier, som beskrevet innledningsvis i kapittelet. Resultatet fra alle studier tyder på at krizotinib har en effekt på ALK-positiv NSCLC, men størrelsen av effekten er usikker. To av studiene er dessuten enarmede, og mangler sammenligningsalternativ, mens en annen er gjennomført i førstelinjepopulasjon som er uforenelig med medisinsk godkjent indikasjon.

Legemiddelverket har derfor valgt å legge vekt på PROFILE 1007 som både har komparatorarm og er gjennomført i relevant populasjon. PROFILE 1007 viser overlegenhet av krizotinib over kjemoterapi med hensyn til PFS i pasienter som behandles i andrelinje for sin avanserte ALK-positive NSCLC sykdom. Krizotinib var også overlegen med hensyn til responsrate, og pasientene i denne armen opplevde i større grad bedring av sine symptomer og økt tid til forverring sammenlignet med pasientene som mottok kjemoterapi. Det ble ikke vist noen forskjell mellom behandlingsarmene hva angår totaloverlevelse (OS).

En svakhet ved studien som påvirker det statistiske mulighetsrommet, er at den er åpen. At pasientene i kjemoterapiarmen i stor grad krysser over til behandling med krizotinib etter progresjon fører dessuten til at resultatene i denne armen «forurenses», noe som kan forklare det ikke-signifikante resultatet for OS.

Da dokumentasjon på klinisk effekt av krizotinib sammenlignet med kjemoterapi kun foreligger for pasienter i annenlinje har søker valgt å begrense omsøkt populasjon til denne subgruppen. Dette er en innskrenkning sammenlignet med godkjent indikasjon som åpner for behandling også i senere linjer (tredje- og fjerdelinje). Legemiddelverket er enig i dette.

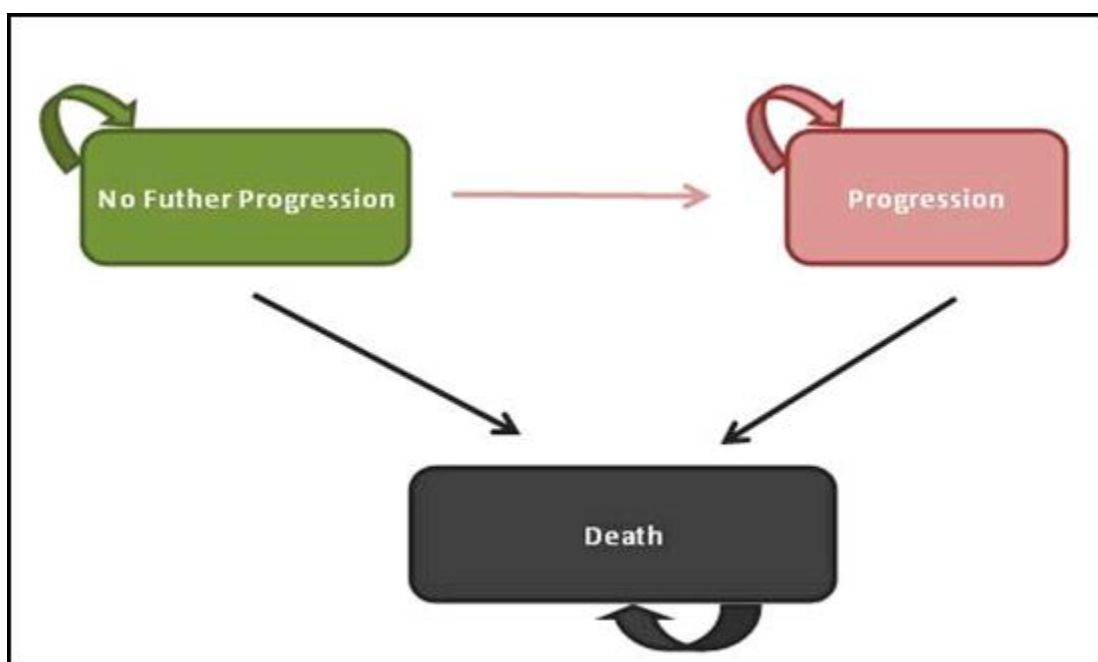
Krizotinib tilfredsstillter legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht. klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV KRIZOTINIB (XALKORI)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Pfizer har sendt inn en modellbasert kost-nytte analyse for krizotinib (Xalkori) basert på studien PROFILE 1007. I Markov-modellen sammenlignes krizotinib med pemetrexed som aktiv alternativ behandling og dagens praksis.

Modellstrukturen er som følgende:

