

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_106 Osimertinib
(Tagrisso) som monoterapi til
adjuvant behandling etter
fullstendig tumorreseksjon hos
voksne med stadium IB-III A
ikke-småcellet lungekreft
(NSCLC) der tumor har
epidermal vekstfaktor-reseptor
(EGFR) ekson 19-delesjoner
eller ekson 21 (L858R)
substitusjonsmutasjoner

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

19-05-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV TAGRISSO

Hva er Tagrisso?

Tagrisso inneholder virkestoffet osimertinib, som tilhører en legemiddelgruppe kalt proteinkinasehemmere som brukes til behandling av kreft. Tagrisso brukes til å behandle voksne pasienter med en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft. Hvis en prøve har vist at kreften har visse forandringer (mutasjoner) i et gen kalt «EGFR» (epidermal vekstfaktor-reseptor), kan det være aktuelt å forsøke behandling med Tagrisso. Tagrisso kan forskrives:

- etter at kreftsykdommen er fullstendig fjernet, som en (adjuvant) behandling etter kirurgi, eller
- som det første legemidlet man får mot kreftsykdommen som har spredt seg til andre deler av kroppen, eller
- i visse tilfeller hvis man tidligere er behandlet med andre proteinkinasehemmere mot kreftsykdommen.

Denne metodevurderingen handler kun om Tagrisso som adjuvant behandling etter kirurgi, og gjelder kun for pasienter med ikke-småcellet lungekreft i stadium IB-III A. I stadium IB-III A er sykdommen oppdaget tidlig, og kirurgi eller strålebehandling kan være kurativ (som vil si at behandlingen medfører at sykdommen helbredes).

Hvor alvorlig er sykdommen ikke-småcellet lungekreft

Lungekreft deles i to grupper – småcellet og ikke-småcellet. Småcellet lungekreft har som oftest dårligere prognose enn ikke-småcellet lungekreft. Ca. 8 av 10 lungekreftpasienter har ikke-småcellet lungekreft. Ved en lungekreftdiagnose vil legene forsøke å finne ut hvilket stadium sykdommen er i. Stadiet sier noe om hvor langt kommen sykdommen er, om den har spredd seg og hvor vanskelig den er å behandle. Generelt er det lettere å kurere lungekreft når sykdommen blir oppdaget tidlig. I stadium IB-III A er sykdommen oppdaget tidlig, og kirurgi eller strålebehandling kan være kurativ (som vil si at behandlingen medfører at sykdommen helbredes). Denne behandlingen kan også kombineres med (adjuvant) kjemoterapi eller immunterapi. Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Selv om behandling for pasienter med stadium IB-III A gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall. Risikoen for å dø av ikke-småcellet lungekreft øker etter tilbakefall av sykdom, og det er derfor avgjørende å utsette eller forhindre tilbakefall for å forbedre overlevelse. Overlevelse ved 36 måneder etter diagnose er høyest i stadium I: 74,2 % av pasientene er i live. For stadium II og III er dette henholdsvis 53,5 % og 29,6 % av pasientene.

Hvem kan få adjuvant behandling med Tagrisso?

Voksne med ikke-småcellet lungekreft som har defekter i EGFR-genet, «ekson 19-delesjon» eller «ekson 21-substitusjonsmutasjon» kan få behandling med Tagrisso. I 2020 ble 3 331 norske pasienter diagnostisert med lungekreft. Ifølge handlingsprogrammet utgjør ikke-småcellet lungekreft ca. 80 % av all lungekreft, og blir om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er ikke-småcellet lungekreft? Du kan lese om sykdommen på <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/lungekreft/>.

Hvilken nytte har Tagrisso?

Tagrisso virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Den kan også bidra til å minske størrelsen på svulsten og til å forhindre at svulsten kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi. Det viser seg at adjuvant behandling med Tagrisso kan redusere risikoen for sykdomsresidiv (tilbakefall) og potensielt risiko for død for pasienter som får denne behandlingen sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Tagrisso ble vurdert i en klinisk studie (kalt ADAURA) med 682 pasienter med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft som hadde defekter i EGFR-genet. I denne studien ble pasientene behandlet adjuvant med enten osimertinib (Tagrisso) eller placebo (juksemedisin). Etter ca. 4 år så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde fått tilbakefall av sykdommen eller døde. På dette tidspunktet var median oppfølging i studien på ca. 22 måneder (for osimertinib-armen). I ADAURA-studien hadde 37 av 339 pasienter (11 %) som fikk Tagrisso, sykdomsresidiv (og ingen døde), mens 159 av 343 pasienter (46 %) som fikk placebo, hadde sykdomsresidiv eller de døde (2 av 159 var dødsfall). I tillegg viser studiedataene at adjuvant behandling med Tagrisso reduserte antall tilbakefall i form av fjernmetastaser enn placebo og at majoriteten av tilbakefall var lokoregionalt. For placebo var de fleste tilbakefallene i form av fjernmetastaser. Effektdataene fra studien for totaloverlevelse var umodne, noe som betyr at mer data trenges å bli samlet inn før en eventuell effekt av Tagrisso på totaloverlevelse sammenlignet med placebo kan fastslås. ADAURA-studien pågår og det forventes oppdaterte effektdata i annet kvartal av 2022 og i 2023.

Legemiddelfirmaet AstraZeneca har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Tagrisso påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet AstraZeneca har laget.

Studien viser at Tagrisso kan bidra til å minske størrelsen på svulsten og til å forhindre at svulsten kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi i det tidsrommet som er studert. Samtidig er det mange andre faktorer som også påvirker sykdommen. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som AstraZeneca har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Tagrisso over tid. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Tagrisso vil ha for norske pasienter over tid. Det er fordi dokumentasjonen og modellen har flere svakheter:

- Effektdataene på tilbakefall av sykdommen er umodne, dvs. mer studiedata (ved senere tidspunkt) trengs for å bekrefte resultatene.
- Effektdataene på totaloverlevelse er svært umodne (få rapporterte dødsfall). Per i dag er det umulig å si om Tagrisso fører til en overlevelsesgevinst eller ikke sammenlignet med placebo.
- Det er usikkert i hvilken grad det at færre pasienter opplever sykdomsresidiv på grunn av Tagrisso sammenlignet med placebo fører til en gevinst i overlevelse (dvs. reduserer dødelighet). Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forklarer at det kan ikke utelukkes at pasientene oppnår samme overlevelsesgevinst, eller relativt stor andel av gevinsten, ved å introdusere Tagrisso først ved tidspunkt for tilbakefall. Det er først når OS-data er modne nok at en eventuell OS-gevinst for adjuvant behandling med Tagrisso kan bekreftes.

- Per i dag er det også usikkert om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter residivet (tilbakefallet) fremfor at disse forhindres.
- Modellen er unødvendig kompleks og bygger på ulike kilder og eksterne studier som ikke er direkte overførbare til norsk pasientpopulasjon, og hvor vurdering av klinisk plausibilitet ikke er mulig å gjøre på en god måte. Legemiddelverket mener også at modelleringen av overlevelse er unødvendig komplisert og basert på lite rimelige antagelser.

Legemiddelverket har fått hjelp fra norske kliniske eksperter i Norge til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre.

Hva koster Tagrisso?

Anbefalt dose er 80 mg osimertinib (Tagrisso) én gang daglig. AstraZeneca har satt prisen på Tagrisso slik at det koster om lag 57 000 kroner (uten merverdiavgift) for en måneds behandling med Tagrisso ved full dose. Pasientene skal få behandling frem til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet (alvorlige bivirkninger) eller i maksimalt 3 år. I tillegg kommer det kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som får behandling med Tagrisso får færre tilbakefall av sykdommen og færre tilbakefall i form av fjernmetastaser. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtidseffekten og om Tagrisso fører til en overlevelsesgevinst eller ikke sammenlignet med placebo. Dette fordi det var få dødsfall i studien. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelprisen per pasient er om lag 57 000 kroner per måned (uten merverdiavgift) ved full dose. For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Tagrisso må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket kalt «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi ett år med perfekt livskvalitet. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenlikne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

I gjennomsnitt kan en pasient som får behandling med Tagrisso regne med å få 1,27 – 1,97 ekstra «gode leveår». Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk er i live med mindre pasienten har perfekt livskvalitet, noe som ikke er tilfellet ved ikke-småcellet lungekreft. Vi har beregnet at kostnaden for å vinne et «godt leveår» ved behandling med Tagrisso, vil være rundt 179 000 - 581 000 kroner da det mangler kliniske data om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det. Mangel på data for totaloverlevelse gjør beregningene usikre.

Hvem bestemmer om Tagrisso skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat av forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår» er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, bestående av direktørene for helseforetakene, fatter en endelig beslutning om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

4-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling: «ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2020 ble 3 331 norske pasienter diagnostisert med lungekreft (4). Ifølge handlingsprogrammet utgjør NSCLC ca. 80 % av all lungekreft, og om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig (2). Om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen som følges opp med monitorering har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs avhengig av hvilken alder som legges til grunn.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (1). For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativ (som vil si at behandlingen medfører at sykdommen helbredes). Denne behandlingen kan også kombineres med kjemoterapi eller immunterapi. Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Selv om behandling for pasienter med stadium IB-IIIa gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall. Risikoen for å dø av NSCLC øker etter tilbakefall av sykdom.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra ADAURA, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie. ADAURA inkluderte 682 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC som har hatt fullstendig tumorreseksjon og som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi. ADAURA demonstrerte en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsresidiv eller død for pasienter behandlet med osimertinib, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo, hos populasjonen med stadium II – IIIa sykdom (hasard ratio (HR) = 0,17, 99.06 % konfidensintervall (KI): 0,11 – 0,26, $p < 0,001$). Liknende resultater ble sett hos populasjonen med stadium IB – IIIa (HR = 0,20, 99.12 % KI: 0,14 – 0,30, $p < 0,001$) som er den relevante populasjonen for denne metodevurderingen. I tillegg viser studiedataene at adjuvant behandling med osimertinib gav færre tilbakefall i form av fjernmetastaser enn placebo og at majoriteten av tilbakefall var lokoregionalt. For placebo var de fleste tilbakefallene i form av fjernmetastaser. Data for totaloverlevelse (OS) var svært umodne ved tidspunktet for DFS-analysen. Det ble observert 29 dødsfall i populasjonen med stadium II – IIIa (osimertinib: 9, og placebo: 20). Studien er fortsatt pågående og både utprøvere og pasienter er fortsatt blindet med hensyn på behandling. AstraZeneca har planlagt nye datakutt med oppdaterte

effektdata (DFS og OS) i annet kvartal i 2022 og i 2023. Det antas at OS-data fortsatt vil være svært umodne ved det nye datakuttet.

Sikkerhet

Bivirkningsprofilen til osimertinib er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene inkludert i analysen er bakterielle hudinfeksjoner (paronyki), nedsatt appetitt, diaré, stomatitt og forlengelse av QTc-intervallet.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Vi presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn:

- Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (analyse 1 bruker samme forutsetning som AstraZeneca)
- Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling

Felles for de to analyser med ulikt kurasjonstidspunkt for osimertinib er at Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i AstraZenecas base caseanalyse. Se kapittel 4.2.2 for en oversikt over endringene. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyser er vist i tabellen under. Analysene er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene.

Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall – Legemiddelverkets hovedanalyser.

Legemiddelverkets hovedanalyse 1 - tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib			
	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	2 959 159	2 605 379	353 780
Totale QALYs	8,17	6,20	1,97
Totale leveår	10,60	8,11	2,49
Merkostnad per vunnet QALY			179 279
Merkostnad per vunnet leveår			142 293
Legemiddelverkets hovedanalyse 2 - tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib			
	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	3 343 429	2 605 379	738 051
Totale QALYs	7,47	6,20	1,27
Totale leveår	9,68	8,11	1,57
Merkostnad per vunnet QALY			581 056
Merkostnad per vunnet leveår			470 270

I Legemiddelverkets hovedanalyser er merkostnad for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med monitorering ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- Mellom 179 000 og 581 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Mellom 142 000 og 470 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med monitorering:

- Mellom [redacted] og [redacted] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Mellom [redacted] og [redacted] NOK per vunnet leveår.

AstraZenecas base caseanalyse avviker fra de Legemiddelverket mener er mest sannsynlige. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	2 775 444	2 949 449	-174 005
Totale QALYs	8,95	6,31	2,64
Totale leveår	11,61	8,23	3,39
Merkostnad per vunnet QALY			-65 898
Merkostnad per vunnet leveår			-51 373

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 61,4 millioner NOK inkludert mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. [redacted] millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 36,4 millioner NOK inkludert mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene. Innsparingene her i forhold til budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er et resultat av at adjuvant behandling med osimertinib medfører lavere behandlingkostnader ved etterfølgende behandling i CUA-en, bl.a. på grunn av færre og mindre alvorlige tilbakefall (og tilhørende innleggelse og behandling), for intervensjon sammenlignet med komparator.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. [REDACTED] millioner NOK.

Legemiddelverket vil påpeke at grunnlaget for og input i modellen er svært usikkert, noe som derfor gjør at estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være usikkert.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Vi har beregnet at merkostnad for osimertinib sammenlignet med monitorering, vil være mellom 179 000 - 581 000 NOK per vunnet QALY (maksimal AUP) da det mangler kliniske data om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det.

Legemiddelverket mener det er utfordringer med den innsendte kliniske effektdokumentasjonen fra ADAURA og den helseøkonomiske analysen. De viktigste er:

- DFS-data er umodne.
- OS-data er svært umodne, og per i dag er det umulig å si om osimertinib fører til en overlevelsesegevinst eller ikke sammenlignet med placebo. Dette er en vanlig utfordring i en adjuvant setting.
- Det er usikkert i hvilken grad gevinsten i DFS for osimertinib-armen sammenlignet med placebo-armen fører til en gevinst i OS.
- Per i dag er det også usikkert om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter residivet fremfor at disse forhindres.
- Tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen.
- Modellen er unødvendig kompleks og består av nitten overgangssannsynligheter der de kliniske dataene fra ADAURA kun informerer 4 av dem. Datakildene for de resterende 15 overgangssannsynlighetene er basert på FLAURA, registerdata og generell befolkningsdødelighet. Viktige overgangssannsynligheter i modellen bygger på ulike kilder og eksterne studier som ikke er direkte overførbare til vår pasientpopulasjon, og hvor vurdering av klinisk plausibilitet ikke er mulig å gjøre på en god måte. Legemiddelverket mener også at modelleringen av overlevelse er unødvendig komplisert og basert på lite rimelige antagelser.

Legemiddelverket har likevel valgt å gå videre med modellen fordi DFS-gevinsten er så tydelig.

På grunn av svært umodne OS-data er OS-data fra ADAURA ikke anvendt i modellen. Viktige overgangssannsynligheter i modellen bygger på ulike, usikre kilder, noe som derfor gjør at modellresultatet vil være usikkert.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
VURDERING AV TAGRISSO	3
4-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN.....	16
1.1 PROBLEMSTILLING	16
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	17
1.4 ADJUVANT BEHANDLING ETTER FULLSTENDIG TUMORRESEKSJON HOS VOKSNE MED STADIUM IB-III A IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) DER TUMOR HAR EPIDERMAL VEKSTFAKTOR-RESEPTOR (EGFR) EKSON 19-DELESJONER ELLER EKSON 21 (L858R) SUBSTITUSJONSMUTASJONER.....	18
1.4.1 <i>Behandling med osimertinib</i>	18
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	19
1.4.3 <i>Monitorering</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	20
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	51
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	53
4 ØKONOMISK ANALYSE	57
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	57
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	58
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	58
4.2 RESULTATER.....	67
4.2.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	67
4.2.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyser</i>	67
4.2.3 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	71

4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	74
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	75
6	OPPSUMMERING	76
	REFERANSER.....	79
	APPENDIKS 1: KURVER OG PLOTT FRAMSKREVNE DATA.....	81
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	87
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	91
	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	91
	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	92
	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	93
	<i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	93
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	95

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_106: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AstraZeneca AS
Preparat:	Tagrisso
Virkestoff:	Osimertinib
Indikasjon:	Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
ATC-nr:	L01E B04
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	21-05-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2020
Mottak av dokumentasjon (dvs. første innsendelse av legemiddelfirma)	01-07-2021
Saksbehandlingsstart	11-10-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-10-2021
Klinikere kontaktet for første gang	23-11-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	11-10-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-10-2021, 21-10-2021, 14-01-2022, 26-01-2022, 21-02-2022, 14-03-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-10-2021, 08-11-2021, 20-01-2022, 08-02-2022, 09-03-2022, 22-03-2022
Rapport ferdigstilt:	19-05-2022
Saksbehandlingstid:	322 dager (tid fra mottak av dokumentasjon til ferdigstilling av rapport) hvorav: <ul style="list-style-type: none"> - 102 dager i påvente av ledig saksutreder - 69 dager i påvente av ytterligere opplysning fra legemiddelfirma

	Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 151 dager
Saksutredere:	Maria Lexberg Kristie van Lieshout Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Øystein Fløtten Martin Petersen Anne Siri Gløersen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike informasjonskriterium
AFT	Accelerated failure time modell
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
CNS	Sentralnervesystem
CT	Computertomografi
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DCR	Sykdomskontrollrate
DFS	Sykdomsfri overlevelse
DM1	Fjernmetastase 1 / første fjernmetastase
DM2	Fjernmetastase 2 / andre fjernmetastase
DoR	Responsvarighet
EGFR	Epidermal vekstfaktor-reseptor
EGFR-TKI	Epidermal vekstfaktor-reseptor tyrosinkinasehemmer
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimensions, 3 levels
GLS	Generalised least squares
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidens intervall
KM	Kaplan-Meier
LRR	Lokoregionalt tilbakefall
MCS	Mental Component Summary
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PCS	Physical Component Summary
PD-L1	Programmert dødsligand-1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QLQ-C30	Core quality of life questionnaire

QTc	Corrected QT Interval
QQ	Quantile-Quantile
RMME	Repeated measures mixed effect
ROS1	Reseptor tyrosin kinase (c-ros oncogene 1)
SCLC	Småcellet lungekreft
SF-36	36-Item Short Form Survey
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TP	Overgang (transition probability)
TTD	Tid til behandlingsseponering
T790M	Mutasjon som gir resistens for første og andre generasjons EGFR-TKI'er

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

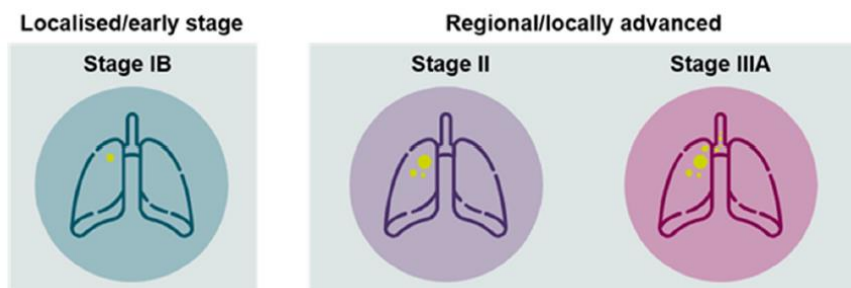
I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Den ansøkte indikasjonen gjelder osimertinib som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner. AstraZeneca har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å vurdere kostnadseffektiviteten av osimertinib sammenlignet med monitorering, som er dagens standardbehandling.

