

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Alectinib (Alecensa) –
Førstelinjebehandling av
avansert ALK-positiv ikke-
småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

07-05-2018

FORORD

Implementering av 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 det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. 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.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Alecensa (alectinib). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, i henhold til bestilling (ID2017_064 Legemiddel (tablett) i førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft) og godkjent preparatomtale. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche Norge AS (Roche).

Bakgrunn

Alecensa er et legemiddel til behandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av ALK-positiv, avansert NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 54 pasienter er aktuelle for behandling med ALK-hemmer hvert år i Norge. Alectinib er sammenlignet med crizotinib (Xalkori) i en kostnad-per-QALY analyse.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er hentet fra den direkte sammenlignende studien ALEX (1). ALEX var en åpen, randomisert fase III-studie som sammenlignet effekten av førstelinjebehandling med alectinib mot crizotinib, hos voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at ALK-positiv, avansert NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ALK-positiv, avansert NSCLC for denne populasjonen behandlet med crizotinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALYs.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av alectinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med legemiddelpriser på maks AUP er merkostnad for alectinib, sammenlignet med crizotinib:

Ca. 1,49 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 1,32 mill. NOK per vunnet leveår.

Merkostnad for alectinib sammenliknet med crizotinib ved bruk av LIS-pris på alectinib er:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

██████████ NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk alectinib ved behandling av ALK-positiv, avansert NSCLC vil være om lag █████ millioner NOK med maks AUP i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Den største usikkerheten er knyttet til ekstrapolering av total overlevelse (OS) og behandlingsvarighet.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Alecensa (alectinib). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, i henhold til bestilling (ID2017_064 Legemiddel (tablett) i førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. Alectinib er sammenlignet med crizotinib (Xalkori) i en kostnad-per-QALY analyse.

Pasientgrunnlag i Norge

Tall fra Reseptregisteret viser at antall brukere av crizotinib var 54 i både 2016 og 2017. Legemiddelverket har brukt dette tallet til å estimere pasientgrunnlaget for alectinib.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at ALK-positiv, avansert NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ALK-positiv, avansert NSCLC for denne populasjonen behandlet med crizotinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasienter med påvist ALK-positivitet, anbefaler det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft crizotinib som førstelinjebehandling inntil progresjon (2). Det finnes per i dag to andre ALK-hemmere med godkjent indikasjon for andrelinjebehandling etter crizotinib på markedet, men disse er foreløpig ikke metodevurdert. Parallelt med denne metodevurderingen har Legemiddelverket også vurdert Zykadia (ceritinib) til samme indikasjon.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdata (progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)) er hentet fra den direkte sammenlignende studien ALEX (1). ALEX var en åpen, randomisert fase III-studie som sammenlignet effekten av førstelinjebehandling med alectinib mot crizotinib, hos voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC. Størst usikkerhet er knyttet til ekstrapoleringen av OS utover studieperioden på grunn av umodne data fra ALEX (median OS ikke nådd).

Sikkerhet

Sikkerhetsdata fra ALEX viser at alectinib har en akseptabel sikkerhetsprofil sammenlignet med crizotinib. I analysen inngår alle bivirkninger av grad 3 og 4. Imidlertid mangler ratedata, så bivirkningene er modellert basert på andeler som fikk minst én bivirkning innen hver katagori.

Effekt og sikkerhet er tilfredsstillende dokumentert. På grunn av fravær av frekvensdata, er det noe usikkerhet rundt modelleringen av bivirkningene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har i sin egen hovedanalyse endret flere av forutsetningene i produsentens hovedanalyse. Endringene er oppsummert i tabellen under:

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse	Produsentens hovedanalyse
Tidshorisont	15 år	20 år
Diskontering	Konvertert til ukentlige rater	Årlige rater avrundet og tilpasset til ukentlige sykluser
Progresjonsfri overlevelse	Uavhengig radiologisk komité	Utprøvervurdert
Livskvalitetsvekt post-progresjon	0,725 i post-progresjon som observert i ALEX studien	Basert på ALEX studien i post-progresjon 2. linje på ALK-hemmer (0,725). Basert på eksterne studier i post-progresjon 2. linje på ikke-ALK-hemmer (0,660), og i 3. linje (0,470)
Legemiddelsvinn	Inkludert	Ikke inkludert
Doseintensitet i første linje	Gjennomsnitt total dose som observert i ALEX-studien	100 %
Doseintensitet i andre linje	Som observert i relevante studier. Ceritinib 82 % (ASCEND-5) og crizotinib 92 % (PROFILE 1007)	100 %
Bivirkninger	Andeler justert for totalt antall grade 3/4 bivirkninger, kun livskvalitetsvekter fra studien til Nafees et al. 2017 brukt, DRG 82 brukt som enhetskostnad.	Andelene av pasienter med minst 1 grade 3-5 bivirkning i studieperioden konvertert til ukentlige sannsynligheter og tilpasset til pasienter i pre-progresjon og post-progresjon helsetilstander. DRG 82 og DRG 904c brukt som enhetskostnad, livskvalitetsvekter hentet fra flere eksterne studier.
Oppfølgingskostnader	765 kr i pre- og post-progresjon, tilsvarende Zykadia (ceritinib) metodevurderingen	500 kr per uke i 1. og 2. linje, 1 182 kr i 3. linje.
Kostnader ved overganger til død	57 006 kr tilsvarende Zykadia (ceritinib) metodevurderingen (3)	Ikke inkludert
Kostnader knyttet til CNS metastase	Ikke inkludert	Inkludert
Behandlingsvarighet av crizotinib i 2. linje	31 uker basert på PROFILE 1007	33,4 uker
Påfølgende behandlinger	Andelene av pasientene som får behandling i 2. linje er som observert i ALEX studien (32/152 og 33/151 i hhv. alectinib, og crizotinib armene). Andelene av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og andeler av pasientene på eksperimentelle ALK-hemmerene i begge armer er ekskludert og lagt til andelene på ceritinib.	Lagt til ekstra kostnader av andrelinjebehandling basert på antagelse om at 100 % av pasientene som får behandling i 1. linje vil få aktiv behandling i 2. linje. Andeler av pasientene på eksperimentelle ALK-hemmerene i begge armer er ekskludert og lagt til andelene på crizotinib og ceritinib som andrelinjebehandling i alectinib-armen, og på både alectinib og ceritinib som andrelinjebehandling i crizotinib armene.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av alectinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (maks AUP). Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Diskonterte tall.

	Alectinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	2 019 156	1 157 655	861 500
• Hvorav legemiddelkostnader i første linje	1 613 806	701 271	912 535
Totale QALYs	3,59	3,01	0,58
Totale leveår	4,69	4,04	0,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 487 112
Merkostnad per vunnet leveår			1 320 229

Merkostnad for alectinib sammenliknet med crizotinib ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

Ca. 1,49 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ca. 1,32 mill. NOK per vunnet leveår.

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for alectinib. Merkostnad for alectinib sammenliknet med crizotinib ved bruk av LIS-priser er angitt i Tabell 2:

Tabell 2: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår ved LIS-priser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Alectinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
• Hvorav legemiddelkostnader i første linje	████████	████████	████████
Totale QALYs	3,59	3,01	0,58
Totale leveår	4,69	4,04	0,65
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Legemiddelverket har evaluert sensitivitet av modelresultatene til følgende scenarioene (endring fra ICER i Roche sin hovedscenario vises):

- Parametrisering av behandlingsvarighet (TTD) i alectinib-armen
 - Endring fra eksponentiell til log-logistic: IKER fra 936 864 kr → 1 989 657 kr.
 - Endring fra eksponentiell til log-normal: IKER fra 936 864 kr → 2 079 973 kr.
 - Endring fra eksponentiell til gamma: IKER fra 936 864 kr → 2 546 542 kr.

- Parametrisering av OS og PFS
 - o Endring fra eksponentiell til log-normal for OS og PFS: *IKER fra 936 864 kr → 414 775 kr.*
- Fordeling mellom alternative behandlinger i andrelinje
 - o Ekskludert er andelen av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og lagt til andelene av pasienter på ceritinib. Andelen av pasienter på eksperimentelle ALK-hemmerene loratinib, brigatinib og entrectinib er lagt til på ceritinib i begge armer.
IKER fra 936 864 kr → 1 023 170 kr
- Andelene av pasienter som får andrelinjebehandling
 - o Endring fra 100% til 80 % i begge armer
IKER fra 936 864 kr → 992 002 kr
- Andelene av pasienter som får andrelinjebehandling og fordeling mellom alternative behandlinger i andrelinje
 - o Endring fra 100% til som observert i ALEX studien (21 % etter alectinib, 22 % etter crizotinib).
 - o Ekskludert er andelen av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og lagt til andelene av pasienter på ceritinib. Andelen av pasienter på eksperimentelle ALK-hemmerene loratinib, brigatinib og entrectinib er lagt til på ceritinib i begge armer.
IKER fra 936 864 kr → 1 168 442 kr
- Livskvalitetsvekter post-progresjon
 - o Endring til 0,725 i post-progresjon som observert i ALEX studien:
IKER fra 936 864 kr → 1 107 177 kr
- Legemiddelsvinn
 - o Endring fra eksklusjon av legemiddelsvinn til inklusjon av legemiddelsvinn:
IKER fra 936 864 kr → 1 028 199 kr
- Legemiddelkostnader på alectinib
- Ekskludering av CNS metastases som i hovedscenario til Roche:
IKER fra 936 864 kr → 977 798 kr.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk alectinib ved behandling av ALK-positiv, avansert NSCLC vil være om lag ■ millioner NOK per år i år fem (med LIS-priser). Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Den største usikkerheten er knyttet til ekstrapolering av total overlevelse (OS) og behandlingsvarighet.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 ANAPLASTISK LYMFOM KINASE-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT LUNGEKREFT.....	16
1.4.1 <i>Behandling med alectinib</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med crizotinib</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	22
3.2 INTERVENSJON	23
3.3 KOMPARATOR	24
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 <i>Effekt</i>	25
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	31
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	33
4 ØKONOMISK ANALYSE	36
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	36
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	37

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	38
4.2	RESULTATER.....	46
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	46
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	47
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	49
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	50
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	51
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	51
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	51
5.3	BUDSJETTVIRKNING	52
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	54
	REFERANSER.....	57
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	59
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA ROCHE	63

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_064: Alectinib (Alecensa). Indikasjon II. Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Alecensa
Virkestoff:	Alectinib
Indikasjon:	<i>Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft</i>
ATC-nr:	
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-08-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-10-2017
Klinikere kontaktet for første gang	30-11-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-03-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-11-2017, 06-03-2018, 13-03-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-12-2017, 08-03-2018, 04-04-2018, 17-04-2018
Rapport ferdigstilt:	07-05-2018
Saksbehandlingstid:	209 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Mathyn Vervaart Søren Toksivig Klitkou Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Anne Siri Gløersen Martin Petersen Håkon Olav Leira Reino Heikkilä Odd Terje Brustugun
<p>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.</p>	

ORDLISTE

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
PFS	Progresjonsfri overlevelse
OS	Total overlevelse

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes alectinib til behandling hos voksne pasienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje. Komparator i denne helseøkonomiske analysen er crizotinib. Metoden vil bli vurdert med hensyn på prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Metodevurderingen er basert på en kostnad-per-QALY analyse innsendt av Roche Norge AS (Roche). Parallelt har Legemiddelverket vurdert Zykadia (ceritinib) for samme indikasjon.

1.2 ANAPLASTISK LYMFOM KINASE-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, mens det på verdensbasis er den mest utbredte kreftformen (2). NSCLC utgjør ca. 85 % av alle lungekrefttilfellene (4). En liten undergruppe av NSCLC-pasienter får påvist ALK-translokasjon, noe som resulterer i et fusjonsprotein (som oftest EML4-ALK) som virker som et onkogen og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Denne undergruppen av ALK-positive pasienter utgjør ca. 3-7 % av NSCLC-pasientene (5, 6). Basert på tall fra Reseptregisteret og bruken av Xalkori, ser det ut som det er ca. 50 nye pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC i Norge årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

ALK-positiv avansert NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Gjennomsnittsalderen i ALEX-studien var 55 år. Basert på data fra Reseptregisteret for crizotinib fra 2014, 2015 og 2016 (109 tilfeller), har Legemiddelverket beregnet en gjennomsnittlig alder hos norske NSCLC-pasienter som får førstelinjebehandling på omtrent 61 år. Tall fra OUS-Radiumhospitalet viser imidlertid at gjennomsnittsalderen på diagnosetidspunktet i 51 ALK-pos NSCLC pasienter diagnostisert i perioden 2014 – 2016 var 59 år. Legemiddelverket mener at et estimat fra norske registrere reflekterer norsk praksis bedre enn en selektert, hovedsakelig ikke-norsk populasjon basert på inklusjonskriteria i ALEX-studien, og velger derfor å bruke 59 år basert på tall fra OUS-Radiumhospitalet. Legemiddelverket vurderer at man ved de nye registerbaserte estimatene på alder besitter vesentlig mer informasjon om pasientgruppen enn hva tilfellet var ved tidligere metodevurderinger for samme indikasjon.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «pre-progresjon» livskvalitetsvekt 0,81. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot, er livskvalitetsvekten 0,80 for en gjennomsnittlig 59-åring (7). Dette er det justert for ved å gange prognoseanslaget med faktoren 0,80/0,81.

Tabell 3 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	59,3
Forventet QALY _{SA} uten sykdom (udiskontert)	19,5
Forventet QALY _{SA} med sykdom (udiskontert) (prognose), justert med 0,80/0,81	3,4
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	16,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALYs.

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT LUNGEKREFT

1.4.1 Behandling med alectinib

- Indikasjon
Alectinib er indisert som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Alectinib er også indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med crizotinib. Denne metodevurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling.
- Virkningsmekanisme
Alectinib er en selektiv og potent hemmer av ALK- og RET-tyrosinkinase. I prekliniske studier førte en inhibering av aktiviteten til ALK-tyrosinkinase til blokkering av nedstrøms signalveier som inkluderer STAT 3 og PI3K/AKT, og induksjon av tumorcelledød (apoptose). *In vitro* og *in vivo* har alectinib vist aktivitet mot muterte former av ALK-enzymet, inkludert mutasjoner forårsaket av crizotinib-resistens. Hovedmetabolitten til alectinib har vist tilsvarende styrke og aktivitet *in vitro*. Basert på prekliniske data er ikke alectinib substrat for p-glykoprotein eller BCRP (brystkreft-resistent protein), som begge er effluks-transportører i blod-hjernebarrieren, og kan derfor distribueres inn i og bli værende i sentralnervesystemet.
- Dosering
Den anbefalte doseringen av alectinib er 600 mg (4 kapsler à 150 mg) to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 1200 mg). Behandlingen med alectinib bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling av bivirkninger kan kreve dosereduksjon, midlertidig avbrudd eller seponering. Nærmere råd og detaljer om dosejusteringer kan finnes i preparatomtalen tabell 1 og 2 (8).
- Bivirkninger
Bivirkningsdata kommer fra én fase III og to fase II-studier. De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var forstoppelse (35 %), ødem (30 %, inkludert perifer ødem, generalisert ødem, ødem i øyelokk, periorbitalt ødem, ødem i ansiktet og lokalisert ødem), og myalgi (28 %, inkludert myalgi og muskelskjelettsmerter).