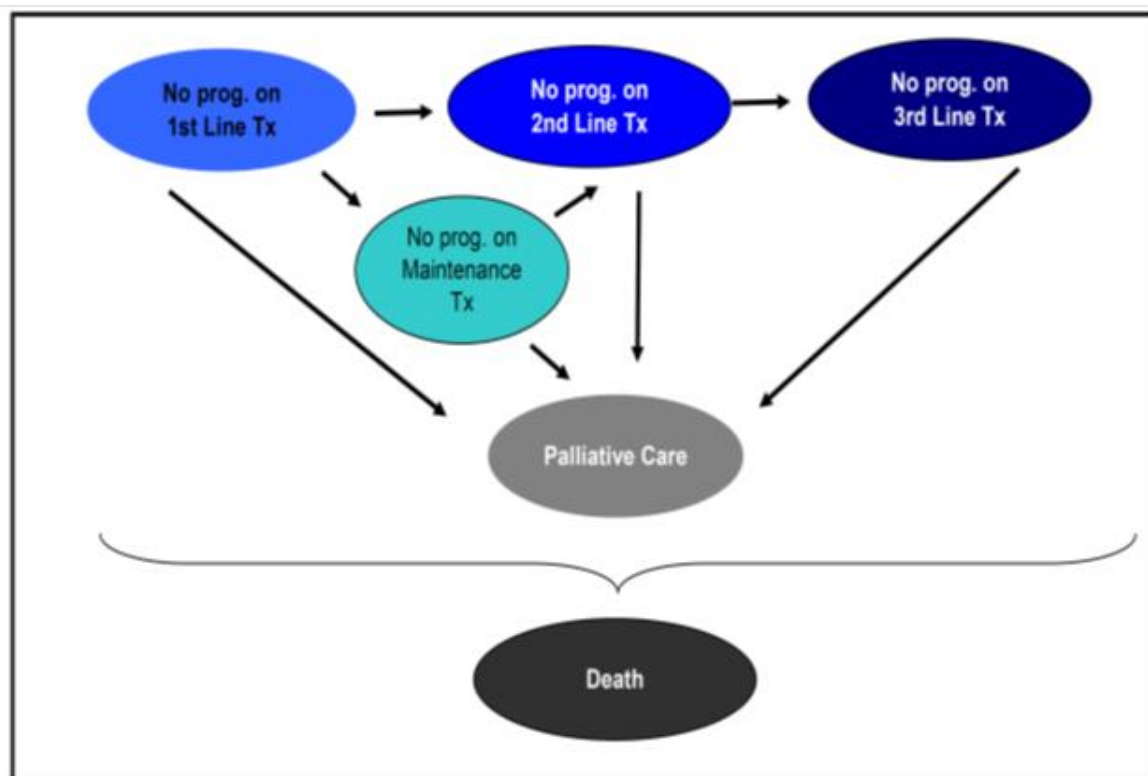


Figur 2: Modellstruktur (Pfizer)

Pasientene kan i modellen befinne seg i tre ulike tilstander:

- Ingen ytterligere progresjon
- Progresjon
- Død

Modellen må ses i sammenheng med de aktuelle behandlingslinjene som inngår, se figur 2 nedenfor:



Figur 2: Behandlingslinjer som inngår i modellen (Pfizer)

Pasienten starter i modellen i andrelinje og kan forflytte seg til tredjelinje og deretter til palliativ behandling. Ettersom pasienten forflytter seg igjennom modellen summeres kostnader for behandlingen og nyttevekter for hvert stadium og behandlingsarm.

Sykluslengden i Markov-modellen er 30 dager. Siden pemetrexed administreres i 3-ukers sykluser er ressursbruken og kostnadene justert for å korrespondere med sykluslengden i modellen. Half-cycle correction brukes for å korrigere at ikke alle pasienter trer ut på slutten av syklusen. Tidshorisonten er satt til 6 år. Både kostnader og helseeffekter diskonteres med en rate på 4 %.

Perspektivet i analysen er et begrenset samfunnsperspektiv.

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i PROFILE 1007 dvs. pasienter med avansert eller metastatisk NSCLC som har testet positivt for ALK-fusjonsgenet, behandlet med en platinumkombinasjon i førstelinje og deretter progredierte.

3.1.1 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

De effektdata som brukes for å beregne kostnadseffektiviteten av krizotinib sammenlignet med pemetrexed ved behandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC kommer fra PROFILE 1007. I modellen brukes Kaplan-Meier estimater for PFS og OS.

Hazard ratio (HR) for PFS som brukes i modellen er anslått til 0,589 mellom krizotinib og pemetrexed. Data for BSC som brukes i scenarioanalysen for å kalibrere sannsynligheter for progresjon og overlevelse etter progresjon i andrelinje og for den palliative og siste måneden, består av median TTP (1,55 måneder), median OS (4,6 måneder), samt 12-måneders overlevelse (19 %), da Kaplan-Meier estimat ikke er tilgjengelig(8)

Pemetrexed er førstevalg ved randomisering til kjemoterapi i andrelinje og totalt behandles en majoritet (57 %) av pasientene i kjemoterapiarmen i den kliniske studien med pemetrexed. For å estimere totaloverlevelse(OS) for pemetrexed i modellen anvendes Kaplan-Meier estimat fra den kombinerte kjemoterapiarmen ettersom det ikke finnes noen resultat tilgjengelig med hensyn på overlevelse for pemetrexed og docetaxel separat, da dette ikke var pre-spesifisert i studieprotokollen.

Mens studiedata hva gjelder tumorrespons og PFS speiler den faktiske effekten av pemetrexed ved ALK-positiv NSCLC, er ikke dette tilfelle for overlevelsedataene (OS). I samsvar med den protokollspesifiserte muligheten til cross over ved progresjon, har 112 (64 %) av pasientene i kjemoterapiarmen byttet til krizotinib etter sykdomsprogresjon, dvs. nesten alle de pasientene som ikke allerede var døde før et bytte var mulig. Disse pasientene betraktes i ITT-analysen som de fortsatt tilhører kjemoterapiarmen. Resultatet kan påvirkes av bias og er ikke nødvendigvis representativt for den faktiske forskjellen i overlevelse mellom behandlingsarmene.

For å korrigere for den bias som kan påvirke dataene pga. andelen cross over til krizotinib, er det brukt en såkalt Rank Preserved Structural Failure Time (RPSFT) modell. En RPSFT-modell gjør det mulig å estimere hvordan overlevelsen i den sammenlignende armen ville sett ut om cross over ikke hadde forekommet. Metoden antar at behandlingen gir en konstant reduksjon i dødelighet under hele behandlingstiden. En fordel med denne metoden er at en sammenligning mellom de opprinnelige randomiserte gruppene kan muliggjøres.

Korrigeringen av overlevelsedata fra studien med RPSFT-metoden gir en HR på 0,83 (95 % KI: 0,36;1,35) og viser en trend for en overlevelsesgevinst ved behandling med krizotinib sammenlignet med pemetrexed. RPSFT-analysen er beheftet med en del usikkerhet på grunn av at antallet pasienter som døde i kjemoterapiarmen uten å krysse over til Krizotinib-armen var lavt (få hendelser). Dessuten var den mediane behandlingstiden på pemetrexed og docetaxel kort (18 og 9 uker) versus krizotinib.

For beregningene av QALYs i kostnadseffektivitetsmodellen har nyttevekter blitt hentet fra flere kilder. I PROFILE 1007 vurderes livskvaliteten til pasienten mens han/hun er progresjonsfri og under behandling med livskvalitetsinstrumentet EQ-5D. Pasientene i studien fikk bedømme sin livskvalitet før behandlingsstart og deretter skjedde oppfølgingen på dag 1 i hver behandlingssyklus. Ved baseline var livskvaliteten på 0,72 i begge armene (median 0,76), et nivå som er forenelig med data fra litteraturen(9). Den nyttevekten som ble målt ved det siste intervjuet (end-of-treatment (EOT), etter progresjon i respektiv arm, ble målt til i gjennomsnitt 0,75 (median 0,85) for krizotinib og til 0,65 (median 0,73) for pemetrexed.