1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)

Lungekreft er den vanligste kreftformen i Norden og utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Hovedårsaken til kreft i lungene er røyking. Andre risikofaktorer er innpusting av asbeststøv og radongass. Det skilles mellom to typer: ikke-småcellet (NSCLC= non-small cell lung cancer) og småcellet lungekreft (SCLC= small cell lung cancer). NSCLC er den vanligste, mens SCLC er den mest aggressive og den som oftest sprer seg til andre organer. NSCLC utgjør ca. 80 % av lungekrefttilfellene og deles i undergrupper, hvor plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom er de vanligste:

- **Adenokarsinom:** svulst som utgår fra kjertel. Svulsten vokser ofte i utkanten av lungene. Dette er den vanligste typen av lungekreft.
- **Plateepitelkarsinom:** svulst som utgår fra hud/slimhinne. Svulsten vokser ofte nær store bronkiegrener.
- **Storcellet karsinom:** tumorcellene er store og viser ikke noen spesifikke mikroskopiske trekk.

Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (1, 2). Den ansøkte indikasjonen gjelder stadium IB-IIIa sykdom, som er lokalisert eller regional/lokalavansert sykdom (se Figur 1) som kan helbredes med kirurgi eller stråleterapi.



Figur 1 Stadium IB-IIIa sykdom: lokalisert eller regional/lokalavansert sykdom.

I 2020 ble det registrert 3 331 nye tilfeller og totalt 2 168 døde av sykdommen dette året (3). Antall nye lungekrefttilfeller per år forventes å ville øke fra dagens om lag 3 300 til like over 4 000 i 2030. Først mot slutten av 2030-tallet forventes totalantallet å begynne å synke (3). I 2020 ble 4,9 % av pasientene diagnostisert med sykdomsstadium IB, 7,0 % med stadium II og 8,9 % med stadium IIIA (4). Selv om andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, blir de fleste pasientene

diagnostisert med stadium IV, der kurativ behandling ikke er mulig. Ikke alle pasientene er egnet for tumorreseksjon - operasjon anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. En oversikt for pasienter som ble operert i perioden 2016–2020 og 2020 viser at 63,8 % av de opererte pasientene var i stadium I (17,9 % i stadium IB), mens 20,2 % var i stadium II. Kun 15,5 % av de opererte var i stadium III (13,1 % i stadium IIIA), og 0,3 % i stadium IV (4).

Selv om behandling for pasienter med stadium IB-IIIa gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall ofte. Etter en medianoppfølging på 5,2 år varierer tilbakefallsraten fra 45 % for pasienter med stadium IB sykdom til 76 % for pasienter med stadium III sykdom (5). Fem-års-overlevelsesrater varierer fra 36 % for pasienter med stadium IIIA-sykdom til 71 % for pasienter med stadium IB-sykdom (6). Risikoen for å dø av NSCLC øker etter tilbakefall av sykdom (7).

Epidermal growth factor reseptor (EGFR) er et protein i familien av tyrosinkinasereseptorer som normalt kontrollerer vekst og deling av celler. Forandringer i genet som koder for dette proteinet forekommer hos en mindre andel av pasienter med NSCLC. For påvisning av EGFR-mutasjoner brukes gensekvensering for kartlegging av eventuelle genfeil (8). For å være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib må kreften inneholde defekter i EGFR-genet, 'ekson 19-delesjon' eller 'ekson 21substitusjonsmutasjon'.

Alle ikke-småcellete lungekreftkarsinomer som er av ikke-plateepitelkarsinom type skal testes for forandringer i EGFR-, ALK- (anaplastisk lymfom kinase) og ROS1- (et protoonkogen, reseptor tyrosin kinase (c-ros oncogene 1)) genene (1), men i praksis viser det seg at 84,4 % av pasientene ble undersøkt for EGFR mutasjoner i 2020. Av pasientene som ble testet i 2020 fikk 9,3 % av pasientene med NSCLC av ikke-plateepitelkarsinom type påvist EGFR mutasjon (4).

Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at ca. 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med NSCLC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 7 – 9 QALYs.

1.4 ADJUVANT BEHANDLING ETTER FULLSTENDIG TUMORRESEKSJON HOS VOKSNE MED STADIUM IB-III A IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC) DER TUMOR HAR EPIDERMAL VEKSTFAKTOR-RESEPTOR (EGFR) EKSON 19-DELESJONER ELLER EKSON 21 (L858R) SUBSTITUSJONSMUTASJONER

Pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib har hatt fullstendig tumorreseksjon og har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi.

1.4.1 Behandling med osimertinib

- **Indikasjon**

Osimertinib som monoterapi er indisert til:

- adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-III A ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

Andre godkjente indikasjoner for osimertinib inkluderer:

- førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjoner i EGFR.
- behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC.

- **Virkningsmekanisme**

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI). Det er en irreversibel hemmer av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) med sensitiviserende mutasjoner (EGFRm) og TKI-resistent T790M-mutasjon. Osimertinib virker ved å blokkere EGFR og kan bidra til å bremse eller stoppe veksten av lungekreften. Den kan også bidra til å minske størrelsen på svulsten og til å forhindre at svulsten kommer tilbake etter at den er fjernet ved kirurgi. Dersom man får osimertinib etter at kreftsykdommen er fullstendig fjernet, betyr dette at kreften inneholdt defekter i EGFR-genet, 'ekson 19-delesjon' eller 'ekson 21substitusjonsmutasjon'.

- **Dosering**

Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig. Pasienter behandlet med adjuvans skal få behandling frem til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet. Det finnes ingen studier på behandling i mer enn 3 år. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på bivirkninger og toleranse. Hvis en dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig.

- **Bivirkninger**

Dataene nedenfor gjenspeiler eksponering for osimertinib hos 1 479 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Disse pasientene fikk osimertinib i doser på 80 mg daglig i tre randomiserte fase 3-studier (ADAURA, adjuvant, FLAURA, kun førstelinje og AURA3, kun andrelinje), to enkeltarmede studier (AURAex og AURA2, andrelinje eller senere) og en fase 1-studie (AURA1, førstelinje eller senere). De fleste bivirkningene var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (47 %), utslett (45 %), hudinfeksjoner (paronyki) (33 %), tørr hud (32 %) og stomatitt (24 %). Bivirkninger av grad 3 og grad 4 på tvers av studiene

var på henholdsvis 10 % og 0,1 %. Hos pasienter behandlet med osimertinib 80 mg én gang daglig, fikk 3,4 % av pasientene redusert dosen på grunn av bivirkninger. Hos 4,8 % av pasientene måtte behandlingen seponeres som følge av bivirkninger.

For utfyllende opplysninger se preparatomtale for Tagrisso (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (1). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Operasjon skal anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Hos pasienter i stadium I-III som er inoperable eller som ikke ønsker operasjon, er strålebehandling et alternativ. Kjemoterapi alene er ikke kurativt, men kan sammen med kirurgi og/eller strålebehandling øke muligheten for helbredelse. Stadium III er en heterogen gruppe der kurativ eller ikke-kurativ behandlingsintensjon må vurderes i forhold til definerte prognostiske faktorer som allmenntilstand, alder, vekttap og tumorstørrelse (1).

Anbefalt behandling per stadium er som følger:

- Stadium I: kirurgi alene. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.
- Stadium II: kirurgi og adjuvant kjemoterapi (dvs. cellegiftbehandling etter operasjon) hos pasienter under 70 år. Ved inoperabilitet: kurativ stråleterapi.
- Stadium III: kirurgi og adjuvant kjemoterapi hos pasienter under 70 år. Ved inoperabilitet eller cN2 (kreft i lymfeknuter): kurativ stråleterapi kombinert med kjemoterapi, etterfulgt av immunterapi ved PD-L1-positive. Ved R1/R2 (mikroskopisk eller makroskopisk restsykdom etter fjerning av svulsten): postoperativ stråleterapi kan vurderes etter adjuvant kjemoterapi (1).

Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Hensikten med denne oppfølgingen er:

- Oppdage og håndtere eventuelle behandlingsrelaterte komplikasjoner i løpet av den første tiden
- Oppdage kurable tilbakefall av den primære lungekreften
- Oppdage evt. ny primær lungekreft tidlig nok til at potensielt kurativ behandling kan gis.

Forutsetningen for at man følger pasientene videre med henblikk på residiv eller ny tumor er at pasienten er aktuell for ytterligere potensiell kurativ behandling. Her vil postoperativ lungefunksjon, alder, pasientens ønske og funksjonsnivå være viktige elementer som må vektlegges når videre kontroller planlegges (1). Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at pasienter etter behandling med kurativ intensjon (dvs. kirurgi med/uten adjuvant kjemoterapi) blir observert/får oppfølging og etterkontroll frem til en evt. progresjon. Vanligvis avsluttes kontrollene etter 5 år, men det gjøres noen unntak.

1.4.3 Monitorering

Ifølge nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft og norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, følges pasientene etter adjuvant kjemoterapi eller kirurgi alene opp for å kunne oppdage tilbakefall, ny primær lungekreft eller eventuelle behandlingsrelaterte komplikasjoner.

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er monitorering.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelsen er ADAURA, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie som evaluerte effekt og sikkerhet ved bruk av osimertinib til adjuvant behandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC som har hatt fullstendig tumorreseksjon og som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi (10). ADAURA ble åpnet av en uavhengig datamonitoreringskomité to år før planlagt første datakutt (2022) fordi effekten var overbevisende med hensyn på sykdomsfri overlevelse (DFS) for de pasientene som mottok osimertinib. Data for totaloverlevelse (OS) var ikke modne ved tidspunktet for DFS-analysen, og det er derfor at data fra FLAURA (i tillegg til data fra ADAURA) ligger til grunn for denne metodevurderingen. FLAURA er en randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll hos pasienter med lokalavansert EGFR-mutasjonspositiv, uegnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk NSCLC, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom.

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

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

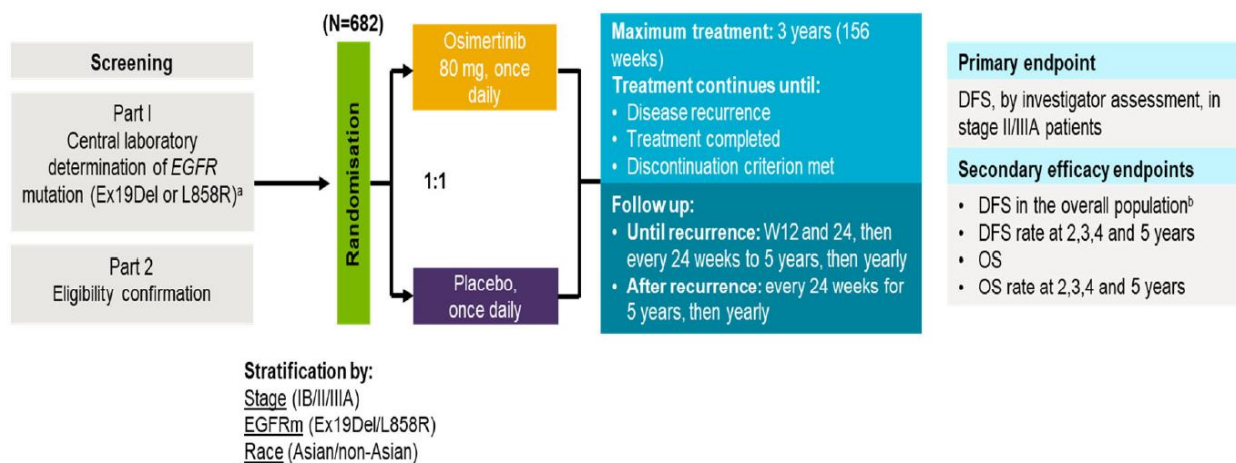
Tabell 3 Oversikt over ADAURA.

Studie	ADAURA; fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (NCT02511106) (10)
Populasjon	Pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC (stadium IB – IIIA) som har hatt fullstendig tumorreseksjon og som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi (N = 682)
Intervensjon	Osimertinib: 80 mg én gang daglig peroralt frem til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet (i maksimalt 3 år) (N = 339)
Sammenlikning/ Kontrollarmen	Placebo (i maksimalt 3 år) (N = 343)
Primært utfallsmål	Sykdomsfri overlevelse (DFS) som vurdert av utprøver etter RECIST 1.1 hos populasjonen med stadium II-IIIa
Viktige sekundære utfallsmål / eksplorative utfallsmål	DFS vurdert av utprøver hos populasjonene med stadium IB-IIIa (samlet populasjon), DFS-rate, totaloverlevelse (OS), totaloverlevelsrate, tid til forverring av helserelatert livskvalitet (HRQoL) SF-36, sikkerhet Eksplorative utfallsmål: lokasjon for tilbakefall, tid til CNS tilbakefall eller død
Tidsperspektiv resultater	Interim analyse med datakutt 17. januar 2020: her var median oppfølgingstid for DFS 22,1 måneder for osimertinib og 16,6 måneder for placebo Det forventes nye datakutt med oppdaterte effektdata (DFS og OS) i Q2 2022 og i 2023

Tabell 4 Oversikt over FLAURA.

Studie	FLAURA; fase III, randomisert, dobbeltblindet studie med aktiv kontroll (NCT02296125)
Populasjon	Pasienter med lokalavansert EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R), uegnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling, eller metastatisk NSCLC, som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom (N = 674)
Intervensjon	Osimertinib: 80 mg én gang daglig peroralt frem til intoleranse mot behandlingen oppsto, eller utprøver avgjorde at pasienten ikke lenger opplevde klinisk nytte (N = 279)
Sammenlikning/ Kontrollarmen	EGFR TKI-komparator (gefitinib 250 mg én gang daglig peroralt eller erlotinib 150 mg én gang daglig peroralt) (N = 277)
Primært utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) som vurdert av utprøver etter RECIST 1.1
Viktige sekundære utfallsmål	OS, objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DoR), sykdomskontrollrate (DCR), responsdybde, sikkerhet

I ADAURA ble effekt og sikkerhet av adjuvant osimertinib vurdert hos voksne pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC (stadium IB – IIIA) som har hatt fullstendig tumorreseksjon og som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi. For kvalifiserte pasienter med resekerbare tumorer i stadium IB-III A (etter American Joint Commission on Cancer [AJCC] versjon 7.) var det påkrevd at de hadde EGFR-mutasjoner (Ex19del eller L858R), bekreftet ved cobas EGFR-mutasjonstest utført prospektivt i et sentrallaboratorium ved bruk av biopsi eller kirurgisk prøve. Studiepopulasjonen ble begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på WHO Performance Status. Inkluderte pasienter ble randomisert 1:1 til å få enten osimertinib (N = 339, 80 mg én gang daglig peroralt) eller placebo (N = 343) etter tilheling etter kirurgi og etter at standard adjuvant kjemoterapi var gitt. Pasienter som ikke fikk adjuvant kjemoterapi, ble randomisert innen 10 uker etter kirurgi, mens pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi, ble randomisert innen 26 uker etter kirurgi. Randomiseringen ble stratifisert etter EGFR-mutasjonstype (Ex19del or L858R), etnisitet (asiatisk eller ikke-asiatisk) og stadium ved hjelp av perkutan transtorakal nålebiopsi (pTNM) (IB, II eller IIIA) etter AJCC versjon 7. Behandlingen ble gitt frem til sykdomsresidiv, uakseptabel toksisitet eller i maks 3 år. Cross-over var ikke tillatt før sykdomsresidiv. Det primære effektmålet var sykdomsfri overlevelse (DFS) som vurdert av utprøver hos populasjonen med stadium II-III A. DFS vurdert av utprøver hos populasjonene med stadium IB-III A (samlet populasjon) var et ytterligere effektmål. Studiedesignet er illustrert i Figur 2. Utfyllende informasjon om resultater fra ADAURA er oppsummert i kapittel 3. For en beskrivelse og vurdering av FLAURA-studien henvises det til en tidligere metodevurdering (11).



Footnotes: ^aCentrally confirmed in tissue; ^bStage IB/II/III A.

Abbreviations: DFS: disease-free survival; EGFR: epidermal growth factor receptor; EGFR_m: epidermal growth factor receptor mutation positive; Ex19del: Exon 19 deletion; OS: overall survival; W: week.

Figur 2 Studiedesign i ADAURA. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Studier som pågår

ADAURA pågår og AstraZeneca forventer nye datakutt med oppdaterte effektdata (DFS og OS) i Q2 2022 og i 2023, og forventer at OS-data fortsatt vil være svært umodne ved det nye datakuttet.