For en mer detaljert omtale av alectinib, henvises det til preparatomtalen til Alecensa (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

For pasienter med påvist ALK-positivitet, anbefaler det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft crizotinib som førstelinjebehandling inntil progresjon (2). Etter progresjon på crizotinib, er det per dags dato ingen skriftlige anbefalinger. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med har hovedsakelig angitt ceritinib som andrelinje- og kjemoterapi (platinum-dublett) som tredjelinjebehandling. Alectinib ble også nevnt som en mulig kandidat som andrelinjebehandling.

Alectinib har godkjent indikasjon for behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med crizotinib. Metodevurdering for denne indikasjonen er bestilt og under vurdering.

Dersom alectinib blir anbefalt tatt i bruk i sykehus, er det antatt at alectinib vil fortrenge crizotinib som førstelinjebehandling. Dette vil igjen medføre at andrelinjeindikasjonen til alectinib ikke lenger vil være så aktuell.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er crizotinib, som er tidligere metodevurdert.

1.4.4 Behandling med crizotinib

- Indikasjon

Crizotinib er indisert som monoterapi til:

- førstelinjebehandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC,
- behandling av voksne med tidligere behandlet ALK-positiv, avansert NSCLC,
- behandling av voksne med ROS1-positiv, avansert NSCLC.

Denne metodevurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert NSCLC.

- Virkningsmekanisme

Crizotinib er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase og dens onkogene varianter (dvs. ALK-fusjoner og utvalgte ALK-mutasjoner). Dette hemmer blant annet fosforylering av ALK fusjonsproteiner, noe som resulterer i en anti-tumoreffekt.

- Dosering

Anbefalt dosering av crizotinib er 250 mg to ganger daglig. Dosereduksjoner kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Ved første dosereduksjon er det anbefalt at crizotinib reduseres til 200 mg to ganger daglig. Dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig, bør dosen modifiseres til 250 mg én gang daglig.

- Bivirkninger

- De mest vanlige bivirkningene er nøytropeni, anemi, leukopeni, redusert appetitt, nevropati, maksforstyrrelser, synsforstyrrelser, svimmelhet, bradykardi, oppkast, diaré, kvalme, forstoppelse, abdominalsmerter, forhøyede aminotransferaser, utslett, ødem og fatigue.

For en mer detaljert omtale av crizotinib, henvises det til preparatomtalen til Xalkori (9).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Roche har gjennomført et systematiske litteratursøk Det ble identifisert fire randomiserte og kontrollerte studier:

Tabell 4 Studier av behandlingsnaive pasienter med ALK-positiv NSCLC, Kilde: Roche.

Study name	Registry ID	Intervention
ALEX	NCT02075840	Alectinib vs crizotinib
ASCEND-4	NCT01828099	Ceritinib vs Pemetrexed + cisplatin/carboplatin
PROFILE 1014	NCT01154140	Crizotinib vs Pemetrexed + cisplatin/carboplatin
PROFILE 1029	NCT01639001	Crizotinib vs Pemetrexed + cisplatin/carboplatin

Etter cut-off dato for litteratursøket (2. februar 2017) ble det identifisert studier for ALEX, J-ALEX, ASCEND-5, abstrakt fra ALEX vist fram på ASCO og sammenslåtte alectinib-data som undersøkte effekten av alectinib på hjertets elektrofysiologi. Kun ALEX-studien ble benyttet for å vise relativ effekt i den helseøkonomiske modellen. Ingen begrunnelse ble gitt for eksklusjon av de øvrige studiene/manuskriptene. ALEX var en internasjonal, randomisert, åpen, fase 3-studie som sammenlignet effekten av alectinib mot crizotinib hos behandlingsnaive pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC (1).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym)	Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (ALEX)
Design	
Populasjon	<p>Menn og kvinner ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk bekreftet avansert ALK-positiv NSCLC; ikke mottatt tidligere systemisk behandling mot avansert NSCLC; ECOG-status 0-2 og målbar sykdom definert etter RECIST 1.1; adekvate lever-, nyre- og benmargsfunksjon som definert i studieprotokollen; asymptomatiske hjerne- eller leptomeningale metastaser var tillatt; tidligere CNS radioterapi må være avsluttet senest 14 dager før studieinkludering. N = 303.</p>
Intervensjon	<p>Alectinib 600 mg to ganger daglig (totalt 1200 mg) sammen med mat. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke eller død. N = 152.</p>
Sammenlikning/ kontrollarmen.	<p>Crizotinib 250 mg to ganger daglig (totalt 500 mg) med eller uten mat. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke eller død. N = 151. Overkrysning til alectinib var ikke tillatt per protokoll, men pasienter kan allikevel ha fått alectinib etter sykdomsprogresjon.</p>
Primære utfallsmål	<p>Utprøvert progresjonsfri overlevelse (PFS).</p>
Sekundære utfallsmål	<p>PFS vurdert av uavhengig komite (IRC); tid til progresjon i CNS; objektiv responsrate (ORR); totaloverlevelse (OS) og sikkerhetsdata.</p>

Pågående studier

Tabell 6 viser relevante pågående studier.

Tabell 6 Oversikt over pågående studier (Kilde: Roche)

ClinicalTrials.gov Identifier	Status (2017-09-05)	Official title	Start date – Estimated study completion date
NCT02075840 (ALEX)	Ongoing, but not recruiting	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	August 2014-December 2017
NCT02521051	Recruiting	A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, ALK-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer	October 2015-June 2022
NCT02604342a (ALUR)	Ongoing, but not recruiting	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy And Crizotinib	November 2015-April 2019
NCT02013219	Ongoing, but not recruiting	A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of MPDL3280A Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	April 2014-January 2019
NCT02838420	Ongoing, but not recruiting	Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	August 2016-December 2019
NCT02271139	Expanded access is no longer available for this treatment	An Open Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	Not provided
NCT01588028	Unknown	A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer	April 2012-September 2015
NCT02314481	Recruiting	Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity - DARWIN II	May 2017-January 2023
NCT03202940	Recruiting	A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC	August 2017-August 2020
NCT03131206	Recruiting	A Phase 1/2 Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer	June 2017-May 2020
NCT03155009	Recruiting	An Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Alectinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on Prior ALK Inhibitor Therapy	July 2017-May 2020
NCT01871805	Ongoing, but not recruiting	A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib	September 2013-August 2017
NCT01801111	Ongoing, but not recruiting	An Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Phase I/II Trial of RO5424802 Given to Non-Small Cell Lung Cancer Patients who have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment	June 2013-August 2017
NCT03178552	Not yet open for recruitment	A Phase II/III Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: Blood-First Assay Screening Trial)	September 2017-December 2021

^a Norwegian patients are included

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Fullstendig dokumentasjon for litteratursøket (søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier, osv.) var ikke vedlagt dokumentasjonspakken. Et systematisk litteratursøk ble gjennomført i forbindelse med EUnetHTA¹ sin vurdering av relativ effekt (Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (10)) og dette bekrefter at den mest relevante studien er ALEX.

ALEX var en åpen, randomisert fase III studie av god kvalitet.

¹ European Network for Health Technology Assessment

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen vil være voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC. Generelt har denne pasientpopulasjonen en dårlig prognose.

Alectinib er indisert for både førstelinje- og andrelinjebehandling etter tidligere behandling med crizotinib. Denne metodevurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling. Dersom alectinib anbefales tatt i bruk i førstelinje, vil indikasjonen for andrelinje i praksis bortfalle.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den kliniske dokumentasjonen er hentet fra ALEX-studien. De viktigste pasientkarakteristika er gjengitt under i Tabell 7.

Tabell 7 Pasientkarakteristika fra ALEX (1).

Parameter	Alectinib	Crizotinib
Alder		
Median (range)	58,0 (25-88)	54,0 (18-91)
Gjennomsnitt (SD)	56,3 (12)	53,8 (13,5)
Kjønn, n (%)		
Menn	68 (45)	64 (42)
Kvinner	84 (55)	87 (58)
Rase, n (%)		
Asiatisk	69 (45)	69 (46)
Ikke-asiatisk	83 (55)	82 (54)
ECOG PS, n (%)		
0-1	142 (93)	141 (93)
2	10 (7)	10 (7)
Tidligere kjemoterapi, n (%)		
0	139 (91)	134 (89)
≥1	13 (9)	17 (11)
Tidligere radioterapi hjerne, n (%)		
Ja	26 (17)	21 (14)
Nei	126 (83)	130 (86)
Klinisk stadium, n (%)		
Stadie IIIB	4 (3)	6 (4)
Stadie IV	148 (97)	145 (96)
Histologi, n (%)		
Plateepitel	5 (3)	2 (1)
Adenokarsinom	136 (90)	142 (94)
Andre	10 (7)	7 (5)

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Metastaser i CNS, n (%)		
Ja	64 (42)	58 (38)
Nei	88 (58)	93 (62)
Røykestatus, n (%)		
Aldri	92 (61)	98 (65)
Tidligere røyker	48 (32)	48 (32)
Aktiv røyker	12 (8)	5 (3)

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

Modellen bruker individuelle pasientdata fra ALEX-studien for å modellere alectinib- og crizotinib-armene. Startalder i modellen er satt til 55 år og tidshorisonten er på 20 år.

Legemiddelverkets vurdering

ALEX-studien var en direkte sammenlignende studie mellom alectinib og crizotinib. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter som bekrefter at studiepopulasjonen fra ALEX i stor grad sammenfaller med norsk klinisk praksis, med unntak av følgende:

- Andelen asiater i ALEX var høyere enn hva som forventes i norsk klinisk praksis, men kliniske eksperter mener etnisitet tilsynelatende ikke har en avgjørende betydning for effekten av behandling for denne ALK-positive populasjonen.
- Flere av de kliniske ekspertene bemerket at andelen av pasienter med ECOG status lik 2 vil være høyere i norsk klinisk praksis. Pasientpopulasjonen i ALEX er altså å anse som noe friskere og mer selektert enn hva som forventes utenfor den kliniske studien.
- Modellens tidshorisont er satt til 20 år, noe som kan betraktes som noe langt, da prognosen til denne pasientgruppen er dårlig.

Legemiddelverket godtar den innsendte pasientpopulasjonen, men velger en kortere tidshorisont på 15 år. Begrunnelse for dette i kapittel 4.1.1.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er det per i dag crizotinib som er anbefalt førstelinjebehandling ved ALK-positiv, avansert NSCLC. Dersom alectinib blir anbefalt tatt i bruk som førstelinjebehandling, antar vi at det vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale, jf. kapittel 1.4.1. Behandling med alectinib bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosereduksjon kan være aktuelt for å redusere bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I ALEX fikk pasientene i intervensjonsarmen alectinib 600 mg to ganger daglig (totalt 1200 mg) inntatt sammen med mat. Dette er i samsvar med anbefalt dosering, jf. preparatomtalen til Alecensa (8). Den observerte gjennomsnittlige doseintensiteten fra studien var 95,6 %.

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

Individdata fra intervensjonsarmen fra ALEX brukes for å modellere hvor lenge pasientene står på behandling. I Roche sin basecase brukes den anbefalte dosen på 1200 mg daglig. Videre antar Roche ingen svinn ved behandling med alectinib. Det er mulig å endre både til den observerte doseintensiteten fra ALEX og at modellen tar høyde for svinn.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er mest korrekt å bruke den observerte doseintensiteten fra ALEX. Dette fordi dette er den faktiske dosen som effektdata fra studien er basert på, og som igjen danner grunnlag for relativ effekt i modellen. Videre mener Legemiddelverket at svinn bør inkluderes i modellen. Begrunnelsen for dette er at alectinib utleveres i hele pakninger, og for pasienter som slutter på behandling av alle årsaker (bivirkninger, død, osv.) vil det være svinn.

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen på intervensjonen, men endrer hovedanalysen til å bruke doseintensitet fra ALEX og inkluderer svinn i modellen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Anbefalt førstelinjebehandling for ALK-positiv avansert NSCLC er i dag crizotinib. Anbefalt dosering er 250 mg to ganger daglig. Basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet, kan dosen reduseres til 200 mg to ganger daglig. Dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 250 mg én gang daglig. Crizotinib kan tas med eller uten mat.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I ALEX fikk pasientene i komparatorarmen crizotinib 250 mg to ganger daglig (totalt 500 mg) med eller uten mat. Dette er i samsvar med anbefalt dosering, jf. preparatomtalen til Xalkori (9). Den observerte gjennomsnittlige doseintensiteten fra studien var 92,4 %.

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

Individdata fra komparatorarmen fra ALEX brukes for å modellere hvor lenge pasientene står på behandling. Det gjøres de samme antakelsene med hensyn på doseintensitet (100 %) og svinn (nei), som for intervensjonen. Dette er mulig å endre i den innsendte modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Som for intervensjonen, mener Legemiddelverket at det blir mest korrekt å bruke den observerte gjennomsnittlige doseintensiteten fra ALEX og å inkludere svinn i modellen, med samme begrunnelser som gjengitt i avsnitt 3.2.

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen på komparator, men endrer hovedanalysen til å bruke doseintensitet fra ALEX og inkluderer svinn i modellen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I den åpne fase 3 studien ALEX, ble 303 pasienter med tidligere ubehandlet ALK-positiv NSCLC randomisert til enten alectinib (600mg x2 daglig) eller crizotinib (250mg x2 daglig). Randomiseringen i 1:1 forhold var stratifisert i henhold til etnisitet (asiater; andre) og metastase til det sentrale nervesystem ved baseline (CNS metastase). Behandling fortsatte til sykdomsprogresjon, for høy toksisitet eller til pasienten evt. valgte å gå ut av studien eller døde.