Til tross for at de pasientene som ble behandlet med krizotinib ble behandlet i en lengre periode enn de pasienter som ble behandlet med pemetrexed, var altså den målte livskvaliteten høyere etter behandling og dessuten i prinsippet uforandret eller bedre sammenlignet med baseline. Dette til forskjell fra pasientene behandlet med pemetrexed som opplevde en forverring av middelverdien.

For bl.a. å kontrollere for initiale forskjeller mellom pasientene hva gjelder f.eks. den nytten som måles ved baseline og andre faktorer som kan forklare forskjellen i resultatet, ble det estimert en mixed repeated measures modell (MMRM). Parameterne fra modellen ble også brukt for å estimere nyttevekter for pemetrexed-armen for de syklusene i studien der det ikke eksisterte noen pemetrexed-pasienter igjen for å besvare undersøkelsen. Tabell 2 viser gjennomsnittlige nyttevekter for krizotinib og pemetrexed basert på modellen. Disse nyttevektene inngår i den helseøkonomiske modellen ved behandling i andrelinje.

For BSC og behandling i livets slutfase benyttes nyttevekter hentet fra litteraturen. Nytteneivået for BSC, når pasienten ikke lenger får noen aktiv behandling, beløper seg til 0,53 og er hentet fra Berthelot et al (2000)(10). Samme nyttenivå er antatt for den tid da pasienten får behandling i livets slutfase.

Tabell 2: Nyttvekter som anvendes i modellen

	<i>Gjennomsnitt</i>	<i>SE</i>	<i>Kilde</i>
<i>Nytteenheter</i>			
<i>2. linje behandling</i>			
<i>Crizotinib</i>	0,817	0,0145	1007
<i>Pemetrexed</i>	0,743	0,0215	1007
<i>Måneden fra progresjon i 2. linje er konstatert</i>			
<i>Crizotinib</i>	0,75	0,3360	1007
<i>Pemetrexed</i>	0,65	0,3520	1007
<i>Etter progresjon i 2. linje</i>			
BSC	0,530	0,0311	Berthelot (2000)
Behandling i livets slutfase	0,530	0,0311	Berthelot (2000)

Legemiddelkostnader

Kostnadene er presentert eks mva. Prisen for krizotinib er 52 861,80 kr (AUP inkl. mva.), mao. er AUP ekskl. mva. lik 42 289,44 kr. Den anbefalte dosen per syklus er i følge SPC (gitt antakelser om vekt og kroppsmasse for pemetrexed) 15 000 mg per behandlingssyklus à 30 dager, tilsvarende 250 mg to ganger per dag (BID) som tabell 3 viser.

Tabell 3: Beregning av dosering for legemiddel som inkluderes i modellen

Legemiddel	Anbefalt dose	Dose per syklus basert på antakelsen om vekt og kroppsmasse^a	Gjennomsnittlig antall sykluser per måned	Total dose per måned (mg)
Crizotinib	250 mg BID kontinuerlig behandling	15 000 mg	1	15 000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	900 mg	1,43	1 286 mg

^aVekt antas å være 65 kg og høyde 175 cm, dette tilsvarer en kroppsmasse på 1,8 m²

I tabell 4 rapporteres den totale legemiddelkostnader for behandling i 30 dager for crizotinib og pemetrexed ved anbefalt dose. Forskjellen er ca. 18 200 kroner.

Tabell 4: Totalkostnad (AUP eks. mva.) for behandling i 30 dager, anbefalt dose

Legemiddel	Anbefalt dose per 30 dager	Kostnad per mg legemiddel (kroner)	Totalkostnad per måned (kroner)
Crizotinib	15 000 mg	2,82 kr	42 289
Pemetrexed	1 286 mg	18,68 kr	24 022

I PROFILE 1007 forekom dosereduksjon i begge behandlingsarmer. Tabell 5 nedenfor viser den gjennomsnittlige, relative doseintensiteten som ble observert for crizotinib og pemetrexed i den sammenliknende studien, hhv. 92 % og 98,6 % av planlagt dose. Den relative doseintensiteten er beregnet som den totale dosen for respektiv behandling per dag/uke dividert med den planlagte dosen for samme tidsperiode. Den faktiske dosen fra den kliniske utprøvingen er mer relevant enn den planlagte dosen ettersom den på en bedre måte kan gi en indikasjon om anvendt dose i klinisk praksis.

Det er den faktiske, observerte dosen som kan knyttes til effekten observert i studien. I den helseøkonomiske analysen er det den faktiske dosen som blir brukt.

Tabell 5: Relativ doseintensitet PROFILE 1007

Legemiddel	Planlagt dose (mg)	Gjennomsnittlig faktisk dose(mg)	Relativ doseintensitet (gjennomsnittlig dose)^c
Crizotinib	500 mg per dag	459,8 mg per dag ^a	92 %

Pemetrexed	166,7 mg/m ² /uke	164,4 mg/m ² /uke ^b	98,6 %
-------------------	------------------------------	-------------------------------------------	--------

Kilde: Data on file, Pfizer 2012.

^aFaktisk dose per dag er beregnet som total dose per syklus dividert på antall dager i syklusen.

^bFaktisk dose per m² og uke er beregnet som total dose per syklus dividert på antall uker i syklusen.

^cRelativ dosintensitet er beregnet som total dose per dag/uke dividert på planlagt dose multiplisert med 100.

At den faktiske dosen ble lavere enn planlagt kan i all hovedsak skyldes dosereduksjon pga. opphold i behandlingen utløst av f.eks. bivirkninger eller at pasienten har glemt å ta sin behandling. I PROFILE 1007 var det ca. 20 % av pasientene i krizotinib-armen som ble dosejustert. Den anbefalte dosereduksjonen i de fleste tilfeller ved bivirkninger er fra 250 mg til 200 mg BID.

Tabell 6 viser pris for krizotinib og pemetrexed ved behandling under 30 dager og med den faktiske doseintensiteten som ble målt i studien. Forskjellen i legemiddelkostnad mellom de forskjellige behandlingsarmene beløper seg til 15 225 kroner per måned.