AstraZeneca opplyser om flere pågående studier som ser på effekt og sikkerhet av osimertinib med/uten andre legemidler, og i forskjellige linjer hos pasienter med NSCLC.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ADAURA er en stor multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie som direkte sammenligner intervensjonen, osimertinib, med relevant komparator (placebo/monitorering). Pasientene ble stratifisert etter EGFR-mutasjonstype, etnisitet og stadium. DFS og OS er relevante endepunkter for klinisk praksis for vurdering av effekten ved den adjuvante behandlingen. Tid til tilbakefall (lokoregionalt eller fjernmetastaser) er også klinisk relevant. Legemiddelverket vurderer effektdata fra ADAURA som relevant for metodevurderingen av adjuvant behandling med osimertinib sammenlignet med monitorering (placebo) for den aktuelle pasientpopulasjonen. Det er imidlertid noen utfordringer med den innsendte kliniske effektdokumentasjonen fra ADAURA:

- DFS-data er umodne.
- OS-data er svært umodne, og per i dag er det umulig å si om osimertinib fører til en overlevelsesgevinst eller ikke sammenlignet med placebo. Dette er en vanlig utfordring i en adjuvant setting.
- Det er usikkert i hvilken grad gevinsten i DFS for osimertinib-armen sammenlignet med placebo-armen fører til en gevinst i OS. Det er først når OS-data er modne nok at en eventuell OS-gevinst for adjuvant behandling med osimertinib kan bekreftes.
- Per i dag er det også usikkert om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter residivet fremfor at disse forhindres. Svært få pasienter har stått på behandling med osimertinib i 3 år, og data om tilbakefall etter avsluttet behandling ble ikke presentert. Det er derfor usikkert hva som vil skje etter avsluttet adjuvant behandling med osimertinib.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I 2020 ble 3 331 norske pasienter diagnostisert med lungekreft (4). Ifølge handlingsprogrammet utgjør NSCLC ca. 80 % av all lungekreft, og om lag 70 % av alle pasienter med lungekreft blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig (1). Denne metodevurderingen omfatter pasienter med stadium IB-IIIa NSCLC. Behandling, som består av kirurgi med/uten adjuvant kjemoterapi, eller stråleterapi, kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III, og etter behandling (med kurativ intensjon) får pasienter oppfølging og etterkontroll. Ifølge norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vil de fleste pasienter som behandles med kurativ intensjon i dag og som er EGFR-positive være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib (dvs. både pasienter som har mottatt adjuvant kjemoterapi og pasienter som ikke har mottatt adjuvant kjemoterapi). Frekvensen av EGFR-mutasjonspositive pasienter er estimert å være omkring 7,5 % i NSCLC. De vanligste mutasjonene er deleasjoner i ekson 19, og punktmutasjonen L858R i ekson 21. Men ca. 10 % av resterende mutasjoner forekommer som andre forandringer i eksonene 18, 19, 20 og 21 (1). Medianalder for diagnostisering av lungekreft i Norge, samlet sett, var 72 år i 2020 (4). Pasienter som behandles med kurativ intensjon og som er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib vil naturligvis være noe yngre enn pasienter med lokalavansert/metastatisk sykdom. I innsendt dokumentasjon beskriver AstraZeneca at norske kliniske eksperter de har vært i kontakt med anslår at alderen til aktuelle pasienter for adjuvant behandling med osimertinib ligger mellom 63 og 69 år. Data fra Reseptregisteret tyder på 2/3 av pasienter som får behandling med EGFR-TKI i dag er kvinner.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

ADAURA inkluderte voksne pasienter (≥ 18 år) med NSCLC klassifisert postoperativt med stadium IB, II eller IIIa som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi. Fullstendig kirurgisk reseksjon av primær NSCLC var obligatorisk. Pasientene måtte ha bekreftet tilstedeværelse av EGFR-aktiverende mutasjon – Ex19del og/eller L858R – enten alene eller i kombinasjon med andre EGFR-mutasjoner (inkl. T790M). Pasientkarakteristika ved baseline er presentert i Tabell 5. Medianalder og gjennomsnittsalder i studien var henholdsvis 63,0 og 62,1 år (7). 36 % av pasientene var ikke-asiatiske, og 70 % av pasientene var kvinner. 60 % av pasientene har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i ADAURA. Kilde: (10).

Characteristic	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
Sex — %		
Male	32	28
Female	68	72
Age — yr		
Median	64	62
Range	30–86	31–82
Smoking		
History — %		
Yes	32	25
No	68	75
Status — %		
Former	31	24
Never	68	75
Current	1	1
Pack-yr — mo		
Median	22	18
Range	0–360	0–130
Race — %†		
Asian	64	64
Non-Asian	36	36
WHO performance status — %‡		
0	64	64
1	36	36
AJCC stage — %§		
IB	32	32
II	34	34
IIIA	35	34
Histologic type — %		
Adenocarcinoma	96	97
Acinar adenocarcinoma	25	24
Malignant papillary adenocarcinoma	13	13
Malignant adenocarcinoma	54	55
Bronchioloalveolar adenocarcinoma	3	4
Solid adenocarcinoma with mucus formation	1	1
Non-adenocarcinoma	4	3
Bronchial gland carcinoma (not otherwise specified)	<1	1
Malignant adenosquamous carcinoma	1	1
Other	2	1

Characteristic	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
Lung cancer resection type — %		
Lobectomy	97	94
Other	<4	6
Sleeve resection	<1	1
Bilobectomy	2	2
Pneumonectomy	1	3
Regional lymph nodes — %		
N0	41	42
N1	29	28
N2	31	30
EGFR mutation type at randomization — (%)¶		
Ex19del	55	55
L858R	45	45
p.Thr790Met	1	1
Adjuvant chemotherapy — (%)		
Yes	60	60
No	40	40

* Percentages may not total 100 because of rounding. EGFR denotes epidermal growth factor receptor, Ex19del exon 19 deletion, L858R exon 21 codon p.Leu858Arg, and p.Thr790Met EGFR T790M resistance mutation.

† Race was reported by the investigators.

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

§ Staging was determined according to the seventh edition of the *Cancer Staging Manual* of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).²²

¶ EGFR mutational status at randomization was centrally tested. Patients may have had more than one EGFR mutation.

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

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i ADAURA, med noen justeringer av enkelte variabler for å bedre representere norsk klinisk praksis. Variablene som brukes direkte i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 6 Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

	Inputvariabel	Kilde
Startalder	63 år	Medianalder i ADAURA
Andel menn	30 %	ADAURA
Kroppsoverflate (m ²)	1,75	Oppjustert fra gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,70 m ² i ADAURA basert på innspill fra norske kliniske eksperter
Kroppsvekt (kg)	70	Oppjustert fra gjennomsnittlig kroppsvekt på 66 kg i ADAURA basert på innspill fra norske kliniske eksperter

Startalder i modellen er knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.3). Startalder er i tillegg relevant

for beregning av APT, og beregning av bakgrunns mortalitet sammen med kjønnsfordeling. Kroppsoverflate og -vekt benyttes til å beregne legemiddelkostnader.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonene i de to armene i ADAURA er generelt godt balansert. Legemiddelverket aksepterer AstraZenecas justeringer av kohortens baseline karakteristika. Justering av kroppsoverflate og kroppsvekt betyr lite for resultatene.

Den største forskjellen mellom pasientene i ADAURA og pasienter i norsk klinisk praksis er etnisitet. Det ble trukket frem av klinikere at pasientpopulasjonen vil bestå av betydelig færre asiatiske pasienter sammenlignet med studiepopulasjonen i ADAURA, men at studien ellers er representativ for norske forhold. Legemiddelverket vurderer at dette ikke vil ha stor betydning for overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis. EMA vurderte at effektresultatene var konsistente for alle undergruppene som ble analysert (inkludert etnisitet, og adjuvant kjemoterapi; ja/nei) (7). Norske klinikere som Legemiddelverket har konsultert mener at begge gruppene (adjuvant kjemoterapi; ja/nei) vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib. Siden effekten ser ut til å være konsistent mellom de som har fått eller ikke har fått adjuvant kjemoterapi tidligere vil ikke fordelingen mellom pasienter som har fått eller ikke har fått adjuvant kjemoterapi før osimertinib påvirke overførbareheten av effektresultatene fra studien til norsk klinisk praksis.

Pasientene i ADAURA var noe yngre (medianalder 63,0 år og gjennomsnittsalder 62,1 år ved inklusjon) sammenlignet med hva som er forventet i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at forskjellen kan skyldes inklusjons/eksklusjonskriteriene i ADAURA, som blant annet selekterte og inkluderte pasienter med god funksjonsstatus. I tidligere metodevurderinger av EGFR-TKI-hemmere har gjennomsnittsalder på 65, 66 og 68 år ved første-, og andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk sykdom blitt lagt til grunn (11-13). Pasienter som behandles med kurativ intensjon og som er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib vil naturligvis være noe yngre enn pasienter med lokalavansert/metastatisk sykdom. Aldersjustering betyr lite for analysens resultater, og Legemiddelverket velger derfor å bruke en alder på 63 år i den helseøkonomiske modellen, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 63-67.

Legemiddelverket godtar pasientkarakteristika fra ADAURA som inputdata i den helseøkonomiske modellen, og anser denne som tilstrekkelig representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, men velger å beregne absolutt prognosetap (APT) for et intervall med alderen 63-67.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at osimertinib vil bli dosert som beskrevet i preparatomtalen (9), altså 80 mg daglig med doseavbrudd og/eller dosereduksjon til 40 mg dersom pasienten får bivirkninger som gjør dosereduksjon og/eller doseavbrudd nødvendig. Ifølge preparatomtalen skal pasientene få behandling frem til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet (9). Det finnes ingen studier på behandling i mer enn 3 år. Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at de i utgangspunktet vil følge opplegget fra studieprotokoll, altså maksimalt 3 år med behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i ADAURA fikk osimertinib administrert i henhold til godkjent preparatomtale (9). Pasientene fikk 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig inntil sykdomsresidiv, uakseptabel toksisitet eller i maks 3 år. Ved bivirkninger kunne dosen reduseres til 40 mg eller behandlingen kunne utsettes eller tilbakeholdes.

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

I den helseøkonomiske modellen har AstraZeneca lagt til grunn den anbefalte doseringen fra preparatomtalen og ADAURA (80 mg osimertinib én gang daglig), samt at behandlingsvarighet tilsvarer det som ble observert blant populasjonen i intervensjonsarmen i ADAURA. Behandlingsvarighet modelleres uavhengig av DFS. Framskrivning var ikke nødvendig så TTD- (tid til behandlingsseponering: TTD) studiedataene brukes direkte. I modellen er det lagt inn en behandlingsstopp etter 3 år i henhold til studieprotokoll. Relativ doseintensitet tilsvarer det som ble observert blant populasjonene i ADAURA og FLAURA, og er på 98,9 %.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er fornuftig å legge behandlingsvarighet og dosering fra studien til grunn i modellen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft og norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, følges pasientene etter adjuvant kjemoterapi eller kirurgi alene opp for å kunne oppdage tilbakefall, ny primær lungekreft eller eventuelle behandlingsrelaterte komplikasjoner.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Komparator i ADAURA var behandling som i intervensjonsarmen, men osimertinib var erstattet med placebo.

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

Komparator i den helseøkonomiske modellen er monitorering (i studien har de fått placebo). Dette betyr at det genereres ingen legemiddelkostnader knyttet til adjuvant behandling i komparatorarmen i modellen. Monitorering består av jevnlig kontroll hos lege og CT-undersøkelser. Disse kostnadene er like for begge behandlingsarmene (se kapittel 4.1.2 for mer informasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valg av komparator i innsendt analyse.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

3.4.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

ADAURA ble åpnet av en uavhengig datamonitoreringskomité to år før planlagt første datakutt (2022) fordi effekten var overbevisende med hensyn på DFS for de pasientene som mottok osimertinib. Studien er fortsatt pågående og både utprøvere og pasienter er fortsatt blindet med hensyn på behandling. Innsendt dokumentasjon kommer fra interimanalysen med datakutt 17. januar 2020, og det er det eneste datakuttet som er tilgjengelig per i dag. Median oppfølgingstid for DFS var 22,1 måneder for osimertinib og 16,6 måneder for placebo i populasjonen med stadium IB – IIIA sykdom.

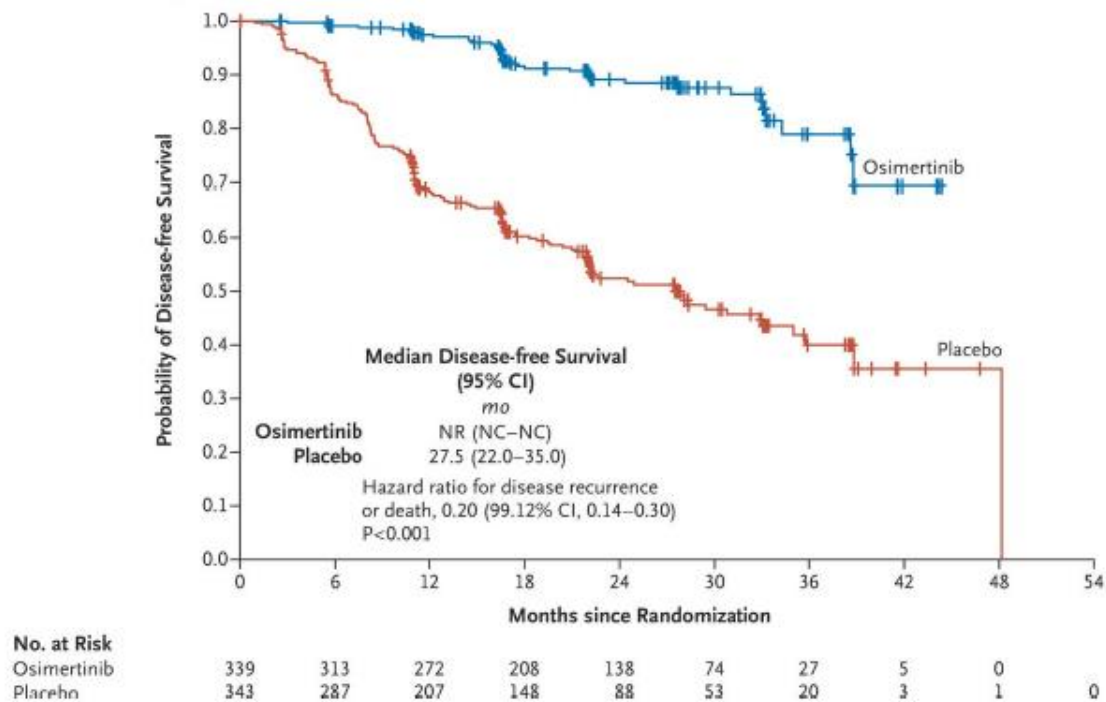
AstraZeneca forventer nye datakutt med oppdaterte effektdata (DFS og OS) i Q2 2022 og i 2023, og forventer at OS-data fortsatt vil være svært umodne ved det nye datakuttet.

Sykdomsfri overlevelse (DFS)

Resultatene for interimanalysen av DFS er presentert i Tabell 7. ADAURA demonstrerte en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsresidiv eller død for pasienter behandlet med osimertinib, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo, hos populasjonen med stadium IB – IIIA sykdom (hasard ratio (HR) = 0,20, 99.12 % konfidensintervall (KI): 0,14 – 0,30, $p < 0,001$). Kaplan-Meier (KM) kurver for populasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen (stadium IB – IIIA) er vist i Figur 3.

Tabell 7 Oppsummering av effektdata for DFS fra ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (9).

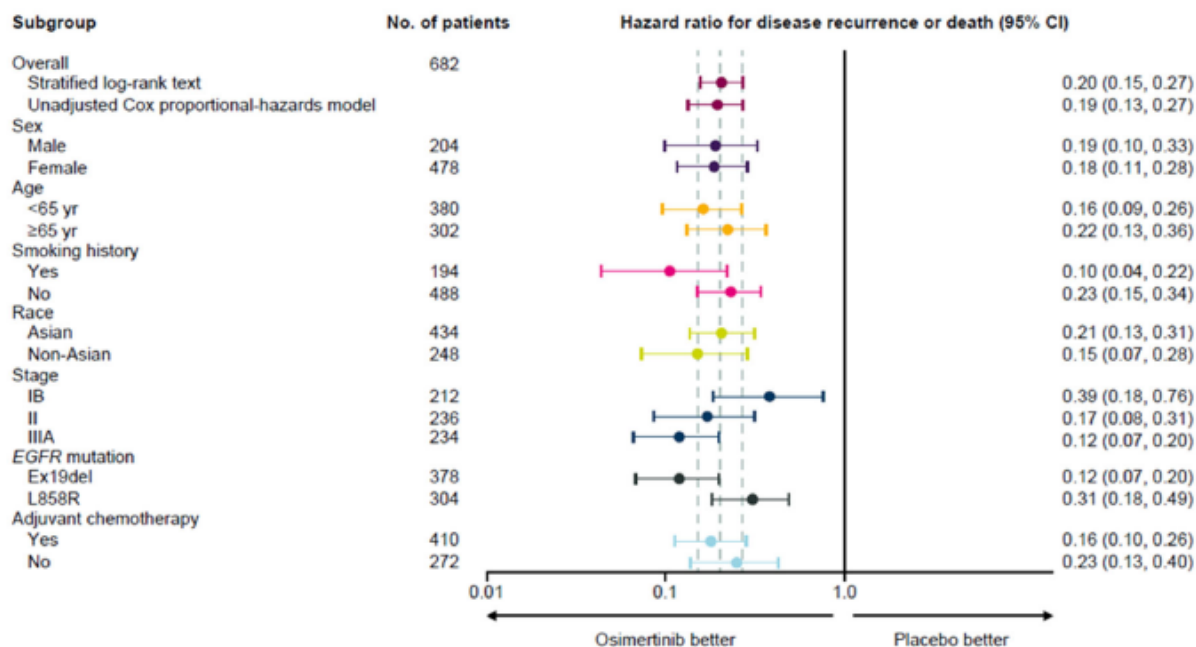
Effektparameter	Populasjon med stadium IB-IIIa	
	TAGRISSE (N = 339)	Placebo (N = 343)
Sykdomsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)	37 (11)	159 (46)
Sykdomsresidiv (%)	37 (11)	157 (46)
Dødsfall (%)	0	2 (0.6)
Median, måneder (95 % KI)	NC (NC, NC)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (99,06 % KI); p-verdi	0,20 (0,14, 0,30); < 0,0001 ^b	
DFS-rate ved 12 måneder (%) (95 % KI)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
DFS-rate ved 24 måneder (%) (95 % KI)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
DFS-rate ved 36 måneder (%) (95 % KI) ^{c, d}	79 (69, 86)	40 (32, 48)

B Patients with Stage IB to IIIA Disease

CI, confidence interval; NC, could not be calculate; NR, not reached, No, numbers.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for DFS i stadium IB – IIIA fra ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (10).

Forlengelsen i DFS med osimertinib sammenliknet med placebo var konsistent i alle forhåndsdefinerte undergrupper som ble analysert, inkludert etnisitet, alder, kjønn og EGFR-mutasjonstype (Ex19Del eller L858R), som vist i balansediagrammet under.