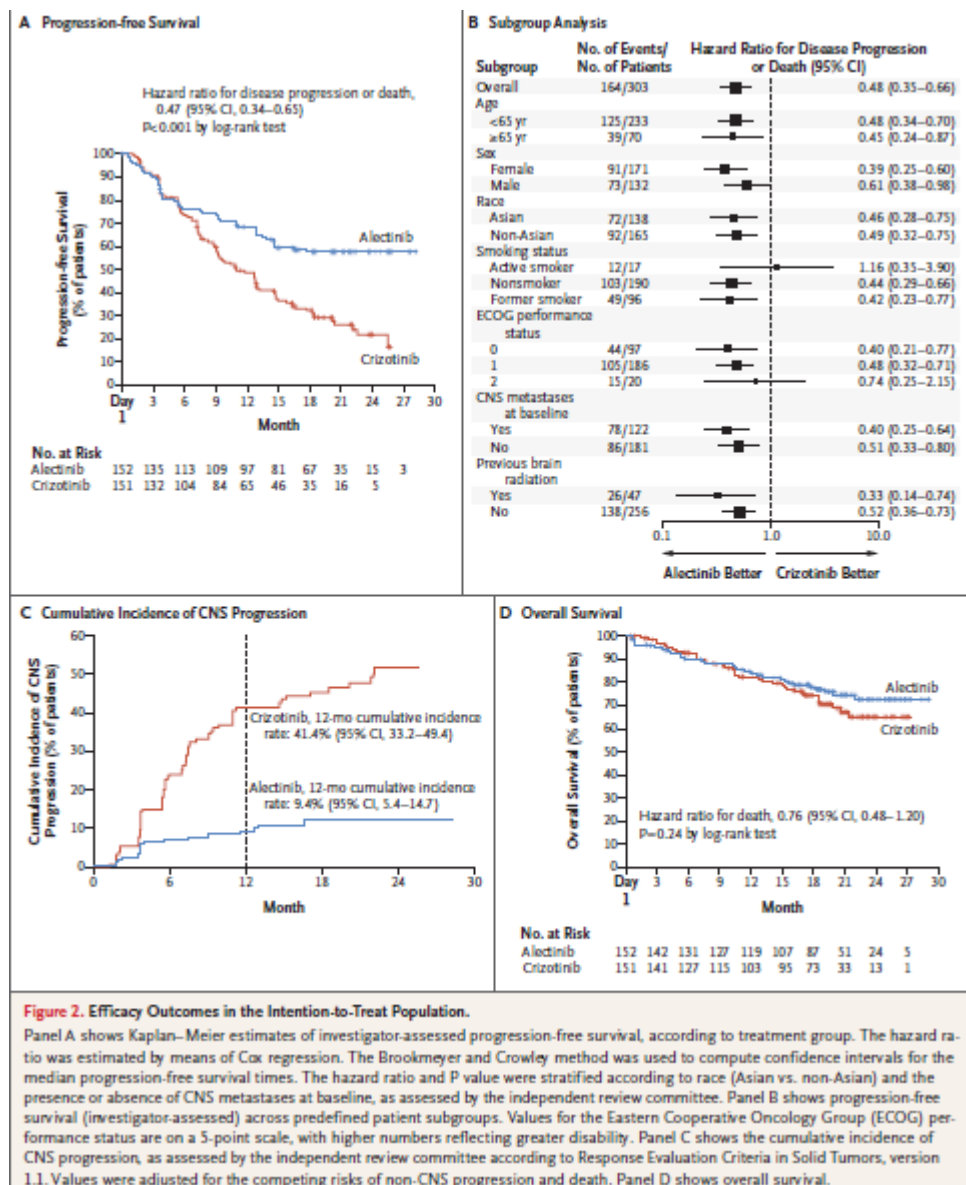
Utfall

Primærendepunktet var utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), hvor PFS var definert som tid fra randomisering til progresjon ved Recist 1.1 eller død. Sekundære endepunkter var PFS vurdert av uavhengig radiologisk komite, tid til CNS metastase (definert som kun CNS Recist 1.1 tumorskala), objektiv responsrate og totaloverlevelse (OS). ALEX-studien var styrkeberegnet til 80% styrke ved 170 tilfeller med primærendepunktet ved en hazard ratio på 0,65 for alectinib relativt til crizotinib.

Forskjeller i primærendepunktet for PFS ble analysert med en stratifisert log-rank test. Kaplan-Meier kurver med tilhørende konfidensintervall ble brukt til å estimere median tid til overlevelse og en Cox-modell stratifisert etter stratifiseringsfaktorene ble brukt til å estimere hazard ratio.

Resultater

Resultater fra ALEX studien vises i [Figur 1](#) under. PFS var signifikant bedre for alectinib sammenlignet med crizotinib, HR 0,47 (KI, 0,34 – 0,65, p-verdi <0,001 ved log-rank test) For de sekundære endepunktene forekom CNS metastase hos 9,4% av pasientene som fikk alectinib og hos 41,4% av pasientene som fikk crizotinib (HR 0,16, KI 0,1 – 0,28, p-verdi <0.001). Merk at analysen for CNS metastase tar hensyn til konkurrerende risiko for ikke-CNS progresjon og død. HR for død var numerisk men ikke signifikant bedre hos pasienter som fikk alectinib. Analysen for dødelighet er basert på umodne data og ved data cut-off var det ikke observert nok tilfeller for dødelighet i henhold til styrkeberegningen for denne analysen. Presenterte subgruppe-analyser viste jevnt over lengre tid til progresjon hos pasienter på alectinib.



Figur 1 (hentet fra Peters et al. (1))

Innsendt modell.

I den innsendte modellen er tid til progresjon, tid til CNS metastase og tid til død parametrisert og fremskrevet ut over den observerte studieperioden. Tid på behandling fremskrives også, og parametriseringen av behandlingsvarighet drøftes i kapittel 4.1.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Roche har vurdert ulike parametriseringer av PFS for framskrivning utover studieperioden. Test for proporsjonale hazard-rater viste at denne antakelsen ikke var oppfylt, og Roche parametriserer derfor hver enkelt studiearm separat. Goodness of fit for de ulike parametriske modellene viser at log-normal

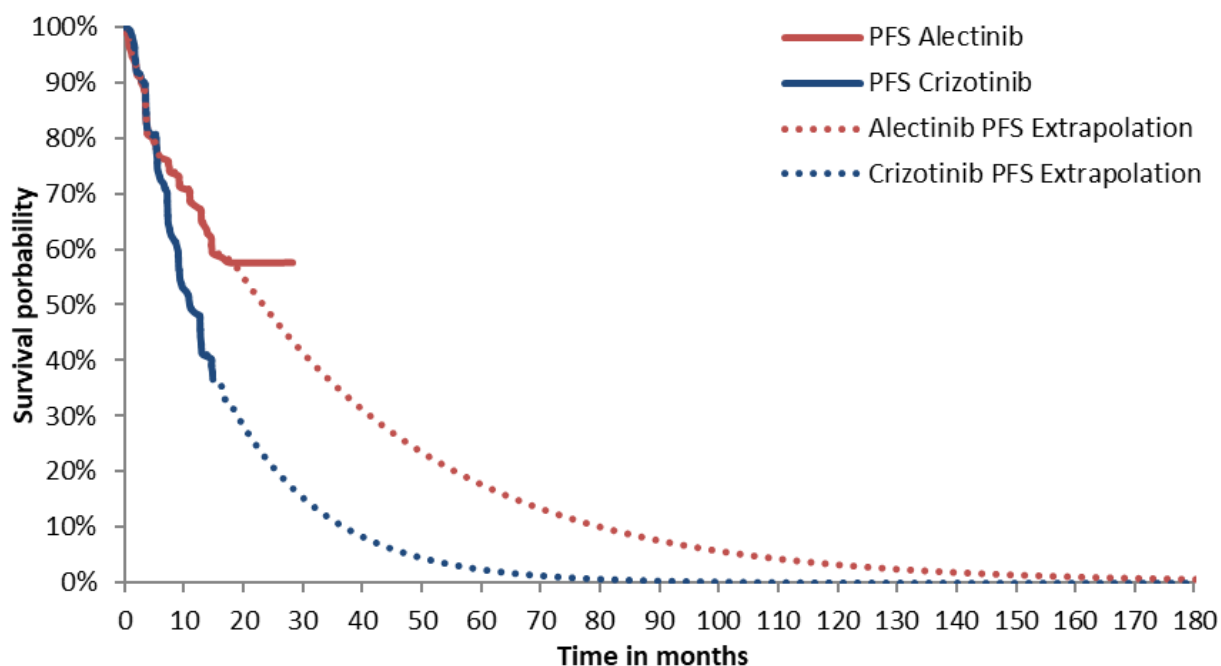
funksjon jevnt over ga best tilpasning til både alectinib- og crizotinib armene, se *Tabell 8*. Ved rådføring med kliniske eksperter vurderte Roche at denne tilpasningen ga urealistisk høye forventningsverdier for andelen progresjonsfrie pasienter ved 10 år. Eksempelvis vil 20% av pasientene på alectinib forbli progresjonsfrie ved dette tidspunktet med log-normal parametrisering

Tabell 8: Goodness of fit for ulike parameteriske funksjoner – PFS (Kilde: Roche)

Parametric Model (PFS INV)	Alectinib arm		Crizotinib arm	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	372.49852	375.5224	381.96791	384.98519
WEIBULL	370.83019	376.87795	375.26459	381.29915
LNORMAL	363.60827	369.65603	368.66477	374.69933
GAMMA	362.42352	371.49516	370.66365	379.71548
LLOGISTIC	367.4278	373.47556	370.65872	376.69328
GOMPERTZ	374.49853	380.54629	381.19981	387.23437

*Log-Normal is the optimal fit as per BIC for the PFS IRC data as well.

Basert på visuell tilpasning var den mest plausible fremskrivningen den med eksponentiell funksjon, hvor rundt 3% var progresjonsfrie ved 10 år i alectinib-armen. Siden tilpasningen for denne parametriseringen var mindre god for den observerte studieperioden, brukes Kaplan-Meier data for den første delen av studieperioden, og deretter en parametrisert hale etter median oppfølgingstid (hhv. 18,6 mnd for alectinib- og 17,6 mnd for crizotinib-armen). *Figur 2* gjengitt under viser Kaplan-Meier med eksponentiell hale.



Figur 2 Parameterisering PFS – Kaplan-Meier med eksponentiell hale (Kilde: Roche)

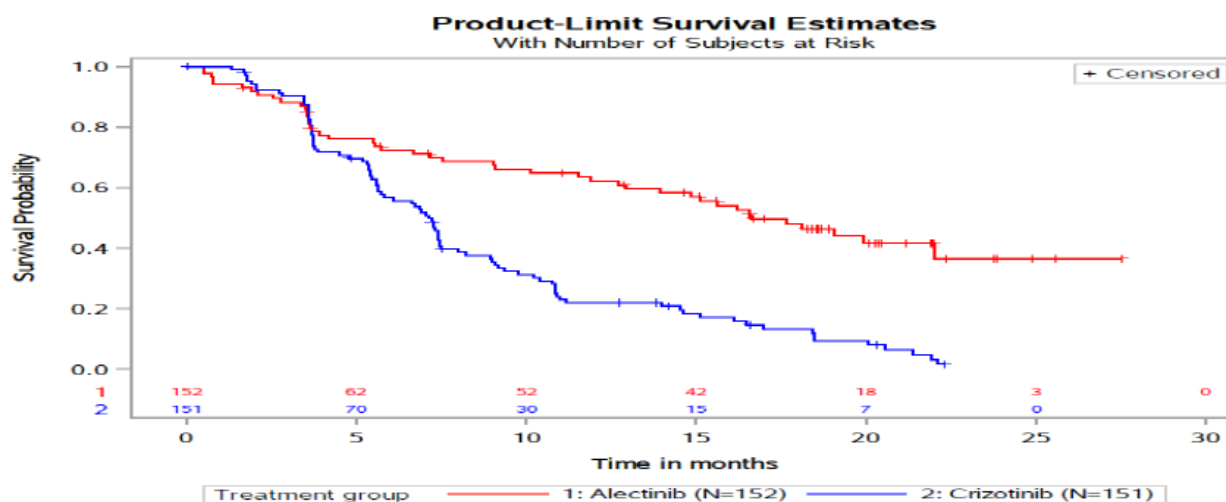
Tid til CNS metastase

Tid til metastase i sentralnervesystemet fremskrives basert på Kaplan-Meier data og ikke den kumulative insidensfunksjonen som oppgitt i publikasjonen av ALEX studien.

Roche oppgir følgende grunner for dette:

1. Kumulativ insidens er en analyse i lys av konkurrerende risiko, slik at en ekstrapolering er vanskelig og vil måtte baseres på flere antakelser.
2. Informasjon om CNS metastase ble systematisk innhentet også etter progresjon, hvilket i henhold til Roche tillater ekstrapolering over hele tidsperioden.

I log(-log(KM) vs. log(tid) plot krysset kurvene for CNS progresjon, hvilket gjør at Roche velger å tilpasse separate parametriseringer til alectinib og crizotinib. [Figur 3](#) under viser tid til CNS progresjon i henhold til Kaplan-Meier kurven. Merk at dette er Kaplan-Meier data og derfor ikke er direkte sammenlignbart med figuren som er presentert i publikasjonen av ALEX studien (1) og som er gjengitt i [Figur 1](#) over, som viser kumulativ insidens som tar høyde for konkurrerende risiko for død og progresjon for øvrig.



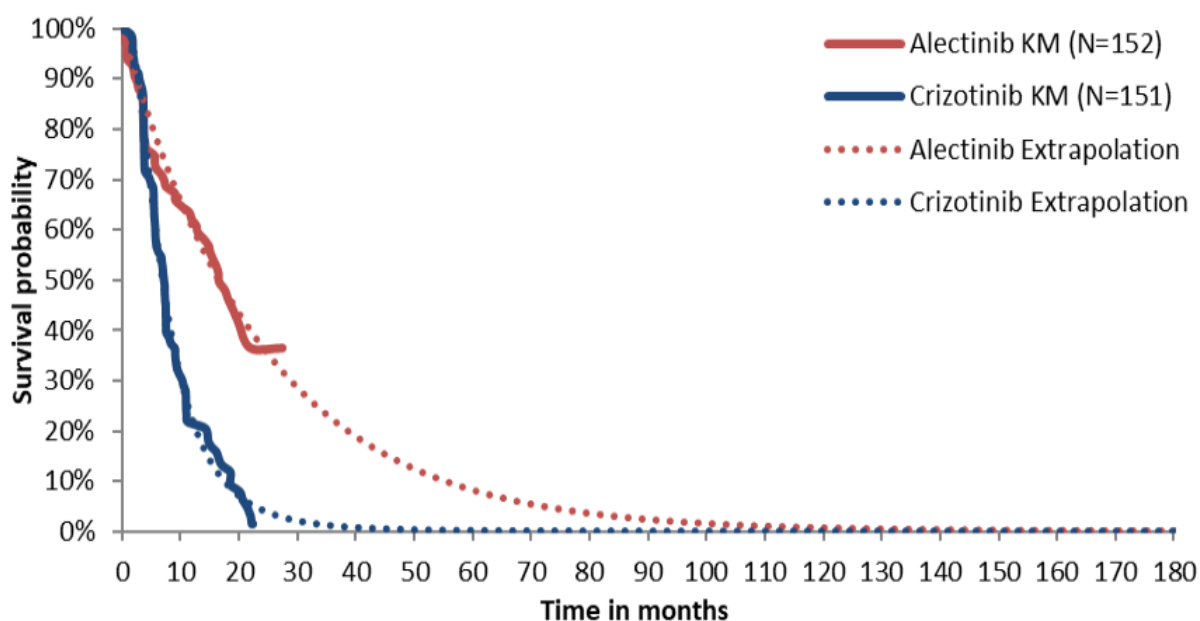
Figur 3

I parametriseringene for CNS var det følgende goodness of fit mål, se [Tabell 9](#).

Tabell 9: Goodness of fit for ulike parameteriske funksjoner – CNS metastase (Kilde: Roche)

Parametric Model (PFS INV)	Alectinib arm		Crizotinib arm	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	225.15602	228.1799	256.56574	259.58302
WEIBULL	227.06938	233.11714	233.81657	239.85113
LNORMAL	225.91487	231.96263	223.76666	229.80122
GAMMA	227.82249	236.89413	225.74211	234.79395
LLOGISTIC	226.80575	232.85351	227.08308	233.11764
GOMPertz	227.15602	233.20378	245.99132	252.02588

For alectinib ble eksponentiell parametrisering valgt, mens log-normal ble valgt for crizotinib. *Figur 4* under viser Kaplan-Meier data og ekstrapolering i og utover studieperioden.



Figur 4

Totaloverlevelse (OS)

Som for PFS og CNS-progresjon var det ikke-parallele kurver for log(-log(KM)) vs. log(tid) plot for overlevelse. Dette gjør at Roche tilpasser separate parametriseringer for alectinib og crizotinib. Tabellen under viser tilpasninger for OS i henhold til goodness of fit kriteria, se *Tabell 10*.