Tabell 6: Totalkostnad (AUP eks. mva.) for behandling i 30 dager, dosejustert

Legemiddel	Faktisk dose per 30 dager	Kostnad per mg (kroner)	Totalkostnad per måned (kroner)
Crizotinib	15 000*0,92 = 13 800 mg	2,82 kr	38 906
Pemetrexed	1 286*0,986 = 1 268 mg	18,68 kr	23 681

Kilde: Legemiddelverket prisliste per 01.06.2014

Utenom kostnader for legemiddel gir behandlingen opphav til ekstra kostnader i form av ressursforbruk. Informasjon om ressursbruk som er brukt i beregningen ble samlet inn av Pfizer Sverige, og kommer fra intervjuer med seks svenske onkologer. Ressursdataene er i mai 2014 kvalitetssikret og bekreftet av overlege ved Oslo Universitetssykehus. Elementene som inngår i monitoreringskostnadene er gjengitt i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Ressursbruk (monitorering) ved behandling med crizotinib og pemetrexed i andrelinje

	<i>Crizotinib</i>	<i>Pemetrexed</i>	<i>Kostnad per besøk/enhet</i>	<i>Kilde</i>	<i>Kommentar</i>
Besøk hos helsepersonell	Frekvens				
Onkolog	Varierer fra ett besøk per måned til ett besøk hver tredje måned, i gjennomsnitt 0,75 besøk per måned	Varierer fra en gang annen hver måned til en gang per syklus, i gjennomsnitt 0,89 besøk per syklus	2 924 kr	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	DRG 904C: Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastium + egenandel konsultasjon hos spesialist (315 kr)
Sykepleier	Varierer fra ingen besøk til ett per måned, i gjennomsnitt 0,39 besøk per måned	Pasienten treffer sykepleier i forbindelse med adm. av cytostatika/ syklus	2 924 kr	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	DRG 904C: Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastium + egenandel konsultasjon hos spesialist (315 kr)
Tester og røntgen					
Blodnivåprøver (B12 og folsyre)	Pasienter testes ikke	Varierer fra ingen test til en test per syklus, i gjennomsnitt 0,2 test per syklus		Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	Inngår i den polikliniske konsultasjonen vedrørende svulst i lunge (DRG 904C)
Biokjemianalyse (inkl. leververdi)	Varierer fra ingen test til to tester per måned, i gjennomsnitt 0,7 test per måned	Varierer fra ingen test til en test per uke, i gjennomsnitt en test per syklus		Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	Inngår i den polikliniske konsultasjonen vedrørende svulst i lunge (DRG 904C)

Test for biomarkør	Varierer fra ingen test til to tester per måned, i gjennomsnitt 0,2 test per måned	Varierer fra ingen test til en test per syklus, i gjennomsnitt 0,2 test per syklus		Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	Inngår i den polikliniske konsultasjonen vedrørende svulst i lunge (DRG 904C)
Komplett blodstatus	I gjennomsnitt en test per måned	I gjennomsnitt en test per syklus		Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014	Inngår i den polikliniske konsultasjonen vedrørende svulst i lunge (DRG 904C)
CT	Gjennomsnitt 0,25 per syklus	Gjennomsnitt 0,25 per syklus	1 212 kr	Forskrift om poliklinisk helsehjelp FOR-2013-12-12-1503	Takst (CT3 x 2) + egenandel (224 kr)
Røntgen	Gjennomsnitt lig 0,27 per syklus	Gjennomsnitt lig 0,27 per syklus	282 kr	Forskrift om poliklinisk helsehjelp FOR-2013-12-12-1503	Takst (RG1 x 2) + egenandel (224 kr)

Kilde: Pfizer

Det er ifølge Pfizer også særlige kostnader til administrasjon og premedisinering ved behandling med pemetrexed:

Tabell 8: Administrering og premedisinering ved behandling med pemetrexed

	Frekvens	Gjennomsnittlig kostnad/behandlingssyklus	Kilde
Besøk hos helsepersonell			
Onkologisk dagomsorg/ inkl. tilberedning av cytostatika	En gang per syklus	2 924 kr	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014. DRG 904C: <i>Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastium +</i>

			egenandel konsultasjon hos spesialist (315 kr)
Pre- og ko-medisinerer			
Mot kvalme (ondansetron)	8 mg to ganger/syklus, før og etter cytostatika adm.	486,40 kr	Legemiddelverket s prislister per 01.06.2014
Kortison (deksametason)	4 mg fire ganger per syklus, før, under og etter cytostatika adm.	59,20 kr	Legemiddelverket s prislister per 01.06.2014
Folsyre (Folacin)	1 mg/dag	31,70 kr	Legemiddelverket s prislister per 01.06.2014
Vitamin B12	1 mg hver niende uke	44,36 kr	Legemiddelverket s prislister per 01.06.2014

Kilde: Pfizer

Totalkostnaden for 30 dagers behandling blir ifølge Pfizers beregninger som følgende:

Tabell 9: Totalkostnad for 30 dagers behandling, faktisk legemiddeldose

	Crizotinib	Pemetrexed	Differanse
Legemiddelkostnad (kroner)	38 906	23 681	15 225
Kostnad for monitorering (kroner)	5 302	8 435	-3 133
Kostnad for administrering og tilberedning	0	3 854	-3 854
Totalkostnad (kroner)	44 208	35 970	8 238

Kilde: Pfizer

Ifølge Pfizers analyse er det økte kostnader knyttet til administrasjon og monitorering av pemetrexed. Den gjennomsnittlige kostnaden for monitorering ca. 3 100 kroner høyere per måned for behandling med pemetrexed sammenlignet med krizotinib. Dette skyldes først og fremst den høyere frekvensen av besøk hos onkolog for disse pasientene. At pemetrexed er en behandling som gis intravenøst gir dessuten opphav til behandlingsspesifikke kostnader, samt besøk hos sykepleier i forbindelse med administrering av cytostatika. Pemetrexed-pasientene gis også pre-medisinerer til behandlingen for å lindre kvalme og for å forhindre betennelser. Totalt koster administrering av pemetrexed og den medisinerer som gis i forbindelse med

behandlingen ca. 3 900 kroner per pasient per måned. For krizotinib oppstår ingen slike kostnader.