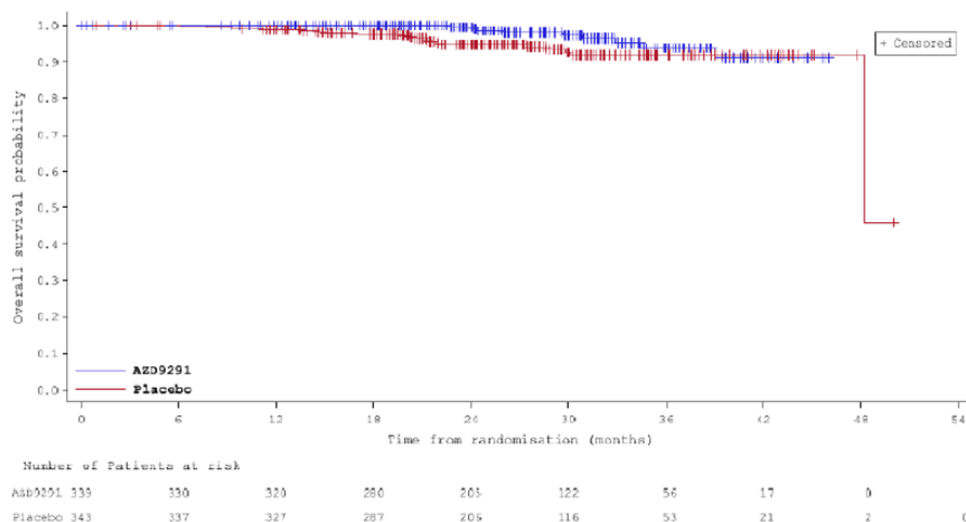
CI, confidence interval; No, number; EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor; Ex19del, deletion of exon 19; L858R, exon 21 codon 858

Figur 4 Balansediagram med effekt på DFS i prespesifiserte subgrupper fra ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (10).

Totaloverlevelse (OS)

Fram til datakuttet 17. januar 2020 ble det observert 29 dødsfall i populasjonen med stadium II – IIIA (osimertinib: 9 dødsfall, og placebo: 20 dødsfall). Median oppfølgingstid for OS var 26,1 måneder og 24,6 måneder for henholdsvis osimertinib og placebo. Basert på KM-estimatene var 100 % i live ved 24 måneder og 91,7 % i live ved 36 måneder i osimertinib-armen, sammenliknet med henholdsvis 92,6 % og 89 % i placebo-armen. Dataene er svært umodne og neste analyse av OS vil skje når det er registrert 94 dødsfall.

Figuren under viser KM-kurver for OS for stadium IB – IIIA pasienter.



Figur 5 Kaplan-Meier-kurver for OS i stadium IB – IIIA fra ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (7).

Hos pasientene i ADAURA med stadium IB – IIIA sykdom, oppsto det tilbakefall eller død hos 10,9 % og 46,4 % i henholdsvis osimertinib- og placebo-armene. Vanligste lokasjon for tilbakefall var lokoregionalt (6,8 %) i osimertinib-armen, mens fjernmetastaser var vanligst i placebo-armen (22,7 %). Tabellen under viser oversikt over tilbakefall i stadium IB – IIIA populasjonen.

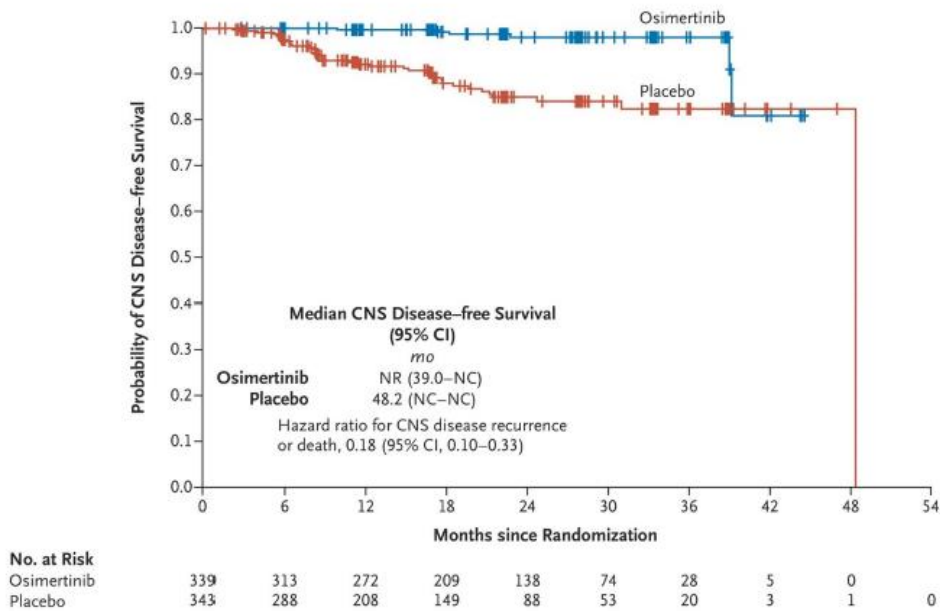
Tabell 8 Oversikt over type tilbakefall i ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Osimertinib	Placebo
Overall population (stage IB–IIIa patients)	N=339	N=343
Total disease recurrence or death	37 (10.9)	159 (46.4)
Disease recurrence	37 (10.9)	157 (45.8)
Local/regional only	23 (6.8)	61 (17.8)
Distant only	10 (2.9)	78 (22.7)
Local/regional and distant	4 (1.2)	18 (5.2)
Death ^a	0	2 (0.6)

a: død før registrert sykdomsprogresjon.

Sentralnervesystem (CNS) sykdomsfri overlevelse (CNS-DFS)

Osimertinib gav færre CNS-relaterte tilbakefall enn placebo, henholdsvis hos 1 % og 10 % av pasientene med HR 0,18 (95 % KI 0,10 – 0,33) for totalpopulasjonen (stadium IB-IIIa). Median ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene. Figuren under viser KM-kurver for CNS-DFS.

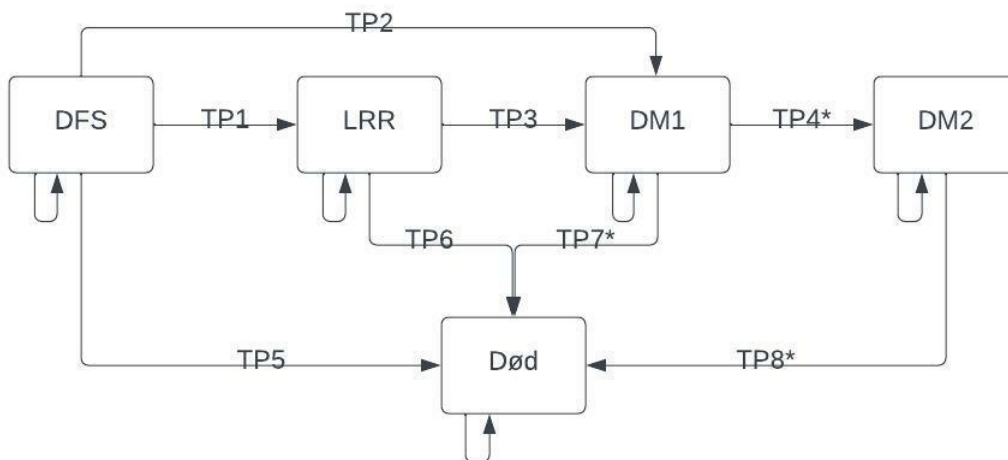


CI, confidence interval; NC, could not be calculate; NR, not reached, No, numbers.

Figur 6 Kaplan-Meier-kurver for CNS-DFS i stadium IB – IIIA fra ADAURA ved datakutt 17. januar 2020. Kilde: (10).

3.4.1.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Inputdataene i modellens base case (firmaets) er hentet fra ADAURA, FLAURA, databasen CancerLinQ, vitenskapelig litteratur og innspill fra kliniske eksperter. Den helseøkonomiske modellen har flere helsestadier med følgende overganger (TP):



Figur 7 Modellstruktur med overganger (TP). *Alle TP (bortsett fra nr. 4, 7 og 8) består av 2 overganger: én for osimertinib og én for monitorering (komparator). TP4, TP7 og TP8 består av 3 forskjellige overganger, nemlig: osimertinib re-behandling, osimertinib uten re-behandling og monitorering (komparator).

- TP1: sykdomsfri (DFS) til lokoregionalt tilbakefall (LRR), basert på forløpsdata fra ADAURA for osimertinib og placebo.
- TP2: DFS til første fjernmetastase (DM1), basert på forløpsdata fra ADAURA for osimertinib og placebo.
- TP3: LRR til DM1, basert på registerdata fra den amerikanske databasen CancerLinQ 2020 for pasienter med EGFR positiv mutasjon i stadium IB – IIIA NSCLC.
- TP4: DM1 til andre fjernmetastase (DM2), basert på forløpsdata fra FLAURA (14).
- TP5: DFS til død, basert på dødelighetsdata i den generelle befolkningen i 2020 (15).
- TP6: LRR til død, basert på dødelighet i den generelle befolkningen i 2020.
- TP7: DM1 til død, basert på forløpsdata fra FLAURA og dødelighet i den generelle befolkningen i 2020.
- TP8: DM2 til død, basert på forløpsdata fra FLAURA.

Modellen inkluderer nitten overgangssannsynligheter: åtte for hver behandlingsgruppe (TP1 til TP8) og tre ytterligere for pasienter som får re-behandling med osimertinib i metastatisk setting (TP4, TP7 og TP8). I modellen er det mulig å velge hvor lenge behandlingseffekten av osimertinib varer. Modellen inkluderer også (firmaets) antagelse om kurasjon:

- Tidspunkt for antatt kurasjon er 5 år etter start med adjuvant behandling (dvs. det antas at pasienter som fortsatt er i DFS 5 år etter start av adjuvant behandling er kurert), basert på innspill fra en norsk klinisk ekspert AstraZeneca konsulterte.
- Kurasjonsandel for disse pasientene som fortsatt er i DFS 5 år etter start av adjuvant behandling er 100 %, basert på innspill fra en norsk klinisk ekspert AstraZeneca konsulterte.

I de følgende avsnittene beskrives hvilke effektdatainput som brukes av AstraZeneca i modellen, samt hvordan og med hvilke antagelser de er anvendt. Forløpsdata for ITT-populasjonen ble ekstrapolert med parametriske forløpsdatakurver over modellens tidshorison. Opprinnelig innsendt dokumentasjon manglet en del informasjon som Legemiddelverket etterspurte. Legemiddelverket etterspurte også flere tilpasninger og forenklinger av modellen. AstraZeneca leverte dette i etterkant, med unntak av modellforenkling. Det følger en vurdering etter hvert avsnitt med en samlet oppsummering til slutt.

3.4.1.2.1 Sykdomsfri overlevelse (DFS)- tid til lokoregionalt tilbakefall (LRR) og første fjernmetastase (DM1)

KM-data for DFS fra ADAURA ble brukt i modellering av overgang fra DFS til LRR (TP1). Dataene ble undersøkt med hensyn på om antagelsen om proporsjonal hasard (PH) var oppfylt basert på både logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residuaer. Individuell tilpasning til de parametriske kurvene ble valgt fordi det var usikkert om antagelsen om PH var oppfylt. Ettersendte Quantile-Quantile (QQ)-plott viste at accelerated failure time modell (AFT) heller ikke var oppfylt. Ettersendte glatta hasardsplott er vist i Figur 19 i Appendiks 1: Kurver og plott framskrevne data, og AstraZeneca mente at lognormal kurven passet best med observert hasard plott for både osimertinib og placebo.

Statistisk tilpasning ble vurdert utfra AIC- og BIC-verdier for de ulike kurvene og visuell tilpasning utfra plott av KM-data i samme figur som de parametriske kurvene. Eksponentiell, Weibull, Gompertz og loglogistisk kurve ble ikke vurdert plausible med hensyn på langtidsestimater av britiske klinikere fordi det er en forventning om mulig kurasjon i både osimertinib- og placebo-armene. Lognormal kurve ble valgt av

AstraZeneca som base case for DFS da denne ble vurdert best utfra visuell vurdering med KM-data og også basert på lavest AIC og BIC, vist i tabellen under.

Tabell 9 AIC og BIC for osimertinib og placebo for DFS til LRR. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Model	AZD9291		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Lognormal	309.89	317.54	678.46	686.13
Generalized Gamma	311.86	323.33	679.09	690.60
Loglogistic	310.55	318.20	681.99	689.67
Weibull	310.66	318.32	683.06	690.73
Exponential	314.32	318.15	685.82	689.66
Gompertz	312.82	320.47	686.36	694.03

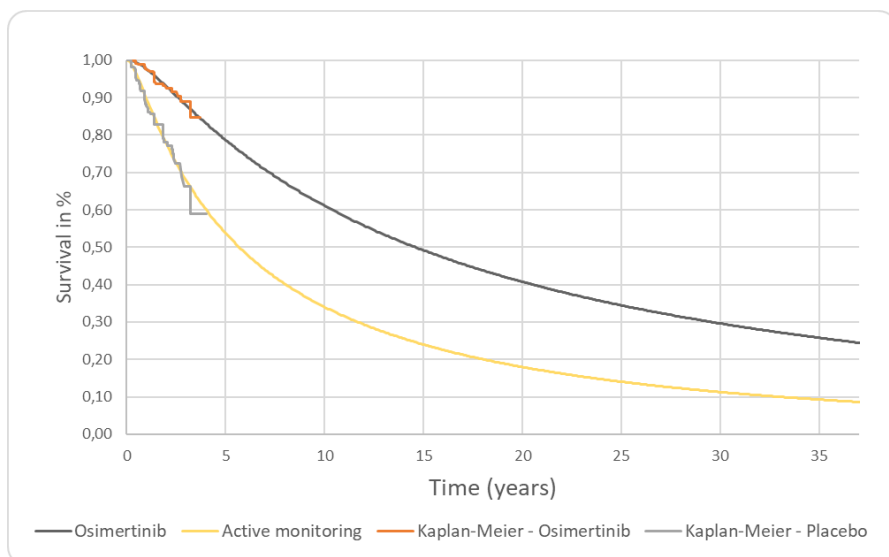
KM-data for tid fra DFS til fjernmetastase fra ADAURA ble brukt i modellering av overgang fra DFS til DM1 (TP2). Dataene ble undersøkt med hensyn på om antagelsen om PH var oppfylt basert på både logkumulativ hasardsplott og plott med test av Schoenfeld-residualer. Individuell tilpasning til de parametriske kurvene ble valgt fordi antagelsen om PH ikke var oppfylt. Ettersendte QQ-plott viste at AFT heller ikke var oppfylt. Hasardsplott er vist i Figur 21 i Appendiks 1: Kurver og plott framskrevne data, og AstraZeneca mente generalisert gamma passet best med formen på hasarden fra studien. Statistisk tilpasning ble vurdert utfra AIC og BIC verdier for de ulike kurvene og visuell tilpasning utfra plott av KM-data i samme figur som de parametriske kurvene.

Tabell 10 AIC og BIC for osimertinib og placebo for DFS til DM1. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

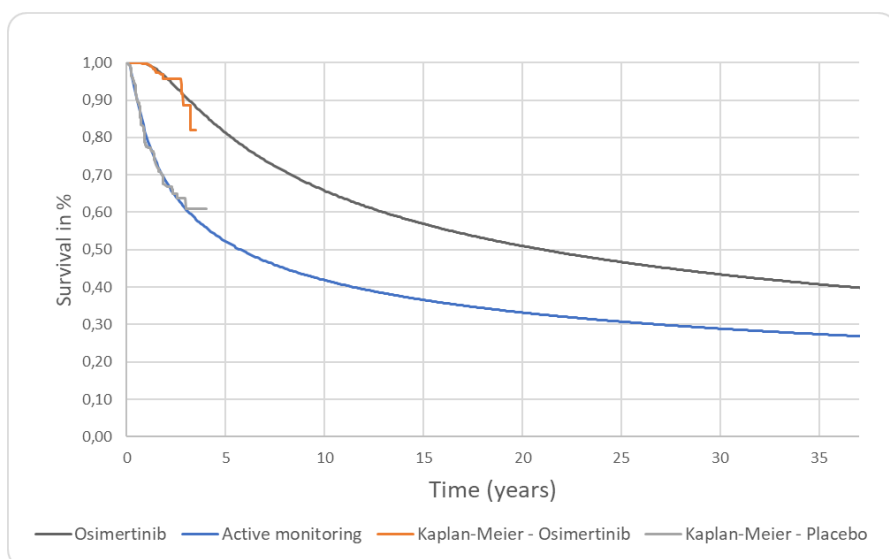
Model	AZD9291		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Generalized Gamma	195.16	206.64	974.42	985.93
Lognormal	193.49	201.14	979.52	987.20
Loglogistic	194.17	201.82	987.45	995.12
Gompertz	196.52	204.18	990.13	997.81
Exponential	206.01	209.84	991.11	994.95
Weibull	194.19	201.84	992.91	1000.58

Ekspontiell, Weibull, Gompertz og loglogistisk kurve ble ikke vurdert plausible med hensyn på langtidsestimater av britiske klinikere fordi det er en forventning om mulig kurasjon i både osimertinib- og placebo-armene. Generalisert gammakurve ble valgt som base case på grunn av realistisk klinisk plausibilitet og statistisk tilpasning i placebo-armen. I osimertinib-armen var det andre kurver som var bedre statistisk tilpasset, men disse gav ikke plausible langtidsestimater fordi de medførte en kryssing med placebokurven. Generalisert gamma ble derfor valgt også for osimertinib.

Figurene under viser framskrivning av tid til lokoregionalt tilbakefall og tid til fjernmetastase med AstraZenecas valg. Samtlige kurveframskrivninger er vist i Appendiks 1: Kurver og plott framskrevne data.



Figur 8 Kaplan-Meier data for tid til lokoregionalt tilbakefall i ADAURA framskrevet med lornormal kurve. Kilde: (innsendt dokumentasjon).



Figur 9 Kaplan-Meier data for tid til første fjernmetastase i ADAURA framskrevet med generalisert gamma. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

I modellen er det mulig å velge hvor lenge behandlingseffekten av osimertinib varer. Alternativene er «effekten varer over tid» og «effekten avtar over tid». Ved sistnevnte må en velge tidspunkt (i måneder) for når effekten begynner å avta og tidspunkt for når behandlingseffekten er null. Når behandlingseffekten av osimertinib er satt til null gjelder de samme overgangssannsynlighetene (hasarder) for intervensjonsarmen som for komparatorarmen i helsestadiet DFS. AstraZeneca antar i sin base caseanalyse at behandlingseffekten av adjuvant osimertinib ikke avtar med tiden (dvs. de antar ingen «treatment waning») i helsestadiet DFS til tross for at behandlingen er avsluttet.