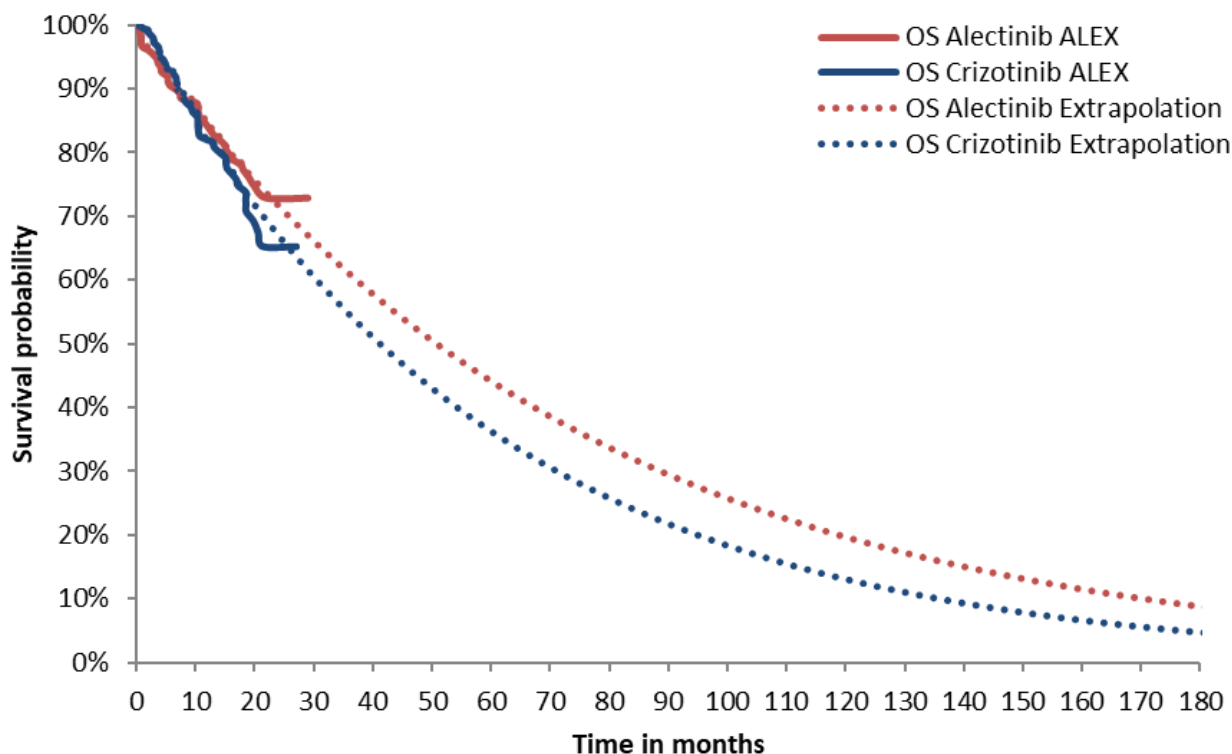
Tabell 10 Goodness of fit for ulike parameteriske funksjoner – OS (Kilde: Roche)

Parametric Model (OS)	Alectinib arm		Crizotinib arm	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	246.58579	249.60967	234.24073	237.25801
WEIBULL	247.98453	254.03229	232.70701	238.74157
LNORMAL	247.96883	254.0166	230.87676	236.91132
GAMMA	249.78755	258.85919	232.7888	241.84064
LLOGISTIC	247.91255	253.96031	232.09904	238.1336
GOMPertz	248.58579	254.63355	234.72256	240.75712

Basert på goodness of fit kriterier ga en eksponentiell fordeling beste tilpasning for alectinib mens log-normal var best (lavest AIC og BIC) for crizotinib. Roche velger imidlertid en separat eksponentiell tilpasning til begge armer siden tilbakemeldinger fra klinikere var at OS burde bevege seg imot en gjennomsnittlig (lik) overlevelse mellom alectinib og crizotinib over tid og at det derfor ikke var plausibelt med en ytterligere adskillelse over tid.

Roche påpeker at modellering av OS er usikker, både på grunn av statistiske ulemper grunnet umodne data og fordi ulike etterfølgende behandlingslinjer kan påvirke OS.

Som for PFS velger Roche Kaplan-Meier data med eksponentiell hale for framskrivning av OS. *Figur 5* under viser den observerte og den ekstrapolerte overlevelsen utover studieperioden.



Figur 5

Legemiddelverkets vurdering

PFS – ingen merknader fra Legemiddelverket. Legemiddelverket støtter seg på lignende antakelser om framskrivning gjort av EUnetHTA (10).

OS – Legemiddelverket mener Roche ikke har dokumentert noen mereffekt på overlevelse for alectinib vs. crizotinib. Det er en svak tendens til bedre OS for alectinib etter vel et år og Legemiddelverket vil ikke avvise at det er en forskjell, men mener forskjellen i overlevelse er høyst usikker.

CNS metastase – Legemiddelverket vil påpeke at det er stor forskjell i andel pasienter med CNS metastase om det er analysert som kumulativ insidens eller som Kaplan-Meier data med parametrisering (uten hensyn til konkurrerende risiko ved ikke-CNS progresjon og død). Det er godt kjent at analyser basert på Kaplan-Meier overestimerer andelen som vil få et utfall hvis sjansen for dette utfallet er sterkt påvirket av konkurrerende risiko. Kaplan-Meier kan i en slik setting ikke tolkes som en sannsynlighet, mens dette er bevart under analyser av kumulativ insidens. Siden definisjonen av PFS er i henhold til Recist 1.1 vil dette også inkludere CNS metastaser, som i analysen er definert som Recist 1.1 CNS tumorskala. Dette gir åpenbart rom for dobbelttelling av utfall, og det er vanskelig å anslå hvordan dette eventuelt påvirker de endelige resultatene. I den valgte helseøkonomiske «partitioned survival» modellen er det videre kun inkludert overganger mellom stadiene progresjonsfri, progrediert og død. Det hadde etter Legemiddelverkets oppfatning vært en bedre tilnærming å definere PFS som det samlede utfallet (progresjon Recists 1.1 inklusive CNS tumorskala og død, hva enn som inntreffer først). Legemiddelverket vil likevel ikke underslå at forskjellene i andelen som fikk CNS metastase mellom de to behandlingsarmene er reelle og tyder på at alectinib fører til færre CNS metastaser. Inklusjonen av dette i den helseøkonomiske modellen burde imidlertid vært ivare tatt på en annen måte. Siden PFS allerede inkluderer CNS metastaser, kunne PFS vært brukt som utfall i modellen, men at kostnader ble justert i henhold til andeler (kumulativ insidens) som får CNS metastase.

Legemiddelverket godtar måten PFS og OS er modellert. Roche har ikke dokumentert noen mereffekt på overlevelse, og det er knyttet stor usikkerhet i framskrivningen av OS da data er umodne. CNS metastaser tas ikke med i Legemiddelverkets hovedanalyse basert på avsnittet over. Dette påvirker kun kostnader, siden effekten er allerede reflektert i PFS-kurvene. Inklusjon av CNS metastase vises i en scenarioanalyse. Legemiddelverket ga Roche mulighet til å endre metodikken for å ta høyde for CNS metastaser men Roche avslo å endre dette.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon over bivirkninger er hentet fra ALEX-studien (1). Roche har sendt inn en oversikt over bivirkninger av grad 3-5, fordelt mellom behandlingsarmene i studien. Denne oversikten er basert på andeler av pasienter som opplevde bivirkninger av grad 3-5, og ikke rater av observerte bivirkninger fra studien (Tabell 11).

Innsendt modell

Modellen til Roche inkluderer bivirkninger av grad 3-5, som Roche antar er knyttet til behandling, og alvorlig nok til å kreve behandling. Følgende bivirkninger og frekvenser er inkludert i hovedscenariot til Roche:

Tabell 11: Inkluderte bivirkninger i Roche sin hovedscenario

MedDRA System Organ Class (Grade 3,4,5 - Serious)	ALEX			
	ALECTINIB (N=152)		CRIZOTINIB (N=151)	
Preferred Term	n	%	n	%
ACINETOBACTER INFECTION	0	0 %	1	1 %
ACUTE KIDNEY INJURY	3	2 %	0	0 %
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	7	4 %	25	14 %
ANAEMIA	3	2 %	0	0 %
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	10	5 %	17	9 %
ASTHENIA	1	1 %	0	0 %
ATRIAL FIBRILLATION	0	0 %	1	1 %
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	1	1 %	0	0 %
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	3	2 %	0	0 %
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	2	1 %	0	0 %
BLOOD CREATININE INCREASED	2	1 %	1	1 %
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE DECREASED	0	0 %	1	1 %
CARDIAC ARREST	0	0 %	1	1 %
DIARRHOEA	0	0 %	3	2 %
DRUG-INDUCED LIVER INJURY	1	1 %	1	1 %
ELECTROCARDIOGRAM QT PROLONGED	0	0 %	6	3 %
FATIGUE	1	1 %	0	0 %
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	0	0 %	1	1 %
HEPATOTOXICITY	1	1 %	0	0 %
HYPERBILIRUBINAEMIA	2	1 %	0	0 %
HYPOGEUSIA	1	1 %	0	0 %
HYPOGLYCAEMIC COMA	1	1 %	0	0 %
HYPOKALAEMIA	0	0 %	1	1 %
HYPONATRAEMIA	1	1 %	0	0 %
LEUKOPENIA	0	0 %	1	1 %
LYMPHOEDEMA	0	0 %	1	1 %
NAUSEA	0	0 %	3	2 %
NEUTROPENIA	0	0 %	13	3 %
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	0	0 %	7	1 %
OEDEMA	1	1 %	0	0 %
OEDEMA PERIPHERAL	0	0 %	1	1 %
OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	0	0 %	1	1 %
OESOPHAGITIS	0	0 %	1	1 %
PHOTOSENSITIVITY REACTION	1	1 %	0	0 %
PLATELET COUNT DECREASED	1	1 %	0	0 %
PNEUMONIA	2	1 %	0	0 %
PNEUMONITIS	0	0 %	3	2 %
PROTEIN URINE PRESENT	0	0 %	1	1 %
PULMONARY EMBOLISM	0	0 %	1	1 %
PYREXIA	0	0 %	1	1 %
RASH	1	1 %	0	0 %
RESPIRATORY FAILURE	1	1 %	0	0 %
VOMITING	0	0 %	5	2 %
WEIGHT INCREASED	1	1 %	0	0 %

Etter forespørsel fra Legemiddelverket sendte Roche en oppdatert versjon, hvor alle bivirkninger av grade 3-5 var inkludert, og ikke bare de som Roche antok var knyttet til enten alectinib- eller crizotinib-behandling og som krevde behandlingstiltak. Ifølge Roche var det imidlertid ikke mulig å gi data om frekvensen av enkelte grad 3-5 bivirkninger, men kun som oppsummert for alle bivirkningene samlet for hver arm og antallet pasienter som hadde minst 1 bivirkning. I den oppdaterte versjonen beregnes både kostnader ved behandling av bivirkninger og reduksjoner i livskvalitet som en multiplikasjon av sannsynligheten for å oppleve bivirkningen (fra ALEX studien) med livskvalitetsvektorer og enhetskostnader for hver grad 3-5 bivirkning. Roche brukte både DRG kode 904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum, 2 907 kr.) og DRG kode 82 (Svulster i åndedrettssystemet, 58 187 kr.)

som enhetskostnad. Roche har konvertert sannsynligheten for å oppleve bivirkningen som ble observert i studieperioden til rater, og så til ukentlige sannsynligheter (tilsvarende sykluslengde i modellen) ved å bruke gjennomsnittlig oppfølgingstid i ALEX-studien. Påvirkning av hver bivirkninger på livskvalitet ble antatt å tilsvare en uke.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer den innsendte dokumentasjon over bivirkninger fra ALEX.

Legemiddelverket godtar tilnærmingen til inkludering av bivirkninger i Roche's oppdaterte modellen, bortsett fra følgende:

- Kun livskvalitetsvektorer fra studien av Nafees et al. 2017 (11) ble brukt, siden Legemiddelverket mener de andre studiene ikke kan brukes som beskrevet i kapittel 3.4.3. Roche antok et tap i livskvalitet på 0,20 for bivirkninger som ikke var beskrevet i Nafees et al. 2017 eller de andre eksterne studiene, og Legemiddelverket godtar denne antagelsen i fravær av bedre estimater.
- Legemiddelverket justerte omfanget av livskvalitetstap og kostnader på grunn av bivirkninger. Dette var basert på andelene av pasienter som fikk minst 1 bivirkning i modellen, multiplisert med ratioen mellom det totale antallet og andelen bivirkninger av grade 3 og 4 i hver arm. Det resulterte i en justering av 107/63 i alectinib armen, og 161/100 i crizotinib armen (multiplisert som ratio på livskvalitetstap og kostnader per syklus i hver arm).
- Legemiddelverket antok en enhetskostnad på 58 187 kr for hver grade 3/4 bivirkning basert på DRG 82 (Svulster i åndedrettssystemet, innleggelse med overnatting), siden definisjonen av grade 3/4 bivirkninger inkluderer sykehusinnleggelse.

Frekvensen av grade 5 bivirkninger (død) ble utelatt, siden Legemiddelverket mener at det kan føre til dobbelttelling av både livskvalitet (pasienter som dør har allerede livskvalitetsvekt på 0) og av kostnader (Legemiddelverket velger å inkludere en enhetskostnad på overganger til død i modellen, som beskrevet i kapittel 4.1.2).

Avslutningsvis ønsker Legemiddelverket å påpeke at en mer detaljert tilnærming med frekvensdata på både grade 3 og 4 bivirkninger hadde vært mer ønskelig, men fikk tilsvarende fra Roche om at de ikke hadde disse tilgjengelig.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitetsdata (EQ-5D) for pre- og post-progresjon med ALK-hemmer ble innhentet direkte fra ALEX-studien fra uke 0 til uke 124 (4 ukers intervaller) og omgjort til livskvalitetsvektorer med britiske befolkningsbaserte tariffier. Videre er det hentet livskvalitetsvektorer fra litteraturen for å beskrive helsetilstandene «post-progresjon 2.linje ikke-ALK-hemmer» og «post-progresjon 3.linje BSC» fra henholdsvis Blackhall et al. (12) og Nafees et al. (2008) (13).

Blackhall et al. analyserte pasientrapporterte livskvalitetsdata *post hoc*. Populasjonen i studien var pasienter som var tidligere behandlet med en platinumbasert kjemoterapi og med ALK-positiv NSCLC, som enten fikk crizotinib eller kjemoterapi (docetaxel eller pemetrexed) i andrelinje.

Nafees et al. (2008) utførte en vignette-studie der utgangspunktet var pasienter med NSCLC i andrelinje. 100 personer fra den generelle befolkningen fikk beskrevet en rekke helsetilstander (totalt 17 helsetilstander) og livskvalitetsdata ble utledet via standard gamble-metoden. Beskrivelsen av helsetilstanden «progrediert», som danner grunnlag for livskvalitetsvekten for det Roche kaller «post-progresjon 3. linje BSC» er gjengitt under:

- *You have a life threatening illness and your condition is getting worse.*
- *You have lost your appetite and have experienced significant weight loss. You experience pain and discomfort in your chest or under your ribs. You frequently have shortness of breath and breathing is often painful. You have a persistent nagging cough and sometimes cough up blood. You may experience some difficulty swallowing.*
- *You experience severe fatigue and feel too tired to go out or to see family and friends. It has affected your relationships with them.*
- *You need assistance to wash and dress yourself. You are often unable to do jobs around the house or other daily activities. You are dependent on others to do your shopping and are unable to do your usual daily activities.*
- *You often feel less physically attractive than you used to. You have little or no sexual drive.*
- *You're depressed and dying is always on your mind. You worry about how your loved ones will cope.*

I Roche sin base case er ikke livskvalitetstap som følge av bivirkninger inkludert i modellen, men dette kan endres i modellen. Livskvalitetstap som følge av bivirkninger ble opprinnelig basert på Nafees et al. (2008) (13). På forespørsel fra Legemiddelverket, ble dette endret og basert på artikler av Tengs et al. (14), Sullivan et al. (15) og Nafees et al. (2017) (11).