Det er videre lagt inn kostnader i begge scenariene knyttet til håndtering av bivirkninger samt til behandling i livets slutfase.

Basert på svenske data fra Karolinska sjukhuset som Pfizer har fremskaffet, var to av tolv under behandling med krizotinib i arbeid. Pfizer har lagt til grunn i sin modell at 8 % av pasientene jobber mens de er under behandling, både for pemetrexed og krizotinib. Det er altså ingen forskjeller i yrkesdeltakelse, og dette er ikke tatt med videre i modellen.

3.2 Resultater

I hovedanalysen evalueres kostnadseffektiviteten av behandling med krizotinib for pasienter med ALK-positiv NSCLC sammenlignet med pemetrexed. Etter at pasientene har progrediert i andrelinje, antas det at de vil få BSC og deretter palliativ behandling i den siste måneden av livet. Ettersom den faktiske behandlingsdosen tar hensyn til den anbefalte dosejusteringen og er mer i tråd med klinisk praksis enn den som anbefales i SPC, er det den faktiske dosen fra PROFILE 1007 som brukes i analysen.

Søker har inkludert kostnaden for å identifisere ALK-positive pasienter i sin hovedanalyse, men argumenterer samtidig for at det kan være berettiget å se bort fra den da den gjøres up-front behandlingen, og er inkludert i retningslinjene. Dette utgjør en forskjell på ca 50 000 kroner per QALY hva angår ICER.

Kostnader og QALYs diskonteres med 4 % og tidshorisonen er 6 år. Overlevelsen er ekstrapolert med en RBA antakelse, som innebærer at den overlevelsesgevinsten som har oppstått fram til studiestart opprettholdes. Resultatet fra hovedanalysen vises i tabell 10.

Tabell 10: Resultat for hovedanalysen (base case)

	Crizotinib	Pemetrexed	Differanse
QALYs /pasient	1,367	1,139	0,228
Leveår/pasient	2,164	1,967	0,198
Direkte kostnader/pasient			
Testkostnad (kroner)	11 650	0	11 650
Legemiddelkostnad (kroner)	364 101	136 753	227 348
Administrasjons- og monitoreringskostnad (kroner)	65 160	87 734	-22 574
Kostnad for strålebehandling og palliativ behandling (kroner)	223 884	243 536	-19 652

Kostnad for å håndtere bivirkninger (kroner)	1 568	2 135	-566
Totale direkte kostnader/pasient (kroner)	666 363	470 157	196 206
Pre-progresjonskostnader (kroner)	426 939	221 505	205 433
Post-progresjonskostnader (kroner)	239 425	260 302	-20 877
ICER (kroner)	861 206		

Som tabellen ovenfor viser, estimeres den gjennomsnittlige overlevelsen i modellen til ca. 26 måneder ved behandling med krizotinib sammenlignet med ca. 24 måneder ved behandling med pemetrexed. Krizotinib gir dermed en gjennomsnittlig overlevelsesgevinst på ca. 2 måneder, basert på de forutsetninger som ligger til grunn for modellen, inkludert de forsøk som er gjort for å korrigere for cross over-effekt med RPST-analysen. Behandling med krizotinib til pasienter med ALK-positiv NSCLC i andrelinje gir opphav til 197 632 kroner i ekstrakostnader og 0,228 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med behandling med pemetrexed. Dette betyr at kostnaden for ett kvalitetsjustert leveår beløper seg til 861 206 kroner.

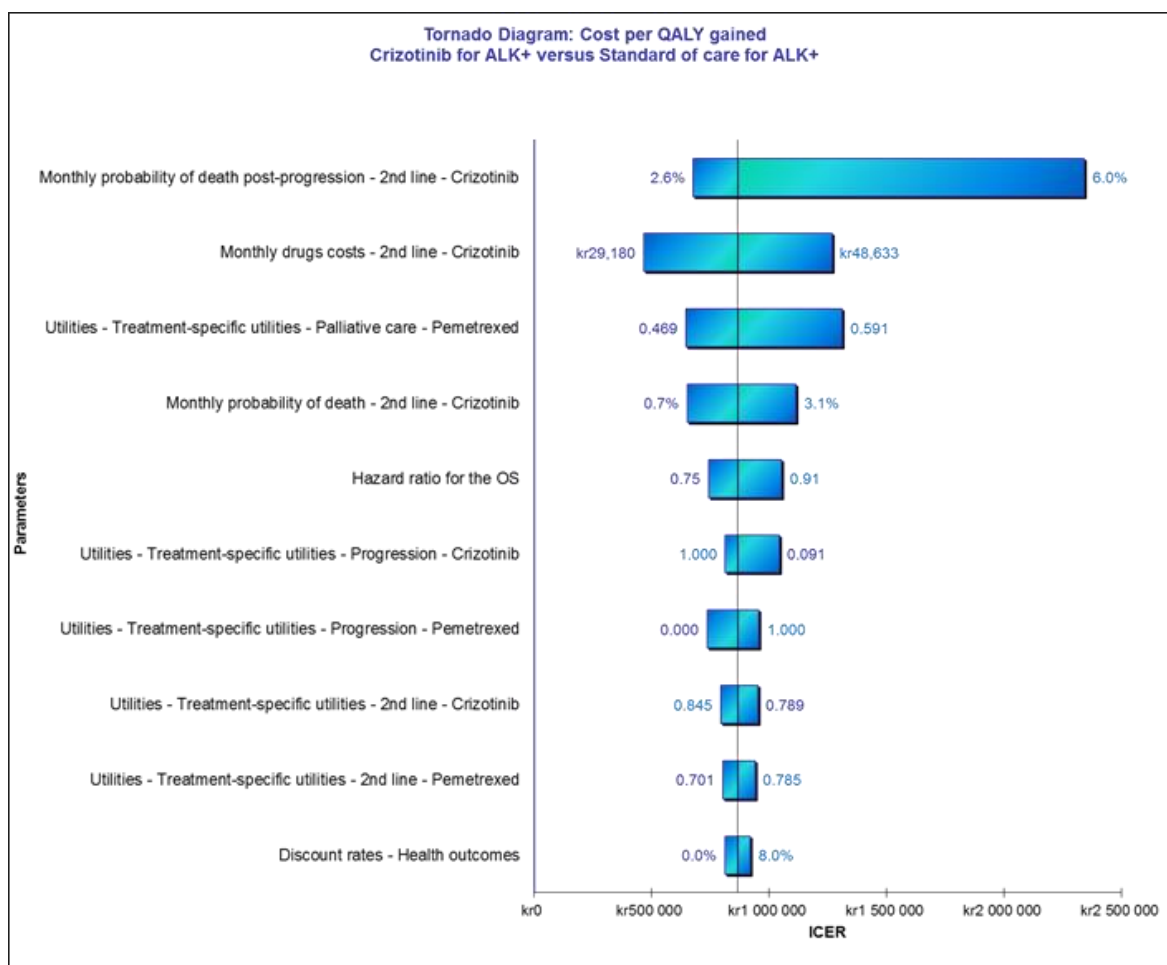
Pfizer har gjennomført både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Nedenfor vises forutsetningene for og resultatene av den deterministiske analysen.