Legemiddelverkets vurdering

Studiedataene fra ADAURA viser en tydelig forlenget DFS ved adjuvant behandling med osimertinib sammenliknet med placebo. I tillegg viser studiedataene at adjuvant behandling med osimertinib gav færre tilbakefall i form av fjernmetastaser enn placebo og at majoriteten av tilbakefall var lokoregionalt. For placebo var de fleste tilbakefallene i form av fjernmetastaser, se Tabell 11.

Tabell 11 Sykdomskarakteristika ved tilbakefall. Kilde: (7).

Disease characteristic	Number (%) of patients		
	AZD9291 (N=339)	Placebo (N=343)	Total (N=682)
Tumour recurrence location			
Adrenal	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Bone	5 (1.5)	28 (8.2)	33 (4.8)
Central nervous system	5 (1.5)	34 (9.9)	39 (5.7)
Head and neck	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (0.7)
Liver	3 (0.9)	8 (2.3)	11 (1.6)
Lung	19 (5.6)	61 (17.8)	80 (11.7)
Peritoneum	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Pleura	0	12 (3.5)	12 (1.8)
Renal	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Pancreas	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Lymph nodes	10 (2.9)	48 (14.0)	58 (8.5)
Pleural effusion	0	6 (1.7)	6 (0.9)
Other	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Legemiddelverket vurderer at modelleringen av overgangen fra DFS til LRR og fra DFS til DM1 fanger opp det disse studiedataene viser.

TP1: DFS → LRR: Glatta hasard for osimertinib-armen øker svakt over tid med en markant økning fra om lag 22 måneder. Denne økningen er usikker på grunn av at det er færre pasienter igjen utover i oppfølgingstiden. Hasarden for placeboarmen øker svakt til om lag 10 måneder for så å være omtrent konstant. Basert på hasardsplott, AIC/BIC og visuell tilpasning til KM-kurvene synes flere parametriske kurver være egnet. De gir imidlertid ulik langtidspredikert DFS. Studiedata kan tyde på en relativt stor inkrementell gevinst i DFS, men det er vanskelig å anslå om lognormal kurve reflekterer det man vil observere i klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at det kan være rimelig å framskrive overgangen fra DFS til LRR med lognormal kurve slik AstraZeneca har valgt da studiedataene fra ADAURA støtter dette valget.

TP2: DFS → DM1: Basert på de framskrevne parametriske kurvene AstraZeneca har sendt inn, er det bare generalisert gamma som kan være anvendelig fordi alle de andre (unntatt eksponentiell) gir kryssing av kurvene og dermed lite plausible estimater. Den eksponentielle kurven gir ikke kryssing, men er svært dårlig tilpasset KM-dataene fra ADAURA som vist i Figur 22 i Appendiks 1: Kurver og plott framskrevne data. Uglatta hasard fra studien viser stor variasjon spesielt for placebo, men også for osimertinib utover i oppfølgingstiden. Dataene er svært umodne og det er få pasienter igjen utover i oppfølgingstiden. Legemiddelverket vurderer at glatta hasard derfor muligens er lite egnet til vurdering av hasardform i dette tilfellet og vurderer at framskrivning med generalisert gamma kan være rimelig. Denne framskrivningen gir den fordel som studiedataene viser med hensyn på typer tilbakefall.

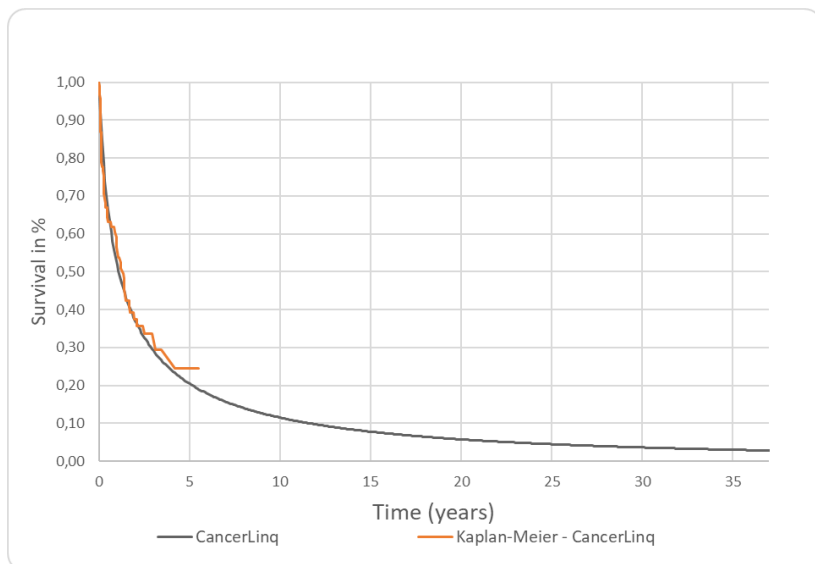
Vedvarende effekt

I en tidligere metodevurdering av osimertinib (ID2018_057), fikk Legemiddelverket innspill fra klinikere på at det er sannsynlig at effekten av osimertinib forsvinner når den EGFR-hemmende mekanismen opphører (12). Selv om preparatet binder seg irreversibelt til reseptoren, så er omsetningen av EGFR-proteinet så rask at effekten er borte når medikamentet er ute av kroppen ($t_{1/2} = 44$ timer). Ved behandling med immunterapi er det annerledes, der skjer en endring i immunsystemet som vedvarer etter at behandlingen opphører. Basert på dette vurderer Legemiddelverket at det er rimelig å anta at effekten av osimertinib avtar ved seponering også her i denne metodevurderingen. Legemiddelverket endrer derfor modellen fra å ikke anta «treatment waning» til å anta at den inntreffer ved 36 måneder som er maksimal behandlingstid for osimertinib i adjuvant setting. Dette innebærer at hasarden for overgang fra DFS til lokoregionalt tilbakefall, første fjernmetastase eller død fra det tidspunktet blir lik for osimertinib og monitorering.

3.4.1.2.2 Lokoregionalt tilbakefall (LRR) til første fjernmetastase (DM1)

Det var for få pasienter i ADAURA som hadde fått tilbakefall ved analysetidspunktet til å informere overgangen fra LRR til DM1 (TP3). Derfor er disse dataene hentet fra den amerikanske databasen CancerLinQ for begge behandlingsarmene. Databasen er basert på elektroniske helsedata fra 1,4 millioner kreftpasienter. Det ble hentet ut data for pasienter i stadium IB – IIIA med EGFR-mutert NSCLC som hadde hatt lokoregionalt tilbakefall, totalt 97 pasienter. En retrospektiv analyse av data fra 1. januar 2014 til 31. desember 2018 ble brukt. For hver pasient ble tid til fjernmetastase bestemt ved tiden til en fjernmetastase ble registrert eller dato for første systemiske behandling (etter adjuvant). Overgangen fra lokoregionalt tilbakefall til fjernmetastase ble vurdert som lik for osimertinib og placebo. AstraZeneca konsulterte britiske kliniske eksperter som vurderte populasjonen fra registeret som sammenlignbar med ADAURA-populasjonen.

KM-data fra registerpopulasjonen ble så brukt for begge behandlingsarmene og parametrisert for framskrivning i modellen. Weibull, eksponentiell, Gompertz og generalisert gamma kurvene ble ekskludert basert på svak tilpasning med KM-kurven fra registeret og urealistiske anslag på langtidsforløpet. Lognormal ble valgt ut fra AIC og BIC samt rimelig langtidsprediksjon, som vist i figuren under.



Figur 10 Kaplan-Meier data for tid til fjernmetastaser i CancerLinQ framskrevet med lognormal kurve. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Det er en svakhet at det ikke er brukt data fra ADAURA til å modellere overgangen fra LRR til DM1. Data fra CancerLinQ-registeret er ikke nødvendigvis representativt for norsk klinisk praksis på grunn av at det er et selektert materiale av forsikringsdata fra USA. AstraZeneca har ekstrahert data fra pasienter i registeret for å matche med populasjonen i ADAURA og norsk klinisk praksis for å estimere tiden fra en fjernmetastase ble registrert eller dato for første systemiske behandling som et surrogat for overgangen fra LRR til DM1. Pasientene i CancerLinQ kohorten er noe eldre enn ADAURA, og det er vesentlig lavere andel asiater. Forbehandling i registeret er ikke som i ADAURA, men Legemiddelverket vurderer at dette kanskje ikke har meget stor betydning. Det er trolig at risiko for å få fjernmetastase etter et lokoregionalt tilbakefall kanskje ikke er veldig avhengig av hvilken adjuvant behandling som ble gitt. Dette er imidlertid en antagelse det ikke er mulig å validere da slike data ikke er tilgjengelig fra ADAURA og introduserer usikkerhet i modellestimatene. Det er også modellert likt i begge armer noe som gjør at disse registerdataene har mindre innvirkning på modellresultatet. Legemiddelverket godtar bruk av denne kohorten fra CancerLinQ for modellering av overgang fra LRR til DM1.

Det er mulig å endre kurveframskrivning, men endring av kurve har svært liten innvirkning på modellresultatet fordi det er modellert likt i begge armer og med kun én framskrivningskurve. Legemiddelverket beholder lognormal framskrivning.

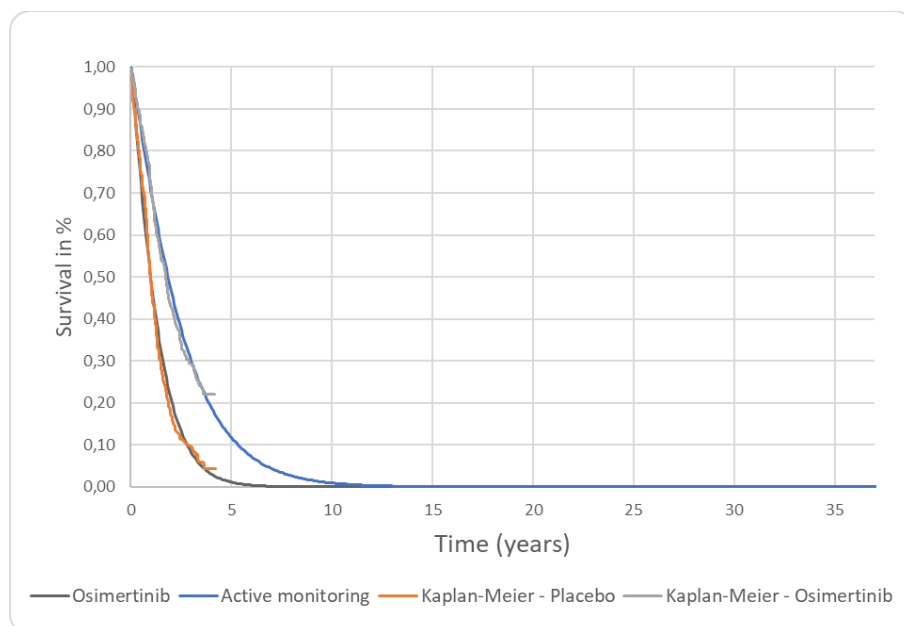
3.4.1.2.3 Førstelinje fjernmetastase (DM1) til andrelinje fjernmetastase (DM2)

Data fra FLAURA-studien ble anvendt for modellering av overgang mellom helsestadiene fjernmetastaser. FLAURA-studien inkluderte en populasjon med EGFR mutert avansert eller metastatisk NSCLC behandlet i førstelinje med osimertinib versus gefitinib eller erlotinib. Britiske klinikere som AstraZeneca konsulterte vurderte at dataene fra FLAURA var klinisk relevante for å modellere risiko for fjernmetastaser i denne modellen.

I modellen er overgangen fra første til andre fjernmetastase (TP4) informert av KM-data for tid til behandlingsavslutning (TTD) fra FLAURA (ikke PFS) fordi PFS data ikke ble hentet ved seneste datakutt (juni 2019) og TTD-dataene er mer modne. TP4 inneholder tre mulige overganger hvor ulike behandlinger er mulig (se detaljer rundt behandling i kapittel 4.1.3):

- Osimertinib re-behandling (FLAURA osimertinib-arm)
- Osimertinib uten re-behandling (FLAURA komparatorarm (TKI))
- Monitorering (komparator) (FLAURA osimertinib-arm)

Antagelsen om PH virket å være oppfylt basert på TTD-kurvene fra FLAURA, men AstraZeneca valgte likevel individuell tilpasning av kurvene for konsistens med modellering av sykdomsfritt stadium. Basert på klinisk plausibilitet og statistisk tilpasning, ble Weibull valgt for framskrivning av begge behandlingsarmene. Figuren under viser framskrivningen av TTD fra FLAURA som estimat på overgang fra første til andre fjernmetastase i modellen der KM-data for osimertinib predikerer forløpet for placeboarmen i modellen og KM-data for placebo predikerer forløpet for pasienter i osimertinib-armen. Alle kurveframskrivninger er vist i Appendiks 1: Kurver og plott framskrevne data.



Figur 11 Kaplan-Meier data for TTD fra FLAURA framskrevet med Weibull kurve. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en fordel at de dataene som informerer denne overgangen er fra den kliniske studien FLAURA, men at disse pasientenes forløp heller ikke nødvendigvis er representativt som surrogat for ADAURA. Pasientene i FLAURA hadde samme medianalder som ADAURA noe Legemiddelverket vurderer gir lav overførbarhet til klinisk praksis da en pasient i metastatisk stadium ville være eldre enn pasienten var i adjuvant setting. Resultatene fra FLAURA kan derfor være for optimistiske. FLAURA-pasientene hadde ikke fått samme adjuvant behandling som pasientene i ADAURA. Hvorvidt

adjuvant behandling med osimertinib vi ha innvirkning på sannsynlighet for å få en andre fjernmetastase kan ikke vurderes. Legemiddelverket vurderer at det kan være sannsynlig at risiko for andre fjernmetastase er lik uavhengig av hva som ble gitt som adjuvant behandling. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med gav innspill på at prognosen i fjernmetastatisk stadium uansett er dårlig. Legemiddelverket etterspurte en forenkling av modellen ved å fjerne DM2 og ha kun ett fjernmetastatisk stadium, men AstraZeneca kunne ikke levere en slik forenkling. Fordi det ikke er noen data som viser meroverlevelse ved å gi osimertinib adjuvant vet man ikke om pasientene lever lengre dersom de mottar adjuvant behandling med osimertinib. Legemiddelverket mener denne overgangen også kunne vært basert på én kurve for begge armer. Legemiddelverket vurderer at de glatta hasardsplottene, AIC/BIC og visuell vurdering av tilpasning til KM dataene fra FLAURA tilfører lite informasjon som støtte for å velge framskrivning av kurve i overgangen DM1 til DM2 fordi selv om en kurve ville passe med FLAURA data vet vi ikke om det er overførbart til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har beholdt Weibull for framskrivning her, men presiserer at klinisk plausibilitet ikke er mulig å validere på en god måte. Dette fordi at selv om Weibull synes å passe godt til TTD-kurvene fra FLAURA, er det usikkert hvorvidt ADAURA-pasientene ville fulgt samme forløp. At KM-kurvene fra FLAURA er reversert i modellen kan være en lite rimelig framskrivning fordi i klinisk praksis vil osimertinib-pasientene motta atezolizumab kombinasjon (med mindre re-behandling med osimertinib er aktuell) mens i FLAURA fikk de TKI og effekten er dermed nødvendigvis ikke overførbart.

3.4.1.2.4 Overlevelse

Overlevelse er modellert i flere overganger:

TP5: DFS → Død: I ADAURA var det kun to dødsfall i placebo-armen og ingen i osimertinib-armen ved datakutt i januar 2020 (her mener vi de pasientene som gikk rett fra DFS til død uten å ha påvist tilbakefall). Modellering av overgang fra DFS til død (TP5) kunne derfor ikke parametriseres basert på OS-data fra ADAURA. Det ble derfor antatt at pasienter som er i stadiet sykdomsfri hadde samme dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen og denne overgangen ble modellert ved bruk av bakgrunnsdødelighet i aldersjusterte norske data for 2020 (15).

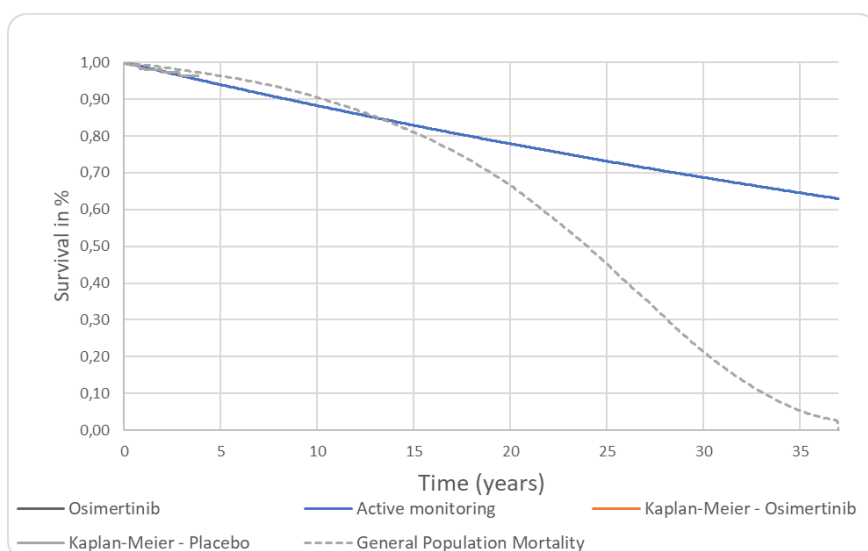
TP6: LRR → Død: Modellering av overgang fra LRR til DM1 var basert på CancerLinQ (se avsnitt tidligere). Det var bare registrert to dødsfall i CancerLinQ, og disse dataene kunne derfor ikke benyttes til å modellere overgangen fra LRR til død (TP6). Det ble dermed antatt samme dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen, og denne overgangen ble modellert ved bruk av bakgrunnsdødelighet i aldersjusterte norske data fra 2020 (15).

Pasienter med lokoregionalt tilbakefall har høyere risiko for død enn pasienter i sykdomsfritt stadium fordi sannsynligheten for fjernmetastaser med påfølgende død er høyere. Som scenarioanalyse ble derfor overgang til stadiet død modellert (av AstraZeneca) ved å multiplisere befolkningsdødeligheten med 2 slik at risiko for død var dobbelt så stor som i den generelle befolkningen.