Innsendt modell

I Roche sin basecase benyttes livskvalitetsvekter som vist i Tabell 12 under. De tre første vektene er fra ALEX, mens vektene for helsetilstandene «post-progresjon 2.linje ikke-ALK-hemmer/PPS 2nd line on non-ALK inhibitor» og «post-progresjon 3.linje BSC/PPS 3rd line on BSC» er hentet fra henholdsvis Blackhall et al. (12) og Nafees et al. (2008) (13).

Tabell 12 Livskvalitetsvekter (Kilde: Roche)

Health state	Utility	Variance	Source
PFS - alectinib	0,814	0,012	ALEX - Mixed model
PFS - crizotinib	0,814	0,012	ALEX - Mixed model
PPS 2nd line on ALK inhibitor	0,725	0,014	ALEX - Mixed model on post progression
PPS 2nd line on non-ALK inhibitor	0,660	0,040	PROFILE 1007 - Docetaxel arm
PPS 3rd line on BSC	0,470	0,101	Nafees et al.2008

Det er mulig å endre modellen til å kun benytte livskvalitetsvekter fra ALEX, det vil si at modellen kun skiller mellom to helsetilstander, pre- og post-progresjon.

Tap av livskvalitet på grunn av bivirkninger er ikke inkludert i Roche sin basecase, men kan endres i modellen til å inkludere livskvalitetstap. Disse livskvalitetsvektene var opprinnelig hentet fra Nafees et al. (2008), men ble senere oppdatert av Roche til å bruke vekter fra blant annet Nafees et al. (2017) (11) (en internasjonal nyttestudie på førstelinje NSCLC).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene fra ALEX-studien virker rimelige og er metodisk korrekte. De eksterne og ujusterte livskvalitetsvektene hentet fra litteraturen for helsetilstandene «post-progresjon 2.linje ikke-ALK-hemmer» og «post-progresjon 3.linje BSC» godtas ikke av Legemiddelverket av følgende grunner:

- PICO for de eksterne studiene er ikke den samme som for ALEX
- Det er heller ikke gjort noen forsøk på å justere for forskjeller mellom studiene
- Helsetilstandene presentert i Tabell 12 er ikke i samsvar med modellstrukturen (pre-progresjon, post-progresjon og død, se kapittel 4.1 for nærmere detaljer om modellstrukturen). Antakelsen til Roche betyr at pasienter i hver behandlingsarm kan ha ulike livskvalitetsvekter når de er i den eksakt samme helsetilstand.

I tillegg mener Legemiddelverket at de generelle livskvalitetsvektene tilknyttet helsetilstandene pre- og post-progresjon ikke fanger opp effekten av alle de observerte bivirkningene fra ALEX. Det ble innhentet EQ-5D data hver fjerde uke. Kortvarige bivirkninger vil ikke nødvendigvis bli fanget opp ved tidspunktet for EQ-5D målinger. Det hadde vært ønskelig med livskvalitetsdata ved bivirkninger direkte fra ALEX, men dette ikke var tilgjengelig. Nafees et al. (2017) ble derfor benyttet som beste tilgjengelige alternativ. De andre innsendte artiklene av Tengs et al. og Sullivan et al. forkastes på grunn av liten til ingen relevans til denne metodevurderingen som omhandler behandling av ALK-positiv, avansert NSCLC. Kort oppsummert, i disse studiene ble livskvalitetsvekter for en rekke store diagnoser (f. eks. diabetes, astma, brystkreft, m.m.) derivert/ekstrahert fra en større spørreundersøkelse fra USA (Sullivan et al.) eller fra et litteratursøk etter livskvalitetsvekter (Tengs et al.).

Legemiddelverket godtar livskvalitetsvektene fra ALEX, men forkaster livskvalitetsvektene fra de eksterne studiene. I tillegg inkluderes livskvalitetstap som følge av bivirkninger i modellen, basert på Nafees et al. (2017).

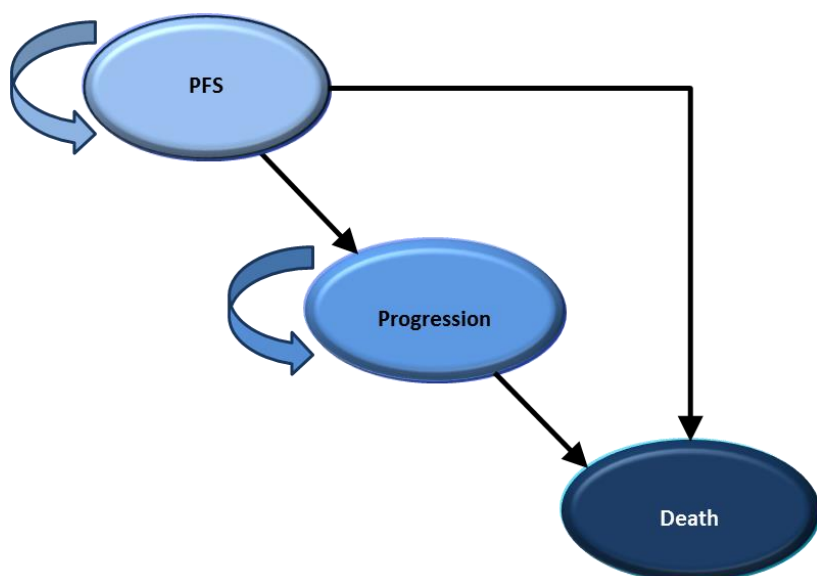
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes alectinib med crizotinib i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

I denne metodevurderingen anvender Roche en CUA-modell fordi NSCLC påvirker både dødelighet og livskvalitet. Modellen er en «partitioned survival analysis»-modell (PartSA-modell) med tre stadier: «pre-progresjon», «post-progresjon» og «død» som vist skjematisk i Figur 6 under. På hvert tidspunkt er andelen av pasienter som er under «progression-free survival» (PFS)-kurven, i helsetilstanden pre-progresjon. Andelen pasienter som er over «overall survival» (OS)-kurven, er i tilstanden «død». De resterende pasientene befinner seg da i «post-progresjon» - stadiet. Overlevelseskurvene som brukes i PartSA-tilnærmingen er basert på uavhengige analyser av endepunktene OS og PFS, og disse utfallsmålene er derfor ikke korrelerte i modellen.



Figur 6: Modellstruktur (Kilde: Roche)

I modellen anslås også andelen av pasienter som er på eller av behandling («on treatment / off treatment») med alectinib eller crizotinib. Andelen pasienter som er under «time to treatment discontinuation» (TTD)-kurven, er «på behandling». I post-progresjonsstadiet anslås også andeler på eller av påfølgende behandling.

Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «pre-progresjon – på behandling», og på slutten av hver uke (sykluslengden i modellen) kan pasientene enten forbli i dette stadiet eller forflytte seg til stadiene «post-progresjon» eller til «død». Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorizonten.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er godt beskrevet i dokumentasjon, og implementeringen av modellen i Excel er relativt transparent, oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. PartSA-modellen som er levert, er en vanlig tilnærming innen onkologi for å estimere behandlingseffekter fra klinisk studier. Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. Part-SA modeller er beskrevet i detalj i litteraturen (16). Styrker ved modelleringen inkluderer den direkte sammenhengen mellom rapporterte studie-endepunkter og overlevelsesfunksjonene som brukes i PartSA-modellen for å estimere andelen av pasienter i de alternative helsetilstander i modellen. Dette gjør modellen relativt enkel å konstruere og lett å kommunisere. En viktig begrensning med PartSA-modeller er at overlevelsesfunksjonene modelleres uavhengig, noe som kan være problematisk siden hendelser ofte er strukturelt avhengige og prognostiske (for eksempel sannsynligheter for progresjon og overlevelse). Det kan gjøre at ekstrapolering av trender utover studieperioden ikke alltid er hensiktsmessig, spesielt når studiedata er umodne (for eksempel median OS eller PFS ikke er nådd). Siden overgangssannsynligheter (for eksempel overlevelse hos progredierte pasienter) ikke modelleres eksplisitt i PartSA-modeller, er muligheten for å anslå plausibiliteten til ekstrapoleringen begrenset. Alternative tilnærminger som «state-transition»-modeller kan inkludere eksplisitte avhengigheter, men det kan være utfordrende å finne tilstrekkelig data til estimering av alle relevante overgangssannsynligheter.

Roche har beregnet varigheten av 3. linje behandling ved å trekke fra gjennomsnittslengden av andrelinjebehandlinger, basert på eksterne studier, fra den totale ekstrapolerte varigheten i post-progresjon for alectinib- og crizotinib-armene, som resulterte i forskjellige varigheter i 3. linje mellom alectinib og crizotinib. I sitt hovedscenario tilpasset Roche livskvalitetsvekter fra eksterne studier i helsetilstandene «post-progresjon 2.linje ALK /ikke-ALK-hemmer og post-progresjon 3.linje BSC, noe som Legemiddelverket mener ikke kan brukes som beskrevet i kapittel 3.4.3. I tillegg påpeker Legemiddelverket på følgende begrensninger av Roche sin antagelse om en 3. linje:

- Effektdata i modellen skiller ikke mellom 2. og 3. linje.
- En 3. linje (med tilhørende effekter og kostnader) er ikke eksplisitt inkludert i modellen som en ytterlig tilstand.

Den lengre varigheten der pasienter i crizotinib-armen har en lavere livskvalitet i 3. linje sammenlignet med alectinib-armen støttes ikke av data, men er bare et resultat av ekstrapolering og antagelser om 2. linjebehandlinger. Dette er heller ikke plausibelt ettersom klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt påpeker at det er færre tilgjengelige behandlingsalternativer etter progresjon på alectinib enn på crizotinib.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen bortsett fra antagelsen om 3. linjebehandling. I egne analyser skiller Legemiddelverket ikke mellom 2. og 3. linjebehandling i post-progresjonstilstanden siden effektdata og modellstruktur ikke legger til rette for dette.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen til Roche er gjort i et helsetjenesteperspektiv hvor indirekte kostnader ikke er inkludert.

Diskonteringsrate årlig er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG.

Tidshorizonten er satt til 20 år.

Modellen benytter en sykluslengde på en uke.

Legemiddelverkets vurdering

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at 20 års overlevelse ikke er realistisk for denne pasientpopulasjonen. I metodevurderingen av crizotinib (Xalkori) til behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC i første linje, var tidshorizonten i modellen satt til 6 år. Oppdaterte resultater fra PROFILE 1014 studien (17) viser at median overlevelse i crizotinib-armen ikke var nådd etter 46 måneder oppfølging, noe som tyder på at en tidshorizont på 6 år kan være for kort. Legemiddelverket har derfor valgt en tidshorizont på 15 år i sin hovedanalyse.

Diskontering ble anvendt ved å bruk av en gjennomsnittlig årlig diskonteringsrate. Legemiddelverket har korrigert dette til en ukentlig rate, i samsvar med sykluslengden i modellen.

Den valgte diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser, men Legemiddelverket har justert denne til en ukentlig diskonteringsrate i egne analyser.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet bortsett fra at tidshorizonten forkortes noe, fra 20 til 15 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Ukentlige legemiddelkostnader ble beregnet som en funksjon av enhetskostnader basert på maks AUP, doseringsplan og doseintensitet. Siden både alectinib og crizotinib er orale legemidler ble kostnader til legemiddeladministrasjon bare inkludert for kjemoterapi i andrelinje. Doseintensitet er satt til 100 % på alle legemidler, og legemiddelsvinn er ikke inkludert i hovedscenarieret til Roche.

Tabell 13: Legemiddelpriser i pre- og post-progresjon tilstander i hovedscenario til Roche

Treatment	Concentration	Package size	Type	AUP* (NOK)	Weekly Cost**
Alectinib	150 mg/tab	224 tabs	Oral	53,930	13,529
Crizotinib	250 mg/tab	60 tabs	Oral	46,226	10,823
Ceritinib	150 mg/tab	150 tabs	Oral	48,276	11,264
Chemotherapy***	500 mg/vial		IV	10,665	8,373
BSC	-	-	-	-	0

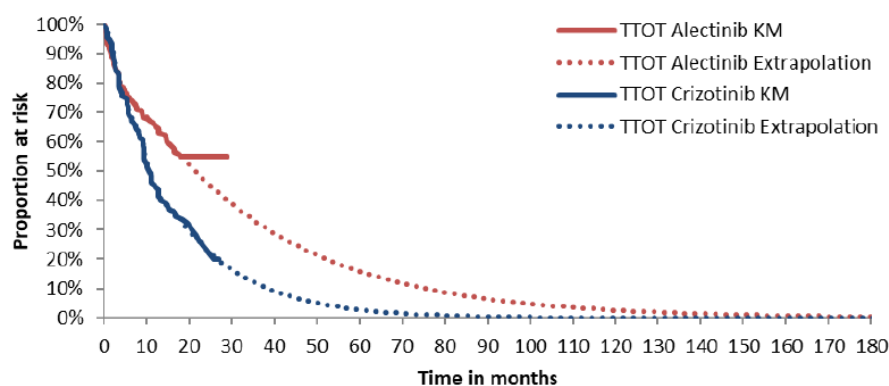
*Excluding 25% VAT

**Cost assumes 100% dosing intensity and no vial sharing. Administration cost of NOK 1,324 per chemotherapy

*** Assumed to be 100% pemetrexed

Varighet av behandling med alectinib og crizotinib i første linje er basert på observert tid til behandlingsavbrudd (TTOT) i ALEX –studien (Kaplan Meier + eksponentiell ekstrapolering), og vises i Figur 7. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet estimert i modellen er 31,7 måneder for alectinib og 16,7 måneder for crizotinib.

Parametric Model (TTOT)	Alectinib arm		Crizotinib arm	
	AIC	BIC	AIC	BIC
EXPONENTIAL	417.38	420.40	435.17	438.19
WEIBULL	409.85	415.89	436.79	442.83
LNORMAL	402.14	408.19	436.58	442.61
GAMMA	400.14	409.21	435.93	444.99
LLOGISTIC	406.33	412.37	433.15	439.18
GOMPERTZ	419.38	425.42	437.17	443.21



Figur 7: Behandlingsvarighet av alectinib og crizotinib i førstelinje i hovedscenario til Roche

Etterfølgende behandling

Roche antar i sitt hovedscenario at alle pasientene i førstelinje i hver arm vil få aktiv etterfølgende behandling post-progresjon, uten å ta hensyn til pasienter som dør i førstelinje eller av andre grunner ikke starter andrelinjebehandling. Roche har ekskludert de observerte andelene av pasienter på ALK-hemmere som loratinib, brigatinib og entrectinib som andrelinjebehandling, og istedenfor lagt til disse andelene på ceritinib som andrelinjebehandling i alectinib-armen, og på både alectinib og ceritinib (50/50) som

andrelinjebehandling i crizotinib armen. Fordelingene mellom de alternative behandlinger er hentet fra ALEX-studien (Tabell 14). Behandlingsvarigheter hentet fra eksterne studier er basert på tall for median og konvertert til gjennomsnitt (Tabell 15).