Parameterne som analyseres er:

- Sannsynlighet for progresjon og død ved behandling med krizotinib og pemetrexed i andrelinje (nedre og øvre grense for 95-prosent konfidensintervall)
- Sannsynlighet for progresjon og død for BSC (nedre og øvre grense for 95-prosent konfidensintervall)
- Sannsynlighet for progresjon og død palliativ behandling (nedre og øvre grense for 95-prosent konfidensintervall)
- Hazard ratios for PFS og OS varierer med +/- 10 %
- Nyttevekter (nedre og øvre grense for 95-prosent konfidensintervall)
- Behandlingskostnader for Krizotinib og Pemetrexed varierer med +/- 25 %
- Kostnader for BSC varierer med +/- 25 %
- Kostnader for testing varierer med +/- 25 %
- Diskonteringsraten varierer mellom 0 % og 8 %

Resultatet fra analysen er presentert i et tornadodiagram der variasjonen i kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALYs) redegjøres for. Tornadodiagrammet viser i hvilken utstrekning resultatet påvirkes av forandringer i parameterne. De ti parameterne med størst innvirkning på kostnaden rapporteres. Analysen viser at endringer i den månedlige sannsynligheten for død etter progresjon for krizotinib, samt endringer i legemiddelkostnaden for krizotinib, er to svært sensitive parametere. Om prisen for krizotinib endres med +/- 25 %, varierer kostnaden per QALYs mellom 467 928 kroner og 1 267 003 kroner. Øvrige parametere som har stor betydning er de behandlingsspesifikke nyttevekter som brukes for pemetrexed-armen mens pasienten får BSC, den månedlige sannsynligheten for død med krizotinib, samt hazard ratio for OS.

Figur 4: Tornado Diagram; kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet for krizotinib vs. pemetrexed



Som en kan se er det anslaget for overlevelse og pris på legemidlet som betyr mest for utfallet av analysen, ifølge søker.

3.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 *Relevans av analysen mht søkt PICO*

Pasientgruppen som vurderes er pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft som har vært behandlet med kjemoterapi i første linje og som er testet og med verifisert endring i genet for anaplastisk lymfom kinase (ALK-positiv).

I andre linje har behandlingen stort sett bestått av pemetrexed eller docetaxel, der pemetrexed har bedre bivirkningsprofil og derfor er foretrukket. Krizotinib vil i følge søker dermed fortrenge pemetrexed. Legemiddelverket godtar valget av pemetrexed som komparator.

Legemiddelverket er gjort kjent med at det er søkt godkjenning for bruk i førstelinje av krizotinib. Indikasjonen tilsier dessuten også bruk i tredjelinje. Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at det er vesentlig risiko for bruk utenfor ansøkt refusjonsindikasjon (andrelinje), siden behandlingseffekten av krizotinib fremstår som høy vurdert mot alternativene.

Utfallsmålene i modellen er både gode leveår (QALY) og leveår (LYG), hvilket er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

3.3.2 *Modellstruktur*

Modellen Pfizer bruker er en relativt standardisert tre-stadiers Markov-kjedemodell med 30 dagers syklus-lengde. Det er benyttet såkalt half-cycle correction, og tidsperspektivet er seks år. Det gjøres tilpasninger i henhold til treukersintervallet for bruk av pemetrexed.

Tidsperspektivet for modellen fremstår ikke som urimelig gitt at modellen anslår en levetid for pasientene på rundt to år. Gitt denne korte levetiden, kunne det vært lagt til grunn en kortere syklus-lengde enn 30 dager, for bedre å fange opp effekten av behandlingen.

Siden modellens komparator ikke har vært vurdert helseøkonomisk skal det ifølge Legemiddelverkets retningslinjer også leveres en analyse som vurderer intervensjonen opp mot placebo. Pfizer har ikke levert en slik analyse, men diskuterer i klokkestopp svar hvorfor en slik analyse vil være etisk uforsvarlig og vanskelig praktisk gjennomførbar. Videre ble de tre mest aktuelle helseøkonomiske analysene av pemetrexed for behandling av NSCLC vedlagt.

3.3.3 *Effekt- og helsenyttedata i modellen*

Modellen genererer helseeffekter i størrelsesorden 0,23 gode leveår og 0,2 leveår.

Helsenyttedataene er dels hentet direkte fra PROFILE 1007 for pre-progresjonsfasen, hvor instrumentet EQ-5D ble brukt. Det er brukt modellering for å, ifølge søker, korrigere for initiale forskjeller i pasientenes baseline-verdier. Videre er det hentet verdier fra litteraturen.

Legemiddelverket mener at modellering av nyttedataene samt flere ulike kilder bidrar til å skape usikkerhet i anslagene for vunne kvalitetsjusterte leveår. Nivået som rapporteres for

nytte før progresjon for krizotinib på 0,817 fremstår også som høyt, gitt at dette er pasienter som er alvorlig syke og som har feilet førstelinjebehandling. Søker har ikke sannsynliggjort eller drøftet hvorfor nyttevektene viser såpass stor forskjell som de gjør mellom krizotinib og komparator. Profile 1007 var en åpen studie hvor pasientene selv rapporterte livskvalitetsdata, og risikoen for at disse er påvirket av studiedesignet er til stede. Legemiddelverket anser likevel vedlagt dokumentasjon vedrørende nyttevekter som tilfredsstillende.