TP7: DM1 → Død: Modellering av DM1 til død (TP7) ble basert på forløpsdata fra FLAURA og dødelighet i den generelle befolkningen i 2020 (15). AstraZeneca anvendte her forløpsdata for de pasientene i FLAURA som døde uten å ha fått tilbakefall. Det er her tre mulige overganger:

- Osimertinib re-behandling (sammenslåtte data for begge armene fra FLAURA)
- Osimertinib uten re-behandling (sammenslåtte data for begge armene fra FLAURA)
- Monitorering (komparator) (sammenslåtte data for begge armene fra FLAURA)

Sammenslåtte tid til død-kurver for behandlingsarmene i FLAURA fra datakutt i juni 2019 ble brukt fordi det var få hendelser. Flere av de undersøkte parametriske kurvene passet godt med KM-kurven fra FLAURA, men på grunn av svært få hendelser og umodne data gav disse høyere overlevelse enn den generelle befolkningen ved om lag 5 til 12 måneder avhengig av parametriske kurve. Eksponentiell viste den beste statistiske tilpasningen til KM-dataene. AstraZeneca valgte å framskrive med eksponentiell kurve fram til den eksponentielle krysser kurven for bakgrunnsdødeligheten for deretter å følge den aldersjusterte generelle dødeligheten i befolkningen (15). Figuren under viser ekstrapoleringen.

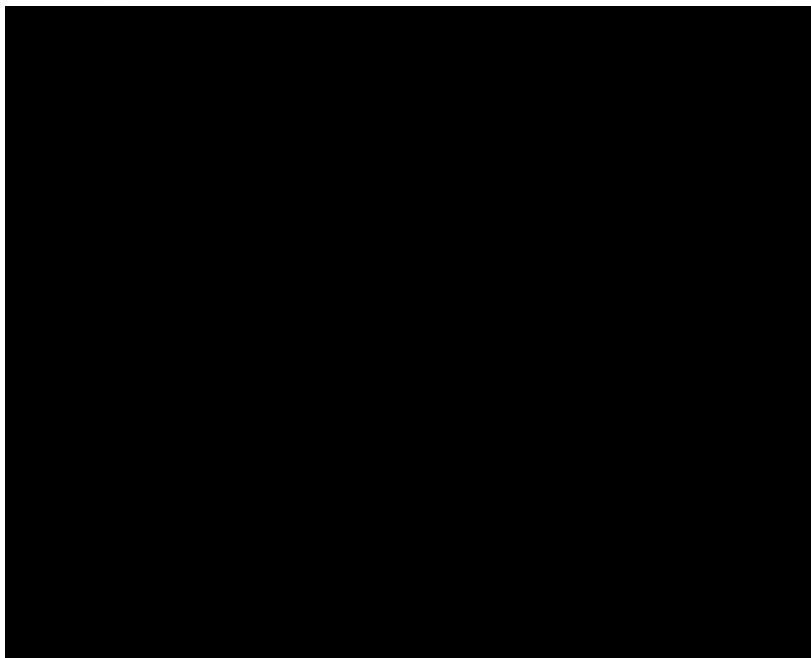


Figur 12 Framskrivning av tid til død fra FLAURA for modellering av tid fra første fjernmetastase til død. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

TP8: DM2 → Død: Dataene som informerer overgangen fra DM2 til død (TP8), er basert på KM-data for tid fra behandlingsavslutning til død fra FLAURA. Denne osimertinib-armen fra FLAURA informerer forløp og behandling for de pasientene som fikk placebo adjuvant. Komparatorarmen fra FLAURA informerer forløp og behandling for de pasientene som fikk osimertinib adjuvant. Det er også her tre mulige overganger:

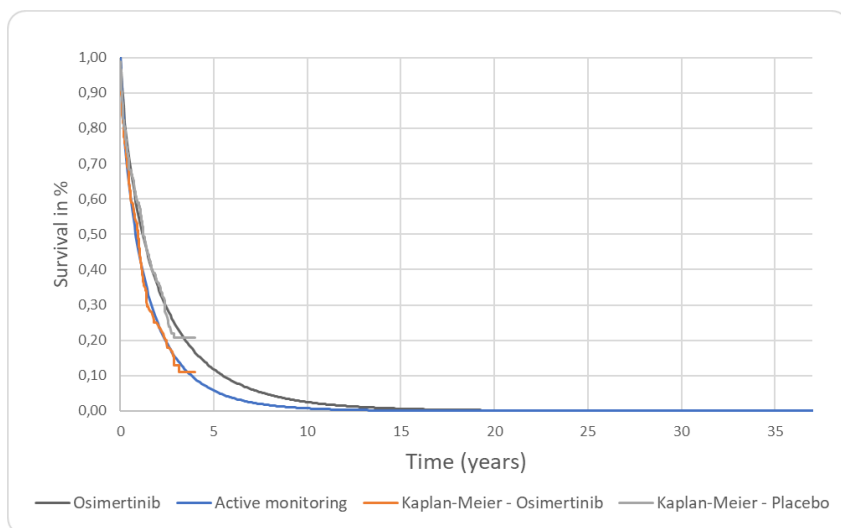
- Osimertinib re-behandling (FLAURA osimertinib-arm)
- Osimertinib uten re-behandling (FLAURA TKI-arm)
- Monitorering (komparator) (FLAURA osimertinib-arm)

KM-kurvene for tid fra seponering til død i FLAURA er vist under.



Figur 13 Kaplan-Meier-kurver for tid fra seponering til død i FLAURA. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Det ble vurdert at antagelsen PH var oppfylt for KM-data tid fra seponering til død, men AstraZeneca valgte likevel individuell tilpasning for konsistens med de andre framskrivningene i modellen. Både visuell vurdering, klinisk plausibilitet og statistisk tilpasning ble lagt til grunn for kurvevalg. Dataene var relativt modne, og Weibull ble valgt som den best tilpassede kurven som vist i figuren under.



Figur 14 Framskrivning av tid fra seponering til død i FLAURA for modellering av tid fra andre fjernmetastase til død. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Gjennom studien ADAURA er det vist en tydelig DFS gevinst og færre fjernmetastatiske tilbakefall ved adjuvant behandling med osimertinib i denne pasientpopulasjonen. Det mangler data som støtter opp om at dette kan overføres til en OS gevinst for pasientene, og OS-data fra ADAURA er ikke anvendt i modellen. Legemiddelverket har likevel valgt å gå videre med modellen fordi DFS-gevinsten er så tydelig. Legemiddelverket mener modelleringen av overlevelse er unødvendig komplisert. Modellen er i stor grad basert på andre data enn ADAURA og med antagelser som er vanskelige å validere. Legemiddelverket ba om forenkling av modellen ved å fjerne DM2 stadiet, men AstraZeneca mente dette ikke var mulig av arbeidsmessige og økonomiske grunner.

TP5: DFS → Død:

AstraZeneca antok at overlevelsen i DFS helsetilstand fulgte normalbefolkningen. Klinikere Legemiddelverket ha vært i kontakt med gav innspill på at risiko for død i sykdomsfri tilstand er noe høyere enn i den generelle befolkningen, dvs. pasientene har ikke tilnærmet lik risiko for død som den generelle befolkningen. Dette er også i tråd med handlingsprogrammet (1). Legemiddelverket etterspurte mulighet for å justere overlevelse i dette stadiet slik at den kan settes noe lavere enn den generelle befolkningen. AstraZeneca leverte en oppdatert modell med «standardisert mortalitetsrate (SMR)» multiplikasjonsfaktor («multiplier») sammen med noen danske registerdata som AstraZeneca mener støtter en overdødelighet på 1,03 i forhold til den generelle befolkningen, dvs. 3 % høyere. Legemiddelverket velger å modellere dødelighet fra sykdomsfri ved å multiplisere med 1,10 som tilsvarer 10 % høyere dødelighet enn den generelle befolkningen, basert på klinikerinnspill. Dette fører til en liten endring i modellens resultat. Det vises resultater med 3 % høyere dødelighet i en scenarioanalyse.

TP6: LRR → Død:

Også denne overlevelsen ble antatt lik den generelle befolkningen, men en justering var tilgjengelig som scenarioanalyse. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med gav innspill på at ved lokoregionalt tilbakefall vil ikke overlevelsen være lik den generelle befolkningen, men at det ikke er mulig å anslå hvor mye høyere den kan være. I modellen til AstraZeneca kan overlevelsen justeres med en standardisert mortalitetsrate på 2, dvs. dobbelt så høy som normaldødeligheten. Klinikere mente det kunne være for høyt estimat, men at det var svært usikkert. Legemiddelverket velger likevel denne justeringen som har en helt marginal effekt på modellens resultat.

Dobbelt risiko for død ved lokoregionalt tilbakefall gir en liten nedgang i leveårs- og QALY gevinst i LRR stadiet og marginal nedgang i DM1 og DM2 fordi de fleste pasientene går gjennom fjernmetastatiske stadier før de dør. Det var kun noen få pasienter i FLAURA som døde etter lokoregionalt tilbakefall uten fjernmetastase.

Det vises resultater for standardiserte mortalitetsrater på 1,5 og 1,75 i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

TP7: DM1 → Død og TP8: DM2 → Død:

Legemiddelverket mener oppdelingen av modellen i disse to overgangene er unødvendig komplisert. Det vurderes urimelig å anta at overgang fra fjernmetastase 2 til død er forskjellig avhengig av hvilken adjuvant behandling man fikk. Når man først har fått metastase er risiko for død sannsynligvis lik uavhengig av hvilken adjuvant behandling som ble gitt. Legemiddelverket vurderer at intuitivt skulle vel all dødelighet være lik uavhengig av adjuvant behandling, men at tiden i DFS er avgjørende og at når man

først har fått tilbakefall på en eller annen måte vil det være lik risiko i begge armer. Klinikere gav innspill på at prognosen for pasienter i metastatisk stadium er dårlig.

Legemiddelverket ba om forenkling av modellen ved å fjerne DM2 stadiet, men AstraZeneca mente dette ikke var mulig av arbeidsmessige og økonomiske grunner. Legemiddelverket etterspurte derfor muligheten for å justere overlevelsen i DM1 slik at den er lavere enn den generelle befolkningen og sammenslåtte overlevelseskurver i DM2. AstraZeneca leverte en oppdatert modell med disse mulighetene tilgjengelig. Overlevelsen kan justeres ved hjelp av SMR-multipliers.

DM1 → Død:

Legemiddelverket vurderer at de glatta hasardsplottene, AIC/BIC og visuell vurdering av tilpasning til KM-dataene fra FLAURA tilfører lite informasjon som støtte for å velge framskrivning av kurve i overgangen DM1 til død da framskrivningen følger den generelle befolkningsdødeligheten for største delen av modellens tidshorisont. Dette er en urimelig antagelse og Legemiddelverket vurderer dobbelt så høy risiko (SMR multipler lik 2,0) som et minimum. Dette gir en helt marginal nedgang i leveårs- og QALY gevinst i DM1 og DM2, og en liten økning i modellens resultat av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (osimertinib ble mindre kostnadsbesparende). Legemiddelverket mener det ikke er mulig å vurdere om SMR lik 2 gir rimelige estimater.

DM2 → Død:

KM-kurvene for tid fra seponering til død i FLAURA som informerer overlevelse ved andrelinje fjernmetastase viste at pasientene som hadde fått osimertinib hadde kortere tid fra seponering til død enn pasientene i komparatorarmen. AstraZeneca forklarte at dette skyldes høy grad av overkryssing (behandlingsbytte) fra placebo til osimertinib i FLAURA. Legemiddelverket vurderer at glatta hasardsplott, AIC/BIC og visuell vurdering av tilpasning til KM-dataene fra FLAURA tilfører lite informasjon som støtte for å velge framskrivning av kurve i overgangen DM2 til død. Biologisk klinisk plausibilitet vurderes viktigere enn rent statistisk tilpasning. I modellen er dette krevende da KM-dataene for tid fra seponering til død for komparator i FLAURA brukes til å predikere overlevelse for de som fikk osimertinib adjuvant. Motsatt brukes KM-dataene for tid fra seponering til død for osimertinib i FLAURA til å predikere overlevelse for de som fikk placebo adjuvant. Hvordan overlevelse i andrelinje fjernmetastatisk stadium vil være etter 3 år med adjuvant behandling, gjennomgått lokoregionalt tilbakefall, gjennomgått førstelinje fjernmetastatisk tilbakefall og så andrelinje fjernmetastatisk tilbakefall er ikke mulig å vurdere med de dataene som foreligger.

Sammenslått overlevelse for begge armer i dette stadiet gir en ytterst marginal økning i modellresultatet, men Legemiddelverket gjør likevel denne endringen.

Framskrivning med Weibull i DM2 resulterer i at det er ingen pasienter i live etter hhv om lag 10 og 13 år for placebo og osimertinib-armen. Legemiddelverket har beholdt Weibull for framskrivning her, men presiserer at klinisk plausibilitet ikke er mulig å validere på en god måte. Dette fordi at selv om Weibull synes å passe godt til kurvene fra FLAURA, er det usikkert hvorvidt ADAURA-pasientene ville fulgt samme forløp og hvordan overførbarheten til klinisk praksis er. At KM-kurvene fra FLAURA er reversert i modellen kan være en lite rimelig framskrivning fordi i klinisk praksis vil osimertinib-pasientene motta atezolizumab kombinasjon (med mindre re-behandling med osimertinib er aktuell) mens i FLAURA fikk de TKI og effekten er dermed nødvendigvis ikke overførbar.

3.4.1.2.5 Antagelse om kurasjon

Kurasjon og langtids sykdomsfrihet ble antatt som et mulig utfall basert på DFS fra ADAURA. AstraZeneca brukte flere kilder for å støtte antagelsen om kurasjon oppsummert under.

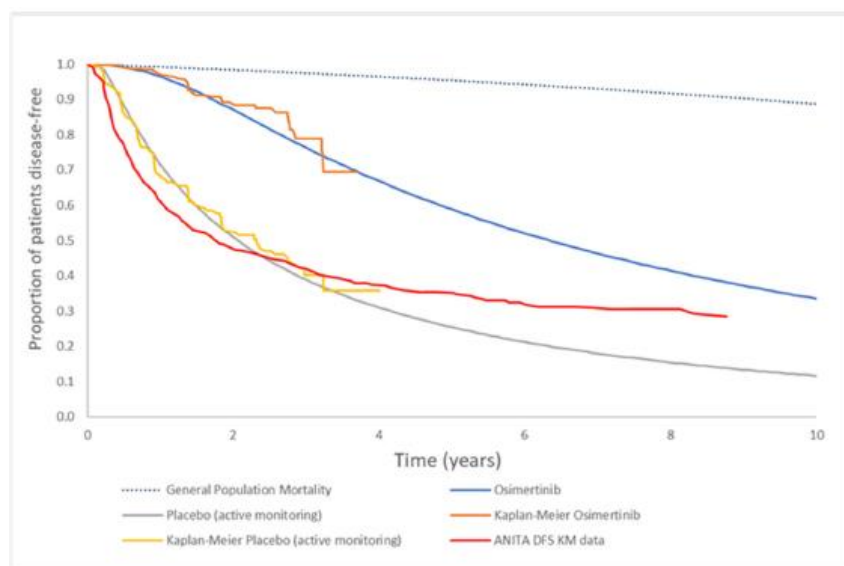
Basert på intervju med norske kliniske eksperter kom det fram at:

- Tilbakefall er vanligst 18-24 måneder etter kirurgi
- Pasienter anses kurert dersom sykdomsfri 5 år etter kirurgi
- Risiko for tilbakefall er svært lav etter 5 år

Kirurgisk reseksjon er potensielt kurativt. Kliniske data fra ADAURA viste at:

- Adjuvant behandling med osimertinib reduserer risiko for tilbakefall etter kirurgi
- Det var vanligere med lokoregionalt tilbakefall med osimertinib adjuvant behandling sammenliknet med placebo hvor det var vanligere med fjernmetastaser
- Det var redusert risiko for CNS tilbakefall med osimertinib adjuvant behandling sammenliknet med placebo

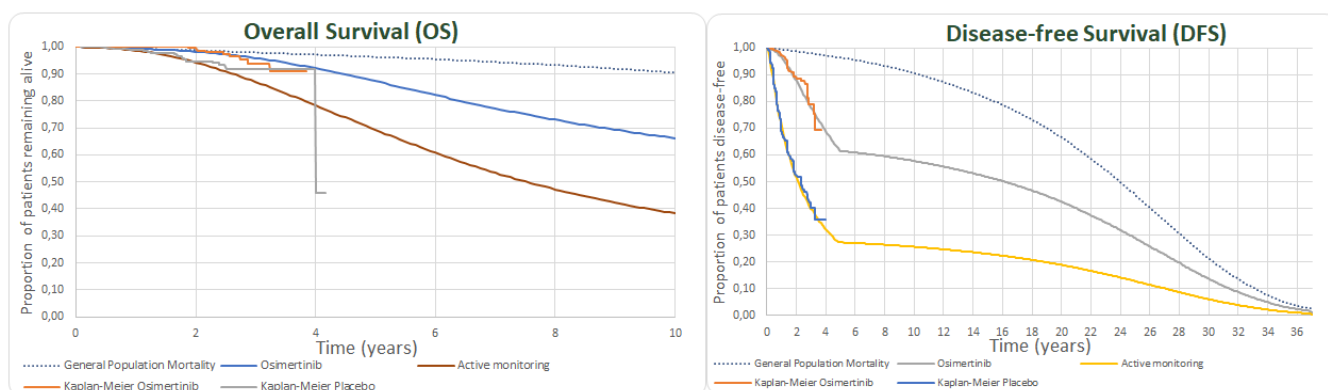
AstraZeneca viste til at publisert vitenskapelig litteratur viste at risiko for tilbakefall er størst i starten og reduseres over tid, og at risiko før 36-48 måneder ikke er representativ for tilbakefallsrisiko senere. AstraZeneca undersøkte data fra den åpne randomiserte fase II studien ANITA (N= 840) hvor adjuvant behandling av tidlig stadium NSCLC med vinorelbin i kombinasjon med cisplatin ble sammenliknet med observasjon (16). Det ble vurdert at tumor histologi, kirurgisk metode og andel kvinner var ulikt i ANITA sammenliknet med ADAURAs populasjon. Guyots algoritme ble anvendt for å generere pseudo-pasientdata for observasjonsarmen (placebo) i ANITA for sammenlikning med framskrevet placeboarm fra ADAURA for DFS, vist i figuren under.