Tabell 14: Proporsjoner av andrelinjebehandlinger i hovedscenario til Roche

	Alectinib arm	Crizotinib arm	Source
Ceritinib	19%	47%	ALEX (derived)
Alectinib	0%	35%	ALEX (derived)
Crizotinib	37%	3%	ALEX (derived)
Chemotherapy	44%	15%	ALEX (derived)
Best Supportive Care	0%	0%	ALEX (derived)

Tabell 15: Behandlingsvarighet av andrelinjebehandlinger i hovedscenario til Roche

Treatment	Median PFS (INV) in months	Derived mean weeks of tx duration	Source
Ceritinib	6.7	41.89	ASCEND – 5 [10]
Alectinib	9.6	60.20	ALUR [11]
Crizotinib	7.7	48.14	PROFILE 1007 [12]
Chemotherapy	1.4	8.83	ALUR [11]

Roche har beregnet legemiddelkostnader knyttet til andrelinjebehandling ved å multiplisere andelene av de alternative behandlingene (Tabell 14) med behandlingsvarigheter i uker som observert i de eksterne studier (Tabell 15), og deretter multiplisert med tilsvarende ukentlige legemiddelkostnader. Roche har delt opp disse totalkostnadene i andrelinje med den diskonterte totale varighet i post-progresjonstilstanden som estimert i modellen, til å beregne ukentlige kostnader i andrelinje. Det ukentlige kostnadsestimatet ble deretter tilpasset i modellen til de diskonterte andelene av pasienter som er i post-progresjonstilstanden. Resulterende totalkostnader for behandling post-progresjon blir dermed nøyaktig det samme som totalkostnad som var brukt som grunnlag til å estimere det ukentlige kostnadsestimatet. Det betyr at 100 % av pasientene som får alectinib eller crizotinib i førstelinje får andrelinjebehandling i Roche sin hovedscenario, og at disse kostnadene er udiskontert.

Kostnader i helsetilstandene

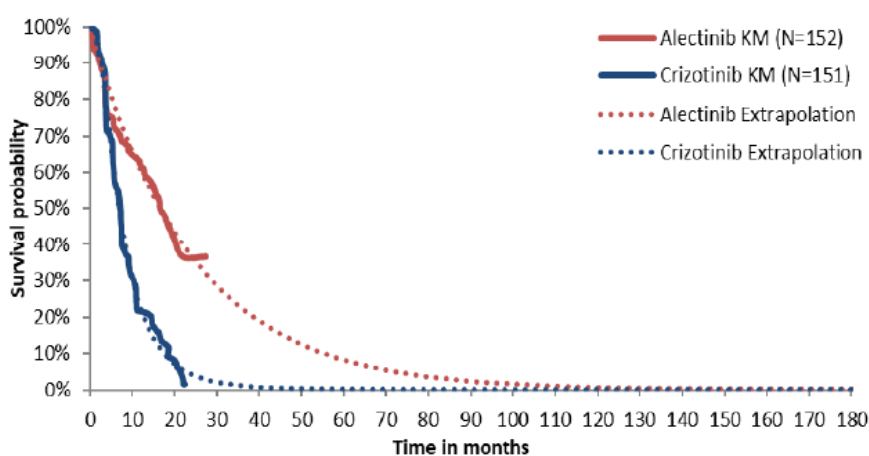
Roche har inkludert oppfølgingskostnader i pre- og post-progresjonstilstander (som inkluderer legebesøk, monitorering og tester) (Tabell 16). Roche har skilt mellom 2.linje og 3.linje i beregning av kostnader.

Tabell 16: Legemiddelkostnader og oppfølgingskostnader per uke i hovedscenario til Roche. Kroner. Komma angir 1000 kr.

	Alectinib arm	Crizotinib arm
1st line		
Drug costs	13,529	10,823
Supportive care costs	500	500
2nd line		
Drug costs	10,613	12,254
Supportive care costs	500	500
3rd line		
Drug costs	0	0
Supportive care costs	1,182	1,182

CNS metastaser

I Roche sitt hovedscenario er kostnader knyttet til behandling av CNS metastaser inkludert, basert på ekstrapolering av CNS-progresjonsfri overlevelse som observert i ALEX-studien (Figur 1), og antagelser om behandlingstekstnader (Tabell 17). Basert på antagelsen om en median overlevelse på 26,08 måneder i pasienter med CNS progresjon, ble ukentlig kostnader per pasient som har CNS progresjon estimert til 1 504 kr.



Figur 1: Tid til CNS-progresjon eller død (CPFS) - KM og Parametrisk ekstrapolering i hovedscenario til Roche

Tabell 17: Kostnader knyttet til behandling av CNS metastase i hovedscenario til Roche

Treatment	MRU	Share of pts	Unit cost	Total costs	Source
CT scan brain	1 time(s)	1.0	1,790	1,790	[19]
Oncologist visit (DRG 9010, weight 0.061)	1 time(s)	1.0	2,608	2,608	[18]
Whole brain RT (DRG 851A, weight 0.041)	5 time(s)	0.7	1,753	6,135	[18]
Stereotactic RT (DRG 3P, weight 0.52)	3 time(s)	0.3	22,232	20,008	[18]
High dose dexametason, 100 tablets	14 days	1.0	1,497	168*	[15]
Oncologist visit (DRG 9010, weight 0.061)	2 time(s)	1.0	2,608	5,216	[18]
MR scan	2 time(s)	1.0	1,650	3,300	[19]
Total cost per average CNS patient				39,225	
Weekly cost per average CNS patient				1,504	

*Excluding 25% VAT

Bivirkninger

Kostnader av bivirkninger (basert på antagelser om relevante DRG koder) som Roche har vurdert som alvorlige og knyttet til behandling var inkludert i modellen.

Tabell 18: Enhetskostnader knyttet til behandling av bivirkninger i hovedscenario til Roche

	Value	Code	Source
Price (NOK) per DRG point	42,753	-	[18]
DRG weight for perceived mild AEs	0.068	904C	[18]
DRG weight for perceived severe AEs	1.361	82	[18]

Legemiddelverkets vurdering

Bare basert på goodness of fit kriteriene AIC og BIC er det ingen funksjonsvalg som peker seg vesentlig ut for ekstrapolering av behandlingsvarighet for alectinib- og crizotinib-armene. Legemiddelverket anser det imidlertid som rimelig å anta samme funksjon (eksponentiell) som er brukt til å ekstrapolere PFS og OS (antar korrelasjon mellom OS og PFS og mellom PFS og behandlingsvarighet). Det bemerkes imidlertid at alle andre alternative parametriseringer av behandlingsvarighet enn eksponentiell, resulter i store økninger i IKER-estimatet.

Legemiddelverket godtar den eksponentielle ekstrapolering av behandlingsvarighet for alectinib og crizotinib i førstelinje.

Legemiddelverket mener at det er urimelig å ekskludere av legemiddelsvinn, siden alectinib- og crizotinib utleveres i pakninger tilsvarende én måneds forbruk, og behandlingsavbrudd før pakningen er tom, vil resultere i svinn. Dette er en konservativ tilnærming, siden det er mulig for pasienten å hente ut tre måneders forbruk av gangen.

Legemiddelverket velger dessuten å bruke doseintensiteten som ble observert i ALEX-studien (gjennomsnittlig total dose). Dette avviker fra 100 % doseintensitet som brukes i Roche's hovedscenario. Inklusjon av legemiddelsvinn fjerner imidlertid anvendelsen av doseintensitet i modellen, og Legemiddelverket har justert for dette i egne analyser. Legemiddelverket har i tillegg justert for en feil i pakningsstørrelsen for alectinib (endret fra 240 til 224), som førte til en reduksjon i pris per milligram for alectinib.

Legemiddelverket velger å inkludere legemiddelsvinn og å bruke doseintensitet som observert i ALEX-studien, og har justert modellen slik at doseintensitet og legemiddelsvinn kan analyseres samtidig. Pakningsstørrelsen for alectinib ble justert til 224 tabletter i modellen.

Roche har delt opp totalkostnadene av behandling i andrelinje, beregnet fra 100% av pasientene som får behandling i førstelinje, med den diskonterte totale varighet i post-progresjonstilstanden som estimert i modellen, til å beregne ukentlige kostnader i andrelinje. Det ukentlige kostnadsestimatet ble deretter tilpasset i modellen til de diskonterte andelene av pasienter som er i post-progresjonstilstanden.

Resulterende total kostnader for behandling post-progresjon blir dermed nøyaktig det samme som total kostnad som var brukt som grunnlag til å estimere det ukentlige kostnadsestimatet. Dette betyr at kostnader post-progresjon ikke diskonteres i modellen.

Legemiddelverket har endret Roche's beregning av kostnader post-progresjon slik at disse diskonteres, ved å bruke den udiskonterte totale varigheten i post-progresjonstilstanden til å estimere ukentlige kostnader før tilpasning til den diskonterte andelen av pasienter som er i post-progresjonstilstanden i modellen.

Tilnærmingen til Roche betyr at legemiddelkostnader i andrelinje er uavhengige av andelen av pasienter som får progresjon i hver arm, siden kostnadsestimatet er basert på 100% av pasientene som får førstelinjebehandling uten å ta hensyn til pasientene som dør i første linje eller ikke får behandling i andrelinje av andre grunner. Alternative parametriseringer av progresjonsfri overlevelse påvirker derfor ikke disse kostnadene. Det betyr at legemiddelkostnader i andrelinje ikke er tilpasset til pasienter som progredierer, men til alle pasienter som får førstelinjebehandling (100%). Legemiddelverket har påpekt overfor Roche at å legge til ekstra kostnader etter progresjon ikke er i samsvar med overlevelse etter progresjon som observert i ALEX-studien. Andelen av totalt antall pasienter i ALEX studien som får behandling post-progresjon i ALEX-studien var imidlertid 32/152 (21 %) og 33/151 (22 %) i henholdsvis alectinib- og crizotinib-armene. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med anslo at flere pasienter enn det som er rapportert i studien vil være aktuelle for behandling i senere linjer. Viktigheten av å bruke behandlingskostnader i modellen som reflekterer den faktiske ressursbruken og effekten som observert i studien for å estimere en pålitelig estimat av kostnadseffektivitet er beskrevet i litteraturen (18). Siden antagelsen til Roche om andelen pasienter som får andrelinjebehandling ikke er konsistent med effektdataene (overlevelse etter progresjon) i modellen, velger Legemiddelverket å bruke andelen oppgitt i studiene. Legemiddelverket er imidlertid klar over at disse andelen er lavere enn det klinikerne forventer i dagens praksis, men dette skyldes umodne data og begrensninger i modellen. Legemiddelverket har evaluert effekten av en større andel pasienter som får andrelinjebehandling i en sensitivitetsanalyse.

Roche har ekskludert de observerte andelen av pasienter på eksperimentelle ALK-hemmerene loratinib, brigatinib og entrectinib som andrelinjebehandling i modellen, og istedenfor lagt til disse andelen på både crizotinib og ceritinib (50/50%) som andrelinjebehandling i alectinib-armen, og på både alectinib og ceritinib (50/50%) som andrelinjebehandling i crizotinib armen. Det betyr at kostnadene på de eksperimentelle ALK-hemmerene ble satt lavere i alectinib-armen enn i crizotinib-armen. Legemiddelverket mener at det er rimelig å bruke de samme kostnadene for de eksperimentelle ALK-hemmerne loratinib, brigatinib og entrectinib som andrelinjebehandling i alectinib og crizotinib armene, og har derfor lagt til disse andelen på ceritinib i begge armer. Grunnen er at disse behandlingene ikke er godkjent for rutinemessig bruk i Norge, med den følgerkning at kostnadene derfor ikke kan bli betalt eller reflektert i norske sykehus. Verken ceritinib eller alectinib til andrelinjebehandling er metodevurdert, men ifølge klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med brukes ceritinib rutinemessig i dagens praksis som andrelinjebehandling. Alectinib kan kun brukes ved unntaksordningen. Legemiddelverket ekskluderer derfor, i tillegg til de ALK-hemmere som Roche allerede har ekskludert i sitt hovedscenario,

andelen pasienter som får alectinib etter progresjon på crizotinib, og istedenfor har Legemiddelverket lagt til denne andelen på ceritinib som andrelinjebehandling. Dette påvirker kun gjennomsnittlige behandlingskostnader i post-progresjon siden senere individuelle behandlingslinjer ikke modelleres eksplisitt. Dette er konsistent med tilnærmingen for gjennomsnittlig livskvalitet post-progresjon som observert i ALEX-studien.

Legemiddelverket endrer andelene av pasienter som får andrelinjebehandling i samsvar med ALEX-studien 32/151 (21 %) i alectinib-armen og 33/152 (22 %) i crizotinib-armen av det totale antall pasienter som startet i første linje), fjerner er andelen av pasienter etter progresjon på alectinib (i crizotinib armen) og andelene på eksperimentelle ALK-hemmere (i alectinib og crizotinib armene). Disse er lagt til på andelen med ceritinib.

Roche antar i hovedscenarioet en doseintensitet på 100 % for de etterfølgende behandlingene. Legemiddelverket har endret dette ved å bruke observert doseintensitet på ceritinib (82 %) fra ASCEND-5 (19) og crizotinib (92 %) i PROFILE 1007 (12) studiene, til å reflektere at ikke alle pasienter fikk en 100 % dose i studiene. Behandlingsvarighet av crizotinib i andrelinje baseres på PFS i hovedscenarioet til Roche, og Legemiddelverket har endret det til observert behandlingsvarighet (31 uker) i PROFILE 1007 studien.

Legemiddelverket endrer doseintensitet på ceritinib og crizotinib i andrelinje, og behandlingens lengde av crizotinib i andrelinje, tilsvarende med doseintensitet og behandlingens lengde som observert i ASCEND-5 og PROFILE 1007 studiene.

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å bruke de samme forutsetningene om oppfølgingskostnader som brukes i Legemiddelverkets metodevurdering av ceritinib (Zykadia). (3) Dette gjøres for å øke sammenlignbarheten mellom legemidlene som vurderes. Oppfølgingskostnader i ceritinib-rapporten baseres på tidligere metodevurdering av crizotinib (Xalkori). DRG 904C (Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i lunger, bronkier eller mediastinum) ble brukt som enhetskostnad, under en antagelse at det inkluderer kostnader knyttet til legebesøk, tester og monitorering. Dette resulterte i oppfølgingskostnader på 765 kr per uke i ceritinib rapporten, som Legemiddelverket har anvendt i pre- og post-progresjonstilstanden i denne vurderingen. I ceritinib rapporten brukes det en engangskostnad ved overganger til død, for å reflektere ressursbruk knyttet til spesiell omsorg i terminalstadiet. Legemiddelverket velger å bruke dette estimatet (57 006 kr.) også i alectinib modellen.

Legemiddelverket har valgt å endre oppfølgingskostnader basert på tilnærmingen i ceritinib metodevurderingen. Legemiddelverket har inkludert en engangskostnad ved overgang til død i samsvar med ceritinib metodevurderingen.