Det er anvendt en kalibreringsmetode for estimering av overgangssannsynligheter for PFS og OS beskrevet som en eksponentiell overlevelsesmodell hvor «mean-square distance» metode er brukt i kurvetilpasningen. Legemiddelverket etterspurte mulighet for å velge ulike parametriske overlevelsesmodeller for framskrivning av forløpsdataene. Dette ble ikke levert med begrunnelse om at det ikke var anvendt parametriske modeller grunnet umodne data og at data var hentet fra ulike kilder. Legemiddelverket vurderer at det kunne vært anvendt parametriske modeller som et alternativt modellvalg og at diskusjonen rundt svakheter/styrker ved de ulike metodene (kalibrering vs. parametrisk) kunne vært utdypet. Anvendelsen av de eksterne datakildene lite diskutert. Videre er det gjort mange forutsetninger og modelleringer/korrigeringer knyttet til det store omfanget av cross-over i PROFILE 1007, der det i utgangspunktet ikke var dokumentert mereffekt. Søker argumenterer for at data fra tidligere registreringsstudier sannsynliggjør at den modellerte betydelige mereffekten i modellen er sannsynlig, men de tidligere studiene er på ingen måte designet og laget med styrke for å dokumentere/sannsynliggjøre mereffekt. Modelleringen av overlevelse baseres på modellerte sannsynligheter og ekstrapolering basert på få pasienter over en kort periode.

Selv om Legemiddelverket ikke vil utelukke at det er en mereffekt på totaloverlevelse (OS) knyttet til bruk av krizotinib fremfor pemetrexed, anses dokumentasjonen av størrelsen av denne i analysen som usikker. Legemiddelverket godtar imidlertid søkers analyse.

3.3.4 *Kostnadsdata*

Det er brukt listepriser på legemidlene og offentlig tilgjengelige DRG/ISF-takster der som er validert av kliniker, både i forhold til bruk av riktig takst samt frekvens i bruk.

Det er lagt til grunn en doseintensitet for bruk av legemidlene som bidrar til relativt lavere kostnader for krizotinib, siden studiene viste relativt lavere bruk i forhold til SPC-dosering. Dette anses for å være en akseptabel fremgangsmåte så lenge avviket ikke er for stort fra godkjent dosering.

3.3.5 Resultater av analysen

Nedenstående tabell oppsummerer hovedresultatene fra analysen i base case:

Tabell 11: Hovedresultater av analysen

	Krizotinib vs Pemetrexed
Vunne gode leveår	0,23
Vunne leveår	0,20
Økte kostnader	196 206
ICER	861 206

Merkostnaden pr vunnet godt leveår er dermed 861 206 kr. Dette er høyere enn det som normalt anses som kostnadseffektivt. Anslaget for kostnad pr vunnet leveår er 996 000 kr. Dersom testkostnadene for påvisning av ALK-mutasjon tas ut av regnestykket er anslaget noe lavere, 810 070 kr per godt vunnet leveår.

Det er usikkerhet knyttet til både effektestimaterne og til estimatene for nytte. Dette bidrar alt annet likt til å svekke resultatet, men er ikke av avgjørende betydning.

Det er heller ikke vist at krizotinib er kostnadseffektivt vurdert mot placebo.

Videre er det en vesentlig risiko for bruk utenfor ansøkt refusjonsindikasjon, både fordi krizotinib forventes på få godkjent førstelinjeindikasjon innen kort tid samt at indikasjonen også er gyldig for bruk i tredje linje.

Usikkerheten i analysen samt base-case ICER tilsier at krizotinib måtte vært betydelig rimeligere enn i dag for å kunne forsvare merkostnaden ved å ta inn dette legemidlet på blå resept.

Med alternative forutsetninger om pris på krizotinib fremkommer følgende ICERE:

Tabell 12: Effekt av prisreduksjon på ICER

Rabattgrad i forhold til gjeldende pris	ICER
20%	541 585 kr
30%	381 752 kr

3.4 Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad

Legemiddelverket har brukt kvantitative metoder som kan belyse graden av alvorlighet utover en mer skjønnsmessig og kvalitativ tilnærming. Disse eksplorative beregningene tar utgangspunkt i begrepene «absolute shortfall» (faktisk tap målt i QALYs) og «proportional shortfall» (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).(11)

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i PROFILE 1007 var i gjennomsnitt 50 år gamle. For en 50-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 24,86.

Forventet antall kvalitetsjusterte leveår med standard kjemoterapi behandling var 1,139 QALYs (hentet fra Pfizers modell).

Forventet QALE for 50-åring (udiskontert)	24,86
Forventet QALE Best supportive Cares (udiskontert)	1,14
Antall mistede QALYs (absolute shortfall)	23,72
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	95,4 %

Disse pasientene mister om lag 24 gode leveår grunnet sykdommen, hvilket utgjør anslagsvis 95 % av antallet forventede gode leveår uten sykdom.

Avansert ikke-småcellet lungekreftkreft må dermed kunne karakteriseres som en svært alvorlig sykdom som tilfredsstillende prioriteringskriteriet for alvorlighet.

3.5 Oppsummering

Legemiddelverket konkluderer med at anslaget for merkostnad i forhold til helsegevinst på 861 026 eller 810 070 kroner per kvalitetsjusterte leveår, avhengig av om testkostnader for påvisning av ALK-mutasjon inkluderes, gjør at krizotinib ikke oppfyller kravet om kostnadseffektivitet med gjeldende prisnivå.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

I henhold til fremstillingen og vurderingene ovenfor mener Legemiddelverket følgende:

- Avansert ikke-småcellet lungekreft er en svært alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. *Forskriftens krav om alvorlighet og langvarighet er oppfylt*
- Effekten av legemidlet anses som dokumentert. *Forskriftens krav om effekt er oppfylt.*
- Anslaget for kostnadseffektivitetsratio er 861 206 kr per kvalitetsjusterte leveår. Dersom testkostnader for å påvise ALK-mutasjon utelukkes, reduseres anslaget til 810 070 kroner per kvalitetsjusterte leveår. Begge anslagene er høyere enn hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Anslagene for effektstørrelser i modellen er dessuten usikre, og det er vesentlig fare for bruk utenfor refusjonsindikasjon. Det er

ikke innsendt dokumentasjon som viser kostnadseffektivitet mot placebo.
Legemiddelverket mener at *Forskriftens krav om kostnadseffektivitet er ikke oppfylt.*