Figur 15 ADAURA DFS sammenliknet med digitalisert DFA-kurve for observasjonsarmen i ANITA (rød). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

AstraZeneca mente figuren illustrerte en underestimerting av DFS fra ADAURA utover 48 måneder for placeboarmen, og at et platå var tydelig i ANITA-dataene. Dermed var det trolig at også osimertinib-armen var underestimert. Med en kurasjonsrate på 95 % fra 5 år var det betydelig mindre underestimerting.

Britiske klinikere gav innspill på at framskrivningene av OS og DFS kunne være for pessimistiske og at kurasjon eller langtids sykdomsfrihet var forventet ved et tidspunkt dersom pasienten ikke hadde opplevd tilbakefall eller død. Risiko for å dø ville bli liknende den generelle befolkningens risiko. Dette ble bekreftet av norske klinikere. Basert på disse innspillene ble en kurasjonsandel på 100 % ved 5 år (i DFS) i begge armer anvendt i AstraZenecas base case. Framskrevne DFS og OS-kurver med denne antagelsen er vist under.



Figur 16 Aggregert OS-kurve (venstre) og DFS-kurve (høyre) i modellen med antagelse om 100 % kurasjon ved 5 år. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med støttet antagelse om kurasjon, men først 5 år etter avsluttet behandling og mente at 100 % kurasjon var noe høyt. Klinikere påpekte at 5-års-grensen for kurasjon ikke er en «hard», eksakt grense, og at en del residiver også oppstår etter 5 år etter avsluttet behandling. Legemiddelverket justerer derfor kurasjonsantagelsen til 90 %, og viser effekten av andre kurasjonsandeler i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

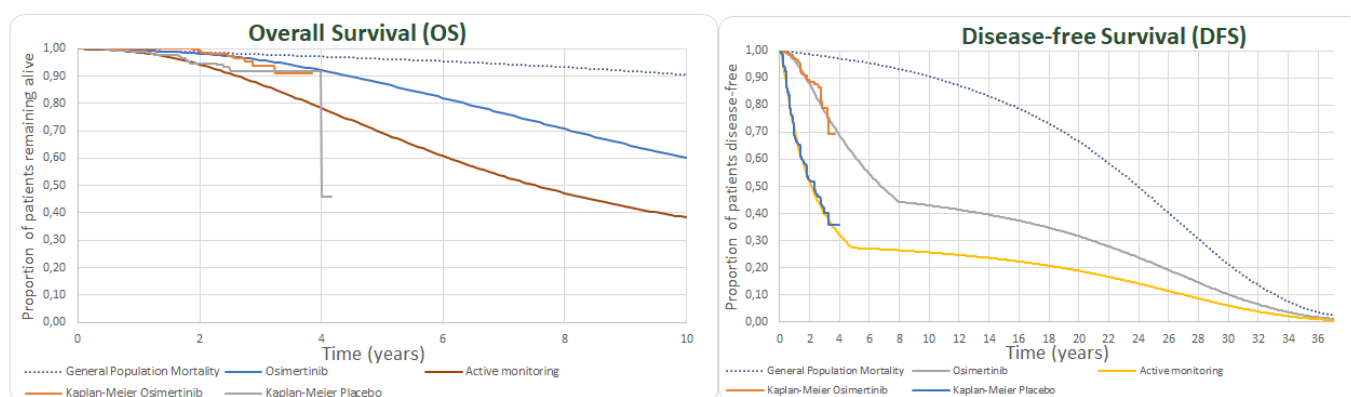
Antagelsen om kurasjon 5 år etter avsluttet behandling fører til ulikt tidspunkt for kurasjon mellom armene:

- Monitorering (komparator): pasienter anses kurert dersom sykdomsfri 5 år etter avsluttet behandling, dvs. 5 år etter kirurgi (modellstart)
- Osimertinib: pasienter anses kurert dersom sykdomsfri 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling, dvs. 8 år etter kirurgi (modellstart)

Slik oppstår det en «skjevhet» ved å bruke ulikt tidspunkt for kurasjon med 5 og 8 år for henholdsvis monitorering og osimertinib. Pasienter som får adjuvant osimertinib må ved denne antagelsen ha vært symptomfrie i 8 år før de antas å være kurert. Dette er i henhold til indikasjon og sannsynlig bruk i klinisk praksis. Pasienter som ikke får adjuvant osimertinib (standard monitorering) må ha vært symptomfrie i 5 år før de antas å være kurert. Det kan tenkes at en del av pasientene som fant seg i intervensjonsarmen

ville vært erklært sykdomsfrie etter 5 år om de ble randomisert til komparatorarmen i stedet, og at modellert tidspunkt for kurasjon kommer for sent for dem. Eller med andre ord: pasientene i osimertinib-armen ville potensielt allerede vært kurert etter 5 år etter kirurgi, og vil da ikke forflytte seg til helsestadiene LRR eller DM1/2 og har lik dødelighetsrisiko som den generelle befolkningen. På den andre siden kan det tenkes at adjuvant osimertinib undertrykker mikroskopisk sykdom i 3-års-perioden på behandling og at residiv da vil oppstå i de (5) årene etter avsluttet adjuvant behandling. Sistnevnte er en hypotese som er fremmet av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konsultert.

Framskrevne DFS og OS-kurver med antagelsen om kurasjon 5 år etter avsluttet behandling (dvs. tidspunkt for kurasjon er 5 og 8 år for henholdsvis monitorering og osimertinib) er vist under.



Figur 17 Aggregert OS-kurve (venstre) og DFS-kurve (høyre) i modellen med antagelse om 100 % kurasjon ved 5 og 8 år for henholdsvis monitorering og osimertinib. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

En endring i tidspunkt for kurasjon fra 5 år i begge armer til 5 og 8 år for henholdsvis monitorering og osimertinib har stor innvirkning på IKER (+ 225 851 NOK). Antall leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALY) i osimertinib-armen går ned; henholdsvis -1,88 og -1,41 år (udiskontert). Dette skyldes at pasienter i større grad får tilbakefall og havner i helsestadiene LRR, DM1, DM2 og død enn ved antatt kurasjon ved 5 år. Tilbakefall medfører igjen høye behandlings- og oppfølgingskostnader. Tidspunkt for kurasjon er dermed en viktig parameter som påvirker noen av de viktigste overgangene i modellen.

Per i dag er det ikke mulig å si om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det, og Legemiddelverket vurderer at det derfor ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Vi presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn.

3.4.1.2.6 Oppsummering av effektmodellering

Gjennom studien ADAURA er det vist en tydelig DFS gevinst og færre fjerne metastatiske tilbakefall ved adjuvant behandling med osimertinib i denne pasientpopulasjonen. Det mangler kliniske data som støtter opp om at dette kan overføres til en OS gevinst for pasientene, og OS-data fra ADAURA er ikke anvendt i modellen. Legemiddelverket har likevel valgt å gå videre med modellen fordi DFS-gevinsten er så tydelig. Legemiddelverket mener modelleringen av overlevelse er unødvendig komplisert. Modellen er i stor grad basert på andre data enn ADAURA og med antagelser som er vanskelige å validere. Legemiddelverket ba

om forenkling av modellen, men AstraZeneca kunne ikke levere dette på grunn av at det var både arbeidskrevende og kostbart.

Modelleringen av effekt i denne metodevurderingen er unødvendig komplisert, og basert på til dels urimelige antagelser som det ikke er støtte for i kliniske studiedata. AstraZeneca har gjort oppdateringer i modellen, men ikke levert Legemiddelverkets etterspurte forenkling ved å slå sammen de to metastatiske stadiene (DM1 og DM2) til ett metastatisk stadium. Legemiddelverket har gjort endringer som kan virke rimelige utfra klinisk plausibilitet og basert på innspill fra klinisk eksperter. Noen av endringene Legemiddelverket har gjort i modellen er ikke mulig å validere hverken ved hjelp av kliniske studiedata eller basert på innspill fra kliniske eksperter. Klinikere framholdt at data for totaloverlevelse vil være svært viktig for å kunne si noe om nytten ved behandling med osimertinib i adjuvant setting. Det er en mulighet for at tilbakefall utsettes, men at ikke dette nødvendigvis forlenger livet til pasientene. Legemiddelverket mener mangel på OS-data er en stor svakhet ved effektmodelleringen av adjuvant behandling med osimertinib sammenlignet med standard monitorering. Dette er en vanlig utfordring i en adjuvant setting.

Til tross for mangel på OS-data, predikerer AstraZenecas analyse en overlevelsesgevinst for osimertinib på 3,39 år sammenlignet med standard monitorering. Overlevelsesgevinsten er et resultat av gevinsten i DFS, alle overganger i modellen, hvor de fleste er basert på eksterne data, og antagelsen om kurasjon. Denne kurasjonsantagelsen utgjør en betydelig andel av den predikerte overlevelsesgevinsten. Uten kurasjonsantagelse predikerer modellen en overlevelsesgevinst for osimertinib på 2 år sammenlignet med monitorering. Legemiddelverket vurderer at studiedataene fra ADAURA viser en tydelig forlenget DFS ved adjuvant behandling med osimertinib sammenliknet med placebo, men vil påpeke at det er usikkert om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer residivet eller bare utsetter det. Svært få pasienter har stått på behandling med osimertinib i 3 år, og per i dag har vi ikke data på tilbakefall etter avsluttet adjuvant behandling. Legemiddelverket vurderer at modellert overlevelsesgevinst for osimertinib sammenlignet med monitorering kan være for stor, spesielt med tanke på at pasienter i komparatorarmen også får behandling med osimertinib (ved et senere tidspunkt). Dette støttes av kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. Før mer modne OS-data fra ADAURA er tilgjengelig vil modellert overlevelsesgevinst og modellresultatet være usikkert.

Siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Vi presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn.

Mens effekten av osimertinib hovedsakelig hentes ut i DFS, genereres det høye kostnader ved behandling av tilbakefall (spesielt i komparatorarmen på grunn av høyere forekomst av tilbakefall). Adjuvant behandling med osimertinib medfører også høye kostnader, men i innsendt modell fører adjuvant behandling med osimertinib til kostnadsbesparelser, totalt sett, på grunn av tilbakefall som forhindres. At kostbar adjuvant behandling er modellert som kostnadsbesparende totalt sett, mener Legemiddelverket er et uventet resultat.

Legemiddelverket:

- Endrer modellen fra å IKKE anta «treatment waning» (avtakende behandlingseffekt over tid) til å anta at den inntreffer ved 36 måneder.

- Velger å modellere dødelighet i sykdomsfri stadium ved å multiplisere med 1,10 som tilsvarer 10 % høyere dødelighet enn normalbefolkningen.
- Velger å modellere dødelighet i lokoregionalt tilbakefall stadium ved å multiplisere med 2 som tilsvarer dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen.
- Velger å modellere dødelighet i helsestadiet fjernmetastaser 1 ved å multiplisere med 2 som tilsvarer dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen.
- Modellerer dødelighet i helsestadiet fjernmetastaser 2 med sammenslåtte kurver for begge behandlingsarmer.
- Justerer kurasjonsantagelsen til 90 %.
- Presenterer to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn:
 - Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (analyse 1 bruker samme forutsetning som AstraZeneca)
 - Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen i ADAURA besto av 337 og 343 pasienter i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Flere pasienter i intervensjonsarmen hadde doseavbrudd og/eller dosereduksjon på grunn av bivirkninger enn i komparatorarmen, se Tabell 12.

Blant sikkerhetspopulasjonen i ADAURA ble det observert bivirkninger hos i alt 98 % av pasientene i intervensjonsarmen (N=329) mot 89 % av pasientene i komparatorarmen (N=306) (10). De vanligste bivirkningene (bivirkninger med en insidens ≥ 10 % i minst en av armene) i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen var diaré (46 % versus 20 %), paronyki (25 % versus 1 %), tørr hud (23 % versus 6 %), pruritus (19 % versus 9 %) og hoste (18 % versus 17 %). Grad ≥ 3 bivirkninger forekom hos 20 % og 13 % av pasientene for henholdsvis osimertinib og placebo (10).

Tabell 12 Oppsummering av bivirkninger. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

AEs	Osimeertinib (N=337)	Placebo (N=343)
AEs due to any cause		
All grade AEs, n (%)	329 (97.6)	306 (89.2)
Grade \geq 3 AEs, n (%)	68 (20.2)	46 (13.4)
SAEs, n (%) ^a	54 (16.0)	42 (12.2)
Deaths, n (%)	0	1 (0.3)
Dose interruptions due to AEs, n (%)	80 (23.7)	37 (10.8)
Dose reductions due to AEs, n (%)	29 (8.6)	3 (0.9)
Discontinuations due to AEs, n (%)	37 (11.0)	10 (2.9)
AEs causally related to study treatment ^b		
All grade AEs, n (%)	305 (90.5)	192 (56.0)
Grade \geq 3 AEs, n (%)	32 (9.5)	8 (2.3)
SAEs, n (%) ^a	8 (2.4)	2 (0.6)
Deaths, n (%)	0	0
Discontinuations due to AEs, n (%)	31 (9.2)	5 (1.5)

Footnotes: ^aIncludes events with an outcome of death. ^bAEs assessed by investigator.

Abbreviations: AE: adverse event; SAE: serious adverse event; SAS: safety analysis set.

Tabell 13 Behandlingsrelaterte bivirkninger som oppsto hos pasienter som hadde mottatt minst en dose studiebehandling. Kilde: (10).

Adverse Event	Osimeertinib (N=337)				Placebo (N=343)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>							
Diarrhea	156 (46)	116 (34)	32 (9)	8 (2)	68 (20)	54 (16)	13 (4)	1 (<1)
Paronychia	85 (25)	31 (9)	50 (15)	3 (1)	5 (1)	3 (1)	2 (1)	0
Dry skin	79 (23)	75 (22)	3 (1)	1 (<1)	22 (6)	18 (5)	4 (1)	0
Pruritus	65 (19)	49 (15)	16 (5)	0	30 (9)	28 (8)	2 (1)	0
Cough	62 (18)	43 (13)	19 (6)	0	57 (17)	42 (12)	15 (4)	0
Stomatitis	59 (18)	35 (10)	18 (5)	6 (2)	14 (4)	10 (3)	4 (1)	0
Nasopharyngitis	47 (14)	30 (9)	17 (5)	0	35 (10)	25 (7)	10 (3)	0
Upper respiratory tract infection	45 (13)	24 (7)	19 (6)	2 (1)	35 (10)	19 (6)	16 (5)	0
Decreased appetite	44 (13)	29 (9)	13 (4)	2 (1)	13 (4)	9 (3)	4 (1)	0
Mouth ulceration	39 (12)	32 (9)	7 (2)	0	8 (2)	6 (2)	2 (1)	0
Dermatitis acneiform	37 (11)	29 (9)	8 (2)	0	16 (5)	12 (3)	4 (1)	0

* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in either trial group, according to the maximum Common Terminology Criteria for Adverse Events grade and preferred term. The safety analyses included all the patients who received at least one dose of osimeertinib or placebo (safety analysis set). None of the adverse events reported in at least 10% of the patients in either trial group were determined to be grade 4 or higher.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår alle behandlingsrelaterte bivirkninger grad ≥ 3 , som ble rapportert hos ≥ 2 pasienter i minst en av armene. Hvordan bivirkningene forholder seg til behandlingsregime gjengis i Tabell 14.

Tabell 14 Bivirkningsprofil ved alvorlighetsgrad ≥ 3 . Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	Frequency		Number of patients		Sample size	
	Osimertinib	Active monitoring	Osimertinib	Active monitoring	Osimertinib	Active monitoring
Paronychia	0.9%	0%	3	0	337	343
Decreased Appetite	0.6%	0%	2	0	337	343
Diarrhea	1.8%	0.3%	6	1	337	343
Stomatitis	1.5%	0%	5	0	337	343
ECG QT prolonged	0.9%	0.3%	3	1	337	343

Key: AEs, adverse events; ECG, electrocardiogram.

Kostnader for behandling av bivirkninger og tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) er inkludert i modellen (se kapittel 4.1.2 og 3.4.3).

Legemiddelverkets vurdering

Frekvensen av og type bivirkninger samsvarer med det som er observert tidligere. Som med alle legemidler er det forventet at behandling med osimertinib ville kunne gi flere bivirkninger enn ingen behandling (placebo) i komparatorarmen. Dette gjenspeiles også i tabellene over. Legemiddelverket godtar innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I ADAURA ble pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) vurdert ved hjelp av Short form (36) helseundersøkelse versjon 2 (SF-36v2)-spørreskjema. SF-36 er et generisk instrument som inneholder 36 spørsmål og er inndelt etter 8 dimensjoner: fysisk funksjon, rollebegrensning – fysisk, smerte, generell sykdomsopplevelse, energi og tretthet (vitalitet), sosial funksjon, rollebegrensning – emosjonell, og mental helse. HRQoL var ett av de sekundære utfallsmålene i ADAURA, og utfallsmålene av interesse var tid til klinisk betydningsfull forverring av de fysiske funksjonene oppgitt i SF-36 eller død (Physical Component Summary (PCS) score), og tid til forverring av de mentale funksjonene oppgitt i SF-36 eller død (Mental Component Summary (MCS) score). Pasientene besvarte SF-36 ved baseline, dag 1 (før behandling), ved 12 uker, 24 uker og deretter hver 24. uke frem til behandlingsslutt (etter 3 år) eller seponering av behandlingen.

Svarprosenten var gjennomgående høy i begge behandlingsarmene mens pasientene var på behandling (se Tabell 15). HRQoL-data ble ikke samlet inn etter sykdomsprogresjon. Generelt ble HRQoL opprettholdt i begge armene i opptil 30 måneder der minst 70 % av pasientene, i populasjonen med stadium II-III, ikke opplevde klinisk betydningsfull forverring av de fysiske funksjonene oppgitt i SF-36 eller død (70 % versus

76 % for osimertinib versus placebo), eller for den mentale delen av SF-36 eller død (70 % versus 71 % for osimertinib versus placebo) (7).

Tabell 15 Svarprosent SF-36 ved de forskjellige tidspunktene. Kilde: (7).