Roche har inkludert kostnader knyttet til behandling av CNS metastaser. Dette er basert på ekstrapolering av CNS progresjonsfri overlevelse som observert i ALEX-studien, og antagelser om behandlingskostnader. Totalkostnaden ved behandling av CNS metastase var satt til 39 225 kr Basert på antagelsen om en median overlevelse på 26,08 måneder for pasienter med CNS progresjon, ble ukentlig kostnader per

pasient som har CNS progresjon estimert på 1 504 kr Legemiddelverket vurderer tilnærmingen til Roche slik:

- Den anvendte framskrivningen til Roche tar ikke hensyn til konkurrerende risiko (progresjon ved andre årsaker og død), i motsetning til analysen anvendt i studiepublikasjonen. Dette fører til at flere får CNS progresjon ved et tidligere tidspunkt enn hva som er sannsynlig.
- Gjennomsnittlig totalkostnad av behandling av CNS metastase var estimert til 39 225 kr i rapporten til Roche. Siden ikke alle pasienter får CNS progresjon burde kostnaden av behandling av CNS metastase per gjennomsnitt pasient være lavere enn 39 225 kr Imidlertid var kostnaden ved behandling av CNS metastase per pasient i modellen til Roche estimert til 239 155 kr i alectinib-armen og 270 296 kr i crizotinib-armen, noe som ikke burde være mulig.
- Roche tilpasset ukentlige kostnader knyttet til CNS metastase i modellen til (1 - kumulativ CNS progresjonsfri overlevelse) minus (1 – totaloverlevelse), som de ganger med den estimerte ukentlige kostnaden. Legemiddelverket mener dette ikke er hensiktsmessig, siden dette fører til en upassende justering av andelen av pasienter med risiko for CNS-progresjon. Tilnærmingen til Roche resulterer i at en gjennomsnittspasient i crizotinib-armen lever 4,2 år i tilstanden CNS post-progresjon av en totaloverlevelse på 4,7 år. Tilsvarende lever en gjennomsnittspasient i alectinib-armen 4,1 år i tilstanden CNS post-progresjon av en totaloverlevelse på 5,6 år. Legemiddelverket mener dette ikke er plausibelt.
- Kostnader knyttet til oppfølging (legebesøk, tester og monitorering), som er inkludert i Roche sin estimering av behandlingstkostnader ved CNS metastaser, er allerede inkludert i modellen, noe som kan føre til dobbelttelling.

Begrensningene av tilnærmingen ble diskutert med Roche, men Roche har ikke levert en alternativ analyse.

Legemiddelverket godtar ikke forutsetningene knyttet til kostnader av CNS metastaser i hovedscenarioet til Roche og har valgt å ekskludere disse. Inklusjon av kostnader til CNS metastase vises i en scenarioanalyse.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Roche har ikke inkludert kostnader knyttet til produksjonstap som følge av redusert yrkesdeltakelse blant pasientene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar ekskludering av de indirekte kostnadene, basert på Stortingets behandling av Prioriteringsmeldingen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

En oversikt over forutsetningene i Roche's hovedscenario vises i Tabell 19.

Tabell 19: Forutsetninger i hovedscenario til Roche

Feature	Base case value
General settings	
Population	Treatment-naïve ALK+ NSCLC patients
Intervention	Alectinib
Comparator	Crizotinib
Discount rate costs and effects	4.0% per annum
Time horizon	20 years
Cycle length	1 week
Start age	55.05 years
Efficacy	
Efficacy data source	ALEX trial
PFS extrapolation	KM + Exponential tail (Alectinib 18.6 months, Crizotinib 17.6 months)
OS extrapolation	KM + Exponential tail (Alectinib 18.6 months, Crizotinib 17.6 months)
Duration of treatment effect	Effect is maintained
Treatments	
Treatment duration	Trial-observed (ALEX) KM + Exponential tail (Alectinib 18.6 months, Crizotinib 17.6 months)
Dosing	Alectinib: 1200 mg once-daily, Crizotinib: 500 mg once-daily
Dosing intensity	Dose per protocol (100%)
Utility	
PFS (alectinib and crizotinib)	0.814 (ALEX)
PPS	ALK inhibitor: 0.725, non ALK-inhibitor: 0.660, BSC: 0.470
AE decrements	Not used
Costs	
Package price alectinib	NOK 53,930 (AUP excl. 25% VAT)
Package price crizotinib	NOK 46,226 (AUP excl. 25% VAT)
Administration cost	NOK 0 (oral therapies)
Weekly supportive care PFS cost	Alectinib: NOK 500 Crizotinib: NOK 500
Weekly supportive care PPS cost	Alectinib: NOK 3,564 Crizotinib: NOK 4,549
Unit costs per AE	Mild: NOK 2,907 Severe: NOK 58,187
Indirect costs (productivity effects)	Excluded
CNS costs	Included (NOK weekly 1,504)
Travel costs	Excluded

Tabell 20: Roche's hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Maks AUP på legemiddelpriser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Alectinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 458 903	1 746 190	712 713
Totale QALYs	3,20	2,44	0,76
Totale leveår	4,94	4,19	0,75
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			936 864
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			955 329

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderingene i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse er beskrevet under:

Tabell 21: Legemiddelverkets hovedanalyse

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse	Produsentens hovedanalyse
Tidshorisont	15 år	20 år
Diskontering	Konvertert til ukentlige rater	Årlige rater avrundet og tilpasset til ukentlige sykluser
Progresjonsfri overlevelse	Uavhengig radiologisk komité	Utprøvervurdert
Livskvalitetsvekt post-progresjon	0,725 i post-progresjon som observert i ALEX studien	Basert på ALEX studien i post-progresjon 2. linje på ALK-hemmer (0,725). Basert på eksterne studier i post-progresjon 2. linje på ikke-ALK-hemmer (0,660), og i 3. linje (0,470)
Legemiddelsvinn	Inkludert	Ikke inkludert
Doseintensitet i første linje	Gjennomsnitt total dose som observert i ALEX-studien	100 %
Doseintensitet i andre linje	Som observert i relevante studier. Ceritinib 82 % (ASCEND-5) og crizotinib 92 % (PROFILE 1007)	100 %
Bivirkninger	Andeler justert for totalt antall grade 3/4 bivirkninger, kun livskvalitetsvekter fra studien til Nafees et al. 2017 brukt, DRG 82 brukt som enhetskostnad.	Andelene av pasienter med minst 1 grade 3-5 bivirkning i studieperioden konvertert til ukentlige sannsynligheter og tilpasset til pasienter i pre-progresjon og post-progresjon helsetilstander. DRG 82 og DRG 904c brukt som enhetskostnad, livskvalitetsvekter hentet fra flere eksterne studier.
Oppfølgingskostnader	765 kr i pre- og post-progresjon, tilsvarende Zykadia (ceritinib) metodevurderingen	500 kr per uke i 1. og 2. linje, 1 182 kr i 3. linje.
Kostnader ved overganger til død	57 006 kr tilsvarende Zykadia (ceritinib) metodevurderingen (3)	Ikke inkludert

Kostnader knyttet til CNS metastase	Ikke inkludert	Inkludert
Behandlingsvarighet av crizotinib i 2. linje	31 uker basert på PROFILE 1007	33,4 uker
Påfølgende behandlinger	Andelene av pasientene som får behandling i 2. linje er som observert i ALEX studien (32/152 og 33/151 i hhv.alectinib, og crizotinib armene). Andelene av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og andeler av pasientene på eksperimentelle ALK-hemmerene i begge armer er ekskludert og lagt til andelene på ceritinib.	Lagt til ekstra kostnader av andrelinjebehandling basert på antagelse om at 100 % av pasientene som får behandling i 1. linje vil få aktiv behandling i 2. linje. Andeler av pasientene på eksperimentelle ALK-hemmerene i begge armer er ekskludert og lagt til andelene på crizotinib og ceritinib som andrelinjebehandling i alectinib-armen, og på både alectinib og ceritinib som andrelinjebehandling i crizotinib armen.

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse med maks AUP på legemidlerpriser er angitt i Tabell 22.

Tabell 22: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Maks AUP på legemidlerpriser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Alectinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	2 019 156	1 157 655	861 500
• Hvorav legemiddelkostnader i første linje	1 613 806	701 271	912 535
Totale QALYs	3,59	3,01	0,58
Totale leveår	4,69	4,04	0,65
Merkostnad per vunnet QALY			1 487 112
Merkostnad per vunnet leveår			1 320 229

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse ved bruk av gjeldende LIS-priser er angitt i Tabell 23.

Tabell 23: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår ved LIS-priser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Alectinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
• Hvorav legemiddelkostnader i første linje	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	3,59	3,01	0,58
Totale leveår	4,69	4,04	0,65
Merkostnad per vunnet QALY			██████████
Merkostnad per vunnet leveår			██████████

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har evaluert sensitivitet av modelresultatene til følgende scenarioene:

- Parameterisering av behandlingsvarighet i alectinib-armen
 - o Endring fra eksponentiell til log-logistic: *IKER fra 936 864 kr → 1 989 657 kr.*
 - o Endring fra eksponentiell til log-normal: *IKER fra 936 864 kr → 2 079 973 kr.*
 - o Endring fra eksponentiell til gamma: *IKER fra 936 864 kr → 2 546 542 kr.*

- Parametrisering av OS og PFS
 - o Endring fra eksponentiell til log-normal for OS og PFS:
IKER fra 936 864 kr → 414 775 kr.

- Fordeling mellom alternative behandlinger i andrelinje
 - o Ekskludert er andelen av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og lagt til andelene av pasienter på ceritinib. Andelen av pasienter på eksperimentelle ALK-hemmerene loratinib, brigatinib og entrectinib er lagt til på ceritinib i begge armer.
IKER fra 936 864 kr → 1 023 170 kr

- Andelene av pasienter som får andrelinjebehandling
 - o Endring fra 100% til 80 % i begge armer
IKER fra 936 864 kr → 992 002 kr

- Andelene av pasienter som får andrelinjebehandling og fordeling mellom alternative behandlinger i andrelinje
 - o Endring fra 100% til som observert i ALEX studien (21 % etter alectinib, 22 % etter crizotinib).
 - o Ekskludert er andelen av pasientene på alectinib i crizotinib-armen, og lagt til andelene av pasienter på ceritinib. Andelen av pasienter på eksperimentelle ALK-hemmerene loratinib, brigatinib og entrectinib er lagt til på ceritinib i begge armer.
IKER fra 936 864 kr → 1 168 442 kr

- Livskvalitetsvekter post-progresjon
 - o Endring til 0,725 i post-progresjon som observert i ALEX studien:
IKER fra 936 864 kr → 1 107 177 kr

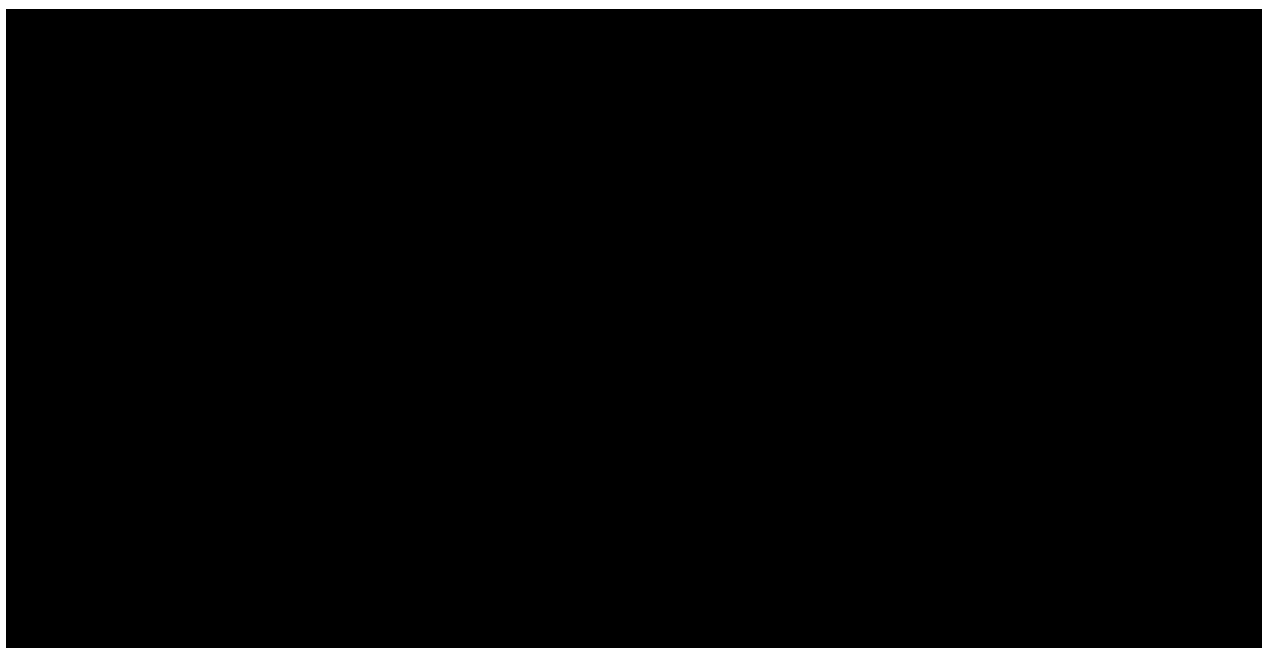
- Legemiddelsvinn
 - o Endring fra ikke inkludering av legemiddelsvinn til inkludering av legemiddelsvinn:
IKER fra 936 864 kr → 1 028 199 kr

- Legemiddelkostnader på alectinib

Scenario: Ekskludering av CNS metastases som i hovedscenario til Roche:

IKER fra 936 864 kr → 977 798 kr.

Enveis sensitivitetsanalyser viser at prisen for alectinib betyr mye for merkostnad per vunnet QALY. Figur 2 viser merkostnad per vunnet QALY ved ulike prisnivåer av maks AUP på ceritinib, ved LIS-priser på crizotinib og kjemoterapi.



Figur 2: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris alectinib fra maks AUP. LIS-priser på crizotinib og kjemoterapi.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av alectinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I Legemiddelverkets hovedanalyse med maks AUP på legemiddelpriser, er merkostnad for alectinib sammenlignet med crizotinib:

- 1 487 112 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1 320 229 NOK per vunnet leveår

Ved LIS-priser på alectinib, crizotinib og kjemoterapi, er merkostnad for alectinib sammenlignet med crizotinib:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

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

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverket mener at Alecensa (alectinib) vil brukes til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC istedenfor Xalkori (crizotinib). Tall fra Reseptregisteret viser at antall brukere av Xalkori (crizotinib) var 54 i 2016. Legemiddelverket har brukt dette tallet til å estimere budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring av Alecensa.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Alecensa (alectinib) i de første fem årene er presentert i tabell 24. Dersom Alecensa (alectinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 25.

Tabell 24: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Alecensa (alectinib) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alecensa (alectinib)	54	54	54	54	54
Xalkori (crizotonib)	0	0	0	0	0
Total	54	54	54	54	54

Tabell 25: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Alecensa (alectinib) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alecensa (alectinib)	0	0	0	0	0
Xalkori (crizotonib)	54	54	54	54	54
Total	54	54	54	54	54

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av Alecensa og Xalkori i førstelinje

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader i første- og andrelinje, oppfølging og monitorering og behandling av bivirkninger og terminalpleie i Legemiddelverkets hovedscenario som beskrevet i kapittel 4. Legemiddelverket har endret andelen pasienter som får andrelinjebehandling til 80 % i Alecensa og Crizotinib armene, fordi denne andelen reflekterer dagens praksis bedre. Dette gjør det mulig å estimere et mer realistisk budsjettvirkning, samtidig som ekstrapoleringen av effektdata baseres på studiedata.

Legemiddelverket har tatt hensyn til dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader i de etterfølgende årene etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellen (se kap. 4 i denne rapporten). Legemiddelkostnader per pasient per år (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabell 26.