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

5.1 Pfizers innsendte analyse

Følgende antakelser er brukt i beregningen av antall pasienter fra 2015 til 2019 (se tabell 13):

- 2 902 pasienter ble diagnostisert med lungekreft i Norge i 2012 (Kreftregisteret).
- pasientantallet vokser med 3,04 % per år. Dette er basert på den gjennomsnittlige, årlige vekstraten i antall nye tilfeller med lungekreft i Norge i perioden 2000-2007 (Kreftregisteret)².
- 63 % av lungekreftpasientene er diagnostisert med avansert sykdom (Kreftregisteret)
- 80 % med ikke-småcellet lungekreft (Kreftregisteret). Denne antagelsen forutsetter at sammensetningen av pasientgruppen diagnostisert med avansert sykdom er tilsvarende sammensetningen av den norske lungekreftpopulasjonen sett under ett.
- 2,9 % antas som prosentandelen med ALK-positiv NSCLC (Bergethon 2012, Takeuchi et al 2011).
- Andel som faktisk ALK-testes øker gradvis fra 30 % i 2013 til 40 % i 2014, 60 % i 2015, 70 % i 2016, 80 % i 2017, 2018 og 2019. Det antas at testraten stabiliserer seg på rundt 80 % på bakgrunn av erfaringer fra testraten til EGFR, ettersom nasjonale retningslinjer anbefaler testing av alle NSCLC-pasienter for ALK+ på lik linje med EGFR.
- Alle som blir testet positiv får tilgang til krizotinib.
- Det antas at de ALK-positive pasientene som ikke testes, og dermed ikke får krizotinib, får pemetrexed.
- Av andelen som får krizotinib antas det at 15 % vil få det i 1.linjebehandling i 2015. Dette er basert på andelen søknader om krizotinib i 1. linje som har blitt sendt til HELFO i 2014. Andelen antas å øke med 5 % -poeng hvert år frem til 2018, for så å stabilisere seg på 30 %.

² Denne vekstraten er også bekreftet i Legemiddelverkets refusjonsrapport for Iressa (2010)

Tabell 13: Estimert utvikling i antall pasienter t.o.m. 2019

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Lungekreft (LK)	2902	2990	3081	3175	3271	3371	3473	3579
LK diagnostisert i avansert fase (63 %)		1884	1941	2000	2061	2124	2188	2255
Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (80 %)		1507	1553	1600	1649	1699	1751	1804
ALK-positive NSCLC (2,9 %)		44	45	46	48	49	51	52
Antall som tester positivt for ALK		13	18	28	34	39	41	42
Antall som får Crizotinib i 2. linje		13	18	24	27	29	29	30
Antall som får Crizotinib i 1. linje				4	7	10	12	12
Antall som får pemetrexed		31	27	18	14	10	10	10

Med en antatt årlig vekst på 3,04 % vil det være 1804 NSCLC-pasienter som diagnostiseres i avansert fase i 2019. 52 av disse vil etter søkers beregninger være ALK-positive, og 42 vil bli testet positive for ALK. Videre antas det at samtlige av de 42 ALK-testede pasientene vil få Crizotinib. Det anslås at 30 % av disse vil få Crizotinib i 1. linje.

For å beregne den antatte virkningen på Folketrygdens legemiddelbudsjett det femte året etter innvilget refusjon, har det blitt gjort antagelser vedrørende behandlingsvarighet for denne pasientgruppen. Behandlingslengde på krizotinib fra de tre registreringsstudiene PROFILE 1005, PROFILE 1001 og PROFILE 1007 er henholdsvis 23, 43 og 31 uker, mens data fra Reseptregisteret viser at den gjennomsnittlige behandlingslengden med krizotinib var 5,5 mnd i 2013. I budsjettkonsekvensanalysen antas det derfor at behandlingslengden i årene frem til 2019 blir gjennomsnittet av det som er observert i registreringsstudiene og Reseptregisteret, m.a.o. en behandlingsvarighet på 6,75 mnd. For pemetrexed legges det til grunn behandlingslengden observert i studien (8,3 mnd).

Søker argumenterer for at verden vil se eksakt lik ut både med og uten forhåndsgodkjent refusjon. Alle pasienter som i dag får bekreftet at de har ALK-positiv NSCLC vil, ifølge søker, få krizotinib på individuell refusjon (§3a). Dette trekkes derfor ut fra regnestykket for netto budsjettkonsekvens som resultat av forhåndsgodkjent refusjon. Dette mener Pfizer er rimelig å anta fordi alle søknader om krizotinib på individuell refusjon etter selskapets oppfatning godkjennes. Forhåndsgodkjent refusjon vil, om dette stemmer, ikke øke myndighetenes kostnader i forhold til videre forskrivning på individuell refusjon, men sikre at pasientene kommer hurtig i gang med behandling.

Pfizers analyse kan oppsummeres med null i budsjetteffekt fordi alle indiserte pasienter får legemidlet på individuell refusjon.

5.2 Legemiddelverkets budsjettanalyse

Legemiddelverket har ikke gjennomført noen egen budsjettanalyse, på bakgrunn av utfallet.

6 KONKLUSJON

Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med krizotinib (Xalkori) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 10-03-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Rita Hvalbye
Saksbehandler

REFERANSER

1. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning. Kreftregisteret. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/>.
2. Oncolex. Lungekreft. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Lunge.aspx>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft. 2014; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft/Publikasjoner/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%c3%b8lging%20av%20lungekreft.pdf>.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Xalkori. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Alimta. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
6. Sundstrøm S, Brustugun O. Personlig meddelelse. 2014.
7. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. The New England journal of medicine. 2013;368(25):2385-94. Epub 2013/06/04.
8. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(10):2095-103. Epub 2000/05/16.
9. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes. 2008;6:84. Epub 2008/10/23.
10. Berthelot JM, Will BP, Evans WK, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(16):1321-9. Epub 2000/08/17.
11. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.