Tabell 26: Legemiddelkostnader (NOK) i førstelinje per pasient per år etter start av behandling. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alecensa (alectinib)	675 572	427 362	311 325	192 972	174 145
Xalkori (crizotinib)	491555	196964	97234	46941	29 386

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) i første linje vises i Tabell 27.

Tabell 27: Legemiddelkostnader (NOK) i førstelinje ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alecensa (alectinib) anbefalt tatt i bruk	36 480 881	59 558 425	76 369 981	86 790 459	94 385 908
Alecensa (alectinib) ikke anbefalt tatt i bruk	26 543 954	37 180 012	42 430 660	44 965 499	61 078 994
Budsjettvirkning av anbefaling	9 936 928	22 378 413	33 939 321	41 824 961	48 196 674

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader i første- og andrelinje (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering), oppfølging og monitorering, behandling av bivirkninger og terminalpleie er presentert i tabell 28.

Tabell 28: Forventet samlet budsjettvirkning av Alecensa (alectinib) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Alecensa (alectinib) anbefalt tatt i bruk	38 953 153	64 427 289	83 488 532	96 000 142	105 477 313
Alecensa (alectinib) ikke anbefalt tatt i bruk	29 694 812	44 030 531	52 738 688	58 281 277	62 004 313
Budsjettvirkning av anbefaling	9 258 341	20 396 758	30 749 844	37 718 866	43 473 000

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Alecensa (alectinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 43 million NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Ved LIS-priser vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent ■ mill NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Alvorlighet

Ved beregning av alvorlighet er gjennomsnittsalderen satt til 59 år basert på tall fra OUS-Radiumhospitalet. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Klinisk effekt/helsenytte og helseøkonomisk modell

Legemiddelverket godtar måten PFS og OS er modellert. For OS og behandlingsvarighet (TTOT) er det imidlertid tilknyttet stor usikkerhet i framskrivningen da data er umodne. Kostnader forbundet med CNS metastase tas ikke med i Legemiddelverkets hovedanalyse som følge av en rekke svakheter og usikkerhet i måten dette ble modellert på:

- Tar ikke hensyn til konkurranse risiko – fører til overestimering av antall tilfeller av CNS metastaser
- Pasientene tilbringer majoriteten av tiden i modellen (OS) i tilstanden CNS metastase
- Dobbelteiling av kostnader knyttet til CNS metastaser.

Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene fra ALEX-studien virker rimelige og er metodisk korrekte. De eksterne og ujusterte livskvalitetsvektene hentet fra litteraturen for helsetilstandene «post-progresjon 2.linje ikke-ALK-hemmer» og «post-progresjon 3.linje BSC» godtas ikke av Legemiddelverket av følgende grunner:

- PICO for de eksterne studiene er ikke den samme som for ALEX
- Det er heller ikke gjort noen forsøk på å justere for forskjeller mellom studiene
- Disse helsetilstandene er ikke i samsvar med modellstrukturen (pre-progresjon, post-progresjon og død).

Implementeringen av den helseøkonomiske modellen i Excel er relativt transparent, oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. En viktig begrensning i tilnærmingen til Roche er knyttet til modelleringen av senere linjers behandling etter progresjon. Roche har lagt til ekstra kostnader av behandling etter progresjon i modellen, noe som ikke er i samsvar med overlevelse etter progresjon som observert i ALEX-studien. Roche skiller dessuten mellom 2.linje ALK-hemmer/ikke-ALK-hemmer og 3. linjebehandling med hensyn på livskvalitet basert på antakelser og ekstrapoleringer. Modellstrukturen og effektdata fra ALEX støtter ikke dette, og Legemiddelverket skiller derfor ikke mellom 2. og 3. linje i post-progresjonstilstanden for å holde konsistensen mellom kostnader og effekt som observert i ALEX-studien.

Kostnadseffektivitet

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Resultatene er svært følsomme for ekstrapoleringen av behandlingsvarighet. Alle funksjonsvalg bortsett fra eksponentiell funksjon ga store utslag i IKER.

Viktige momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten blir dårligere eller bedre enn beregnet

- Ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og OS
- Svinn som følge av tre måneders utlevering av behandlingen

Konklusjon

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Med LIS-priser er merkostnaden ved å ta i bruk alectinib ca. [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

Statens legemiddelverk, 07-05-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Mathyn Vervaart
Søren Toksvig Klitkou
Leung Ming Yu

REFERANSER

1. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):829-38.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. In: Helsedirektoratet, editor. 2017.
3. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering -ceritinib (Zykadia) – Legemiddel til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft. 2017.
4. Oncolex. Oncolex - Lungekreft 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Lunge>.
5. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4232-5.
6. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2013;82(2):179-89.
7. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.
8. EMA. Preparatomtale - Alecensa. 2018.
9. EMA. Preparatomtale Xalkori. 2017.
10. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency TMAoASSI, (HVB); Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, (AAZ). Rapid assessment on pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer.; 2018. Report No.: EUnetHTA Project ID: PTJA03.
11. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2017;13(5):e195-e203.
12. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, et al. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in PROFILE 1007: A Randomized Trial of Crizotinib Compared with Chemotherapy in Previously Treated Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(11):1625-33.
13. 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(1):84.
14. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Medical care*. 2000;583-637.
15. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Medical care*. 2005;43(7):736-49.
16. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN. 2017.
17. Mok T, Kim D, Wu Y, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. LBA50Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).

18. Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(17):2867-75.
19. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og

fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA ROCHE

Behandling med Alecensa har vist svært god og klinisk relevant effekt for pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), med forlenget median PFS på 15.3 måneder, bedre behandling av og beskyttelse mot hjernemetastaser og bedre bivirkningsprofil sammenlignet med dagens standardbehandling (crizotinib).

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har vært ansvarlig for den europeiske relative effektsammenligningen (EUnetHTA REA) av Alecensa. De har konkludert med at Alecensa, gjennom en direkte sammenligning mot crizotinib, har en betydelig og statistisk signifikant forbedring i PFS og CNS metastaser. Gjennom en indirekte sammenligning med ceritinib tyder også Alecensa på en klinisk relevant fordel i PFS. I tillegg har TLV vurdert kostnadseffektiviteten til Alecensa til å ligge et sted mellom 670-890 000 SEK per QALY. Roche har brukt samme modell i både Sverige og Norge. Med norske listepriiser (AUP eksklusive mva.) og TLV sin hovedanalyse, ville kostnadseffektiviteten til Alecensa ligge i et sted i intervallet 850 000 - 1 020 000 kr.

Vi har anvendt samme metoder som fremkommer i EUnetHTA-rapporten for Alecensa. Basert på maks AUP priser er vårt kostnadseffektivitetsestimert på omlag 940 000 kroner per QALY, noe som er i tråd med det TLV har kommet frem til i Sverige. Legemiddelverket har imidlertid endret på viktige antagelser i analysen, og vi er kritisk til flere av disse. Endringene har medført at kostnad per QALY har økt til 1,49 millioner kroner. Følgende endringer anser vi som feilaktige og ikke tilstrekkelig godt begrunnet:

1. **Legemiddelverket har økt alderen med mer enn 4 år (fra 55 år til 59.3 år). Dermed blir prognosetapet redusert fra 20 kvalitetsjusterte leveår til 16 kvalitetsjusterte leveår. Dette er ikke konsistent med tidligere metodevurderinger av crizotinib fra 2017 og april 2018.** For oss er det vanskelig å akseptere at skal være en lavere alvorlighetsgrad for samme pasientpopulasjon og dermed lavere betalingsvilje for Alecesa enn for crizotinib.
2. **Legemiddelverket antar at kun 20% av pasientene får behandling etter sykdomsprogresjon.** Klinikere Roche har vært i kontakt med antar at det i klinisk praksis forventes at nærmere 80% får påfølgende behandling. I Alecensa-studien fikk over 40% av de som progredierte påfølgende behandling. Legemiddelverkets estimat gjør at kostnadene i komparatorarmen blir urealistisk lave, og merkostnaden ved Alecensa urealistisk høy
3. **kvalitetstapet etter sykdomsforverring er redusert, selv om Legemiddelverket samtidig antar at færre får påfølgende behandling.** Dette betyr at Legemiddelverket antar at de pasientene som er for syke til å motta behandling vil ha identisk livskvalitet til de som er relativt friske og mottar ALK-hemmere
4. Legemiddelverket har utelatt kostnader forbundet med hjernemetastaser i sin analyse, på tross av at dette er et gjennombrudd ved behandling med Alecensa

Vi mener at det er mest realistisk at det forventede kostnadseffektivitets estimat er på rundt 1 million kr. Vi ber Bestillerforum og Beslutningsforum vurdere rimeligheten i disse endringene, og vi har dermed valgt å utdype noen av Legemiddelverkets endringer som vi er uenige i-

1. Valg av alder for utregning av alvorlighet (prognosetapet redusert fra 20 til 16 QALYs):

ALK-positiv NSCLC blir ofte funnet hos yngre pasienter som er ikke-røykere. Disse pasientene kan forvente en dårlig prognose, med en median progresjonsfri overlevelse på rundt 11 måneder gitt dagens behandling (crizotinib). Vi anser dermed denne sykdommen som svært alvorlig, og med høyeste alvorlighetsgrad.

Alder er en viktig parameter for utregning av alvorlighet og tap av gode leveår (prognosetapet). Legemiddelverket har regnet seg frem til en alder som:

- er over det som ble observert i fase 3 studien, over det som ligger til grunn for EMA-godkjenningen, og over det som er vist i litteraturen og EUnetHTAs vurdering av relativ effekt for Alecensa (52-58 år).
- er 7 år høyere sammenlignet med den tilsvarende metodevurderingen av crizotinib til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC fra 2017 og April 2018, hvor Legemiddelverket har brukt en alder på 52 år, noe som tilsvarer et absolutt prognosetap på 21.5 år. Dette ville resultere i det høyeste alvorlighetstrinnet etter rapporten av Magnussen-gruppen (2015). For oss er det vanskelig å akseptere at skal være en lavere alvorlighetsgrad for samme pasientpopulasjon og dermed lavere betalingsvilje for Alecesa enn for crizotinib.

2. Kostnad for påfølgende behandling (ICER øker med 300 000):

Det er i helseøkonomiske analyser helt normalt å ta med påfølgende behandlinger etter sykdomsprogresjon, slik at man kan fange hva en ny intervensjon vil koste samfunnet totalt. En underestimering av slike kostnader ville føre til at kostnadsbesparelser knyttet til senere eller forhindret sykdomsprogresjon ikke kommer frem, og det kan i verste fall fremstå fordelaktig at pasienter får sykdomsprogresjon.

Legemiddelverket har i sine analyser valgt å anta at kun 20% vil motta behandling etter sykdomsprogresjon, noe både vi og kliniske eksperter vi har rådført oss med mener er en klar undervurdering. Basert på samtaler med klinisk ekspert mener vi at et mer realistisk estimat vil være nærmere 80%. Legemiddelverket argumenterer for denne endringen da de her ønsker å være konsistent med ALEX studien, men i ALEX-studien fikk over 40% av de som fikk sykdomsprogresjon påfølgende behandling. Fordi data fra studien er umodne, er det imidlertid langt fra alle pasientene som har fått sykdomsprogresjon og på den måten kan heller ikke ha fått påfølgende behandling, og estimatet Legemiddelverket benytter er basert på hele pasientpopulasjonen (også de som ikke har fått progresjon). Vi har påpekt dette overfor Legemiddelverket, men de har valgt å se bort ifra denne informasjonen.

3. Livskvalitetsvekt post-progresjon (ICER øker med 240 000)

Legemiddelverket har i sine analyser valgt å ekskludere forskjeller i livskvalitetsvekter for pasienter som får forskjellige behandlinger etter sykdomsprogresjon. Dette innebærer at de som ikke lenger får noen form for behandling (og antageligvis har en langt dårligere prognose) har den samme livskvalitetsvekten som de som mottar ALK-hemmere (med en langt bedre prognose).

Videre er det to komplikasjoner som burde bemerkes når Legemiddelverket velger å ekskludere forskjellige livskvalitetsvekter for pasientene som progredierer:

- Dataene fra studien er fremdeles umodne. Over tid vil vi forvente en naturlig reduksjon i livskvalitetsvekter for de som har progrediert fordi det blir flere observasjoner av de som har fått tid til å bli dårligere. Livskvaliteten Legemiddelverket anvender blir dermed overvurdering av livskvaliteten.
- SLV burde være konsistent mellom antagelsene om kostnader og livskvalitetsverdier i post-progresjon. Legemiddelverket har valgt å bruke kostnader som avhenger av behandlingstype men livskvalitetsvekter som er uavhengig av behandlingstype

4. Kostnader ved hjernemetastaser (ICER øker med 63 000)

Legemiddelverket har valgt å ekskludere kostnader forbundet med hjernemetastaser i sin metodevurdering av Alecensa. Konsekvensene av å ekskludere CNS kostnadene blir at CNS forskjellen – som blant annet EUnetHTA konkluderte med at var en fordel av høy klinisk relevans med Alecensa– ikke blir reflektert i legemiddelverkets metodevurdering. Vi mener at argumentet om at anslaget for kostnader er for usikkert ikke er tilstrekkelig for å utelate dette. Det er bedre å ha med et usikkert estimat på kostnad, enn å utelate den total som vi vet er helt feil.

5. Valg av tidshorison i modellen: (ICER øker med 130 000)

Etter 15 år vil fremdeles 9% av pasientene på Alecensa være i live når man bruker den mest konservative ekstrapoleringen av overlevelse. Å bruke en tidshorison på 15 år synes derfor ikke å være i tråd med Legemiddelverket sine retningslinjer for metodevurdering, hvor det står «tidshorison skal være så lang at alle viktige fremtidige forskjeller i kostnader og helseeffekt mellom alternativene fanges opp». Videre står det «hvis legemiddelet har effekt på dødelighet, brukes i utgangspunktet et livstidsperspektiv». Gjennom ekstrapoleringen av overlevelse som Legemiddelverket har benyttet blir dermed ikke alle forskjeller i effekt og kostnader fanget opp med en tidshorison på 15 år. Vi mener at en lengere tidshorison, på 20 år som anbefalt av TLV eller 30 år som brukt av EUnetHTA, bedre vil fange opp et livstidsperspektiv.

Oppsummering

Legemiddelverket er enig med Roche i at Alecensa fører til en overlevelsesgevinst på neste 8 måneder og 15,3 ekstra progresjonsfrie måneder sammenlignet med crizotinib. I tillegg anerkjenner de at Alecensa gir bedre beskyttelse mot hjernemetastaser og at det har bedre bivirkningsprofil. Det er derfor konstraintuitiv at Alecensa ikke

anses av Legemiddelverket som kostnadseffektiv, selv i et scenario med lik pris per behandlingsmåned som crizotinib.

Vi synes det er beklagelig dersom denne pasientgruppen som utgjør cirka 50-60 pasienter per år i Norge ikke kan få tilgang til en behandling som har vist så gode resultater sammenlignet med dagens klinisk praksis, grunnet en undervurdering av fordelene pasientene vil oppleve med Alecensa og undervurdering av den alternative kostnadene ved å ikke behandle med Alecensa. Vi håper dermed at Bestiller og Beslutningsforum vurderer rimeligheten av Legemiddelverkets endringer.

Vi mener at det er mest realistisk at den forventede kostnadseffektiviteten av Alecensa ved behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er på **rundt 1 million kr**, noe som bekreftes av både EUnetHTA rapporten og TLVs vurdering av kostnadseffektivitet (ICER mellom 850 000 - 1 020 000 NOK).