Group	Visit	Expected forms [a]	Received forms	Evaluated forms [b]	Compliance rate (%) [c]	Evaluability rate (%) [d]
AZD9291 (N=339)	Baseline	338	314	314	92.9	100.0
	Week 12	316	312	312	98.7	100.0
	Week 24	298	294	294	98.7	100.0
	Week 48	284	280	280	98.6	100.0
	Week 72	236	228	228	96.6	100.0
	Week 96	180	177	177	98.3	100.0
	Week 120	118	114	114	96.6	100.0
	Week 144	61	58	58	95.1	100.0
	Week 156	39	34	34	87.2	100.0
	Treatment Discontinuation	87	71	71	81.6	100.0
Placebo (N=343)	Baseline	341	316	316	92.7	100.0
	Week 12	329	324	324	98.5	100.0
	Week 24	301	295	295	98.0	100.0
	Week 48	241	233	233	96.7	100.0
	Week 72	189	183	183	96.8	100.0
	Week 96	136	132	132	97.1	100.0
	Week 120	81	80	80	98.8	100.0
	Week 144	49	46	46	93.9	100.0
	Week 156	33	28	28	84.8	100.0
	Treatment Discontinuation	163	121	121	74.2	100.0

[a] One at baseline, one at withdrawal, and one at each scheduled visit.

[b] The number of forms where items can be determined (i.e. a questionnaire with a completion date and at least one domain that is non-missing).

[c] The number of evaluable forms divided by the number of expected forms x100.

[d] The number of evaluable forms divided by the number of received forms x100.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene som er brukt i helsetilstandene DFS og LRR er basert på HRQoL-data fra ADAURA, mens nyttevektene i helsetilstandene DM1 og DM2 er basert på HRQoL-data fra FLAURA og en studie fra Labbé et al. (17).

Nyttevekter DF og LRR:

I modellen fra AstraZeneca er det brukt nyttevekter for helsetilstandene DFS og LRR fra pasienter som besvarte SF-36 i ADAURA. SF-36-verdiene har blitt konvertert til EuroQol 5-Dimensions-verdier (EQ-5D-3L), ved hjelp av en «random effects generalised least squares (GLS)» modell som rapportert av Rowen et al. (18). Svarene er konvertert til nyttevekter ved bruk av den befolkningsbaserte britiske tariffen fra Dolan et al. (19). EQ-5D-3L nyttevektene var høye ved alle tidspunkter ($\geq 0,83$ mens på behandling), og sammenlignbare mellom behandlingsarmene. AstraZeneca har deretter anvendt regresjonsanalyser («repeated measures mixed effect (RMME)» modeller), og kom fram til en nyttevekt i helsetilstanden DF på 0,825. Denne nyttevekten brukes også i helsetilstanden LRR på grunn av mangel på HRQoL-data hos pasienter som har opplevd tilbakefall i ADAURA.

Tabell 16 Nyttvekter i helsetilstanden DFS og LRR.

	Sykdomsfri overlevelse (DFS)	Lokoregionalt tilbakefall (LRR)
Nyttevekt (SE)	0,825 (0,018)	0,825 (0,018)
Kilde	ADAURA	Antagelse; lik som i DF

SE: standardfeil.

Nyttevekter DM1 og DM2:

For helsetilstanden DM1 er det brukt nyttevekter fra progresjonsfrie pasienter som besvarte EORTCs sitt Quality of Life of Cancer Patients spørreskjema (EORTC QLQ-C30, kreftspesifikt instrument) i FLAURA-studien. Data fra målingene med QLQ-C30 ble konvertert til å tilsvare resultater basert på målinger med EQ-5D-3L med britiske tariffer. Konverteringen ble utført etter metoden til Young et al. (20). Det ble beregnet en gjennomsnittlig nyttevekt på 0,794. Nyttvekten for DM2 er hentet fra en longitudinell kohortstudie utført i Canada fra Labbé et al. (17). Denne studien inkluderte >1 500 EQ-5D-3L-verdier fra 475 pasienter med metastatisk lungekreft med ulike sykdomsstadier. Nytteverdier på 0,640 gjenspeiler et sykdomsstadium hvor sykdommen har progrediert, ved bruk av britiske tariffer.

Tabell 17 Nyttvekter i helsetilstanden DM1 og DM2.

	Fjernmetastaser 1 (DM1)	Fjernmetastaser 2 (DM2)
Nyttevekt (SE)	0,794 (0,007)	0,640 (0,030)
Kilde	FLAURA	Labbé et al. (17)

SE: standard feil.

Oppsummering:

I modellen er det lagt til grunn følgende nyttevekter i de ulike helsetilstandene:

Tabell 18 En oppsummering av nyttevektene i AstraZenecas hovedanalyse.

	Sykdomsfri overlevelse (DFS)	Lokoregionalt tilbakefall (LRR)	Fjernmetastaser 1 (DM1)	Fjernmetastaser 2 (DM2)
Nyttevekt (SE)	0,825 (0,018)	0,825 (0,018)	0,794 (0,007)	0,640 (0,030)
Kilde	ADAURA	Antagelse; lik som i DFS	FLAURA	Labbé et al. (17)

SE: standard feil.

Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Nyttetap knyttet til bivirkninger:

Det legges inn nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger i modellen. Behandlingsrelaterte bivirkninger grad ≥ 3 , som ble rapportert hos ≥ 2 pasienter i minst en av armene i ADAURA er inkludert. Nyttetapsverdiene, som vist i Tabell 19, er multiplisert med observert frekvens fra studien. Det antas at nyttetap knyttet til bivirkninger inntreffer kun i første syklus. Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger er 0,0022 og 0,0001 for henholdsvis osimertinib og monitorering.

Tabell 19 Nyttetapsverdier knyttet til bivirkninger. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Adverse event	Disutility	Source
Paronychia	-0,0325	Nafees (2008)
Decreased Appetite	-0,05	NICE TA653
Diarrhoea	-0,0468	Nafees (2008)
Stomatitis	-0,05	Assumption
ECG QT prolonged	0	Assumption

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata i en av helsetilstandene i modellen er hentet direkte fra ADAURA, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Som beskrevet ovenfor, brukes en nyttevekt på 0,825 i både DFS og LRR. Den helseøkonomiske modellen inkluderer aldersjustering av nyttevektene, men Legemiddelverket ser at pasienter i DF og LRR har en litt høyere livskvalitet enn den norske generelle befolkningen i en alder av 63 til 66 år (se Tabell 34). Hvor realistisk dette er, er Legemiddelverket usikker på, men samtidig er det heller ikke utenkbart at pasienter som har gjennomgått fullstendig tumorreseksjon opplever en økning i livskvalitet mens på adjuvant osimertinib på grunn av håp knyttet til antagelse om mulig kurasjon grunnet behandlingen og forlenget levetid. Denne forskjellen er liten og kan derfor aksepteres.

Antagelsen om at pasienter med lokoregionalt tilbakefall som får behandling med kjemoterapi, immunterapi og strålebehandling har en lik livskvalitet som pasienter som er sykdomsfrie virker derimot ikke plausibel. AstraZeneca påpeker i innsendt dokumentasjon at antagelsen om lik livskvalitet hos pasienter i DFS og LRR var en forenklet antagelse, og at det i klinisk praksis kan forventes at pasienter har en lavere livskvalitet i LRR enn i DFS. De påpeker videre at antagelsen er konservativ, og forklarer at bruk av den samme nyttevekten i DFS og LRR er i favør av komparator i den helseøkonomiske analysen. Bruk av urealistisk høye nyttevekter i DFS er i favør av intervensjon. Legemiddelverket har gjort scenarioanalyser hvor pasienter i LRR har dårlige livskvalitet enn pasienter i DFS (se kapittel 4.2.3).

Legemiddelverket vil også påpeke at nyttevekten på 0,794 ved DM1 virker urealistisk høy (noe som fører til en lavere IKER). Denne nyttevekten er nemlig svært lik nyttevekten vi kan se ved samme alder i den generelle befolkningen (0,811). Det virker ikke rimelig ettersom man kan forvente at pasienter opplever en lavere livskvalitet som følge av at NSCLC i sene stadier er forbundet med betydelige helseplager, og ettersom behandling for metastatisk sykdom gir bivirkninger. Legemiddelverket har gjort en scenarioanalyse hvor nyttevektene til både DM1 og DM2 settes til 0,640 basert på kohortstudien fra Labbé et al. (17). Endringen hadde liten innvirkning på IKER (se kapittel 4.2.3). Vi har i tidligere metodevurderinger bemerket at nyttevektene ved metastatisk NSCLC virket noe høye både i pre-progresjon og post-progresjon (11, 12), men modellering av nyttevekter ble godtatt likevel ettersom det ikke finnes et estimat på hvor mye nyttevektene bør nedjusteres.

Legemiddelverket har utført scenarioanalyser med nyttevekter som ble brukt i tidligere metodevurderinger av legemidler for EGFR-positiv metastatisk NSCLC (se kapittel 4.2.3). Bruk av disse alternative nyttevektene hadde kun en liten innvirkning på IKER.

Legemiddelverket godtar modelleringen av nyttevekter. Antagelsen om lik livskvalitet hos pasienter i DFS og LRR, og bruken av urealistisk høye nyttevekter ved metastatisk sykdom (DM1) er tvilsomt, men ble i mangel på alternative data godtatt.

4 ØKONOMISK ANALYSE

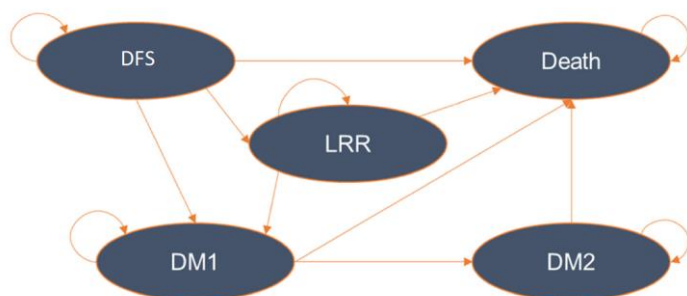
I den innsendte økonomiske analysen sammenlignes behandling med osimertinib med monitorering. Analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

AstraZeneca har sendt inn en semi-Markov modell med fem gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved stadium IB-IIIa NSCLC (se Figur 18):

- Sykdomsfri (DFS). Alle pasienter starter i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0), og pasienter i intervensjonsarmen starter med adjuvant behandling med osimertinib.
- Lokoregionalt tilbakefall (LRR). I dette stadiet har pasienten opplevd lokalt eller regionalt tilbakefall av sin sykdom.
- Fjernmetastaser 1 (DM1). I dette stadiet har pasienten opplevd fjernmetastase for første gang. Pasienter får i dette stadiet førstelinjebehandling av metastatisk sykdom.
- Fjernmetastaser 2 (DM2). I dette stadiet har pasienten opplevd sykdomsprogresjon etter førstelinjebehandling av metastatisk sykdom. Pasienter får i dette stadiet andrelinjebehandling av metastatisk sykdom.
- Død. Et absorberende stadium.



Figur 18 Modellstruktur. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Modellen har en sykluslengde på 4,35 uker (30,44 dager). Pasientene må oppholde seg i et av de fem stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Inputdataene i modellen er hentet fra ADAURA, FLAURA, databasen CancerLinQ, vitenskapelig litteratur og innspill fra kliniske eksperter. Legemiddelverket har bedt AstraZeneca for mulighet for å justere viktige antagelser og overganger i modellen (se kapittel 3.4.1.2 for mer informasjon). Legemiddelverket etterspurte også en forenkling av modellen ved å fjerne DM2 og ha kun ett fjernmetastatisk stadium, men AstraZeneca kunne ikke levere en slik forenkling.

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 37 år, noe som tilsvarer et livstidsperspektiv. Helsenytte er modellert til å være knyttet til stadiene DFS, LRR, DM1 og DM2, mens behandlingens kostnader til adjuvant behandling er knyttet til TTD-data fra ADAURA. Hendelser som inntreffer, er modellert til å skje halvveis

ut i hver syklus. Intern- og ekstern validitet av modellen ble undersøkt og akseptert. Norske kliniske eksperter har deltatt i valideringsprosessen.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon, og modellen i Excel er relativt oversiktlig og viktige forutsetninger er lett å endre. Legemiddelverket mener det er synd at AstraZeneca ikke kunne levere en forenkling av modellen ved å fjerne DM2. AstraZeneca har ikke begrunnet hvorfor de valgte denne modellstrukturen i utgangspunkt, men forklarer at det er både fordeler og ulemper ved å fjerne helsestadiet DM2. Fordelen er at OS-kurver fra FLAURA kan brukes direkte i modelleringen, mens ulempen er at kostnader ved forskjellige linjer med etterfølgende behandling må inkluderes som en engangskostnad, i stedet for å kunne koble hver linje til en eksplisitt helsetilstand. Det samme gjelder for kostnader knyttet til helsestadiene. Ifølge AstraZeneca vil slike endringer gjøre modellen enklere ved noen aspekter, men mer kompleks når det gjelder andre aspekter. Når det i tillegg vil være høye kostnader og tidsforsinkelser knyttet til en slik forenkling av modellen, mener AstraZeneca at det er bedre å beholde modellen som den er.

Legemiddelverket mener at mye av utfordringen med innsendt modell er kildematerialet som danner input i modellen, i tillegg til at modellen har en kompleks struktur med mange helsetilstander. Viktige overgangssannsynligheter i modellen bygger på ulike kilder og eksterne studier som ikke er direkte overførbare til vår pasientpopulasjon, hvilket gjør grunnlaget for modellen usikkert. Legemiddelverket er usikre på om modellen utgjør et bedre beslutningsgrunnlag enn en enklere «partitioned survival» modell med færre helsetilstander, som er meget utbredt i forbindelse med helseøkonomiske analyser av kreftlegemidler.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv og inkluderer pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen. Modellen har en tidshorisont på 37 år (livstidsperspektiv). Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (21). Legemiddelverket aksepterer tidshorisonten.

4.1.2 Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader

Innsendt modell

Legemiddelprisene i AstraZenecas base case er hentet fra Legemiddelverkets nettsider, og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks AUP) uten mva.:

Tabell 20 Legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.) for intervensjon i modellen.

Virkestoff	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (maks AUP uten mva.) (NOK)
Osimertinib	40 mg	30 stk.	56 345
	80 mg	30 stk.	56 345

Dosering av osimertinib er i henhold til ADAURA og preparatomtalen. AstraZeneca har benyttet relativ doseintensitet, som observert i ADAURA og FLAURA (98,9 %), for beregningen av legemiddelkostnaden til osimertinib. Behandlingsvarighet er basert på TTD-data fra ADAURA. I modellen er det lagt inn en behandlingsstopp etter 3 år i henhold til studieprotokoll. Tabell 21 viser legemiddelkostnader per modellsyklus for intervensjon og komparator i modellen.

Tabell 21 Legemiddelkostnader per modellsyklus. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca oppgitt i NOK med maks AUP priser uten mva.

Behandlingsarm	Kostnad per modellsyklus (NOK)	Behandlingsvarighet i modellen
Osimertinib	56 538	TTD
Monitorering	0	-

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene ved adjuvant behandling i modellen virker rimelig. Legemiddelverket antar at doseavbruddene og -reduksjonene som ble observert i ADAURA omtrent vil tilsvare norsk klinisk praksis. En norsk klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at studieprotokollet vil bli fulgt i klinisk praksis, og at maksimum behandlingsvarighet derfor vil være 3 år. Det er også presisert i preparatomtalen at det ikke finnes studier på behandling i mer enn 3 år.

Legemiddelverket godtar modelleringen av legemiddelkostnadene ved adjuvant behandling.

- **Legemiddelkostnader etter progresjon**

Innsendt modell

Legemiddelverket har initialt fått innspill fra to norske kliniske eksperter angående etterfølgende behandling. Behandlingsalgoritmen som beskrevet av de kliniske ekspertene og behandlingsalgoritmen i innsendt dokumentasjon var forskjellige, spesielt ved behandling av metastatisk sykdom. Legemiddelverket har derfor tatt kontakt med en tredje klinisk ekspert og spurt hvordan behandlingsalgoritmen ville se ut med og uten innføring av adjuvant behandling med osimertinib. Denne klinikerens innspill bekrefter algoritmen som beskrevet av de første to kliniske eksperter. Legemiddelverket vurderer det som viktig at kostnader for legemiddelbehandling etter progresjon gjenspeiler det som forventes i norsk klinisk praksis og har derfor bedt AstraZeneca om å oppdatere etterfølgende behandling i modellen.

AstraZeneca har vært i kontakt med tre norske kliniske eksperter etter at Legemiddelverket etterspurte endringene. De bekrefter at behandling i Norge vil gjenspeile behandlingsalgoritmen som etterspurt av Legemiddelverket, og AstraZeneca har sendt inn en oppdatert modell hvor alle de etterspurte endringene bortsett fra én har blitt lagt til grunn i base caseanalysen.

I de følgende avsnittene beskrives hvilken etterfølgende behandling som brukes i den oppdaterte modellen. Det følger en vurdering etter hvert avsnitt med en samlet oppsummering til slutt. Det antas deling av hetteglass i analysen.

Lokoregionalt tilbakefall

I begge behandlingsarmene antas det at 100 % av pasientene får aktiv behandling ved lokoregionalt tilbakefall, og at alle pasienter får kjemoradiasjon i kombinasjon med durvalumab. Kirurgi eller radioterapi

(strålebehandling) uten kjemoterapi er ikke inkludert i modellen. De totale legemiddelkostnadene per pasient til behandling av lokoregionalt tilbakefall er 70 000 NOK for osimertinib og 118 000 for monitorering.

Lokoregionalt tilbakefall – Legemiddelverkets vurdering

De kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er enige i at de aller fleste pasienter tilbys en form for aktiv behandling ved lokoregionalt tilbakefall. Ifølge dem vil noen pasienter strålebehandles, noen pasienter vil få kjemoradioasjon (etterfulgt av durvalumab), og noen få pasienter kan også være aktuelle for en ny operasjon, alle avhengige av hvor utbredt tilbakefallet er. Legemiddelverket har ikke estimater på hvor stor andel av pasientene i norsk klinisk praksis får hvilken type behandling og gjør derfor ingen endringer.

Metastatisk sykdom

AstraZeneca antar at 100 % av pasientene får aktiv behandling ved første-, og andrelinje behandling av metastatisk sykdom. Behandlingen er avhengig av om pasienten har hatt adjuvant behandling med osimertinib eller ikke og tidspunkt for tilbakefall av sykdommen (før/etter 3 år etter start adjuvant behandling):

Tabell 22 Behandling ved metastatisk sykdom.

	Pasienter som IKKE har hatt adjuvant osimertinib	Pasienter som har hatt adjuvant osimertinib og som IKKE har opplevd tilbakefall mens på behandling i 3 år	Pasienter som har hatt adjuvant osimertinib og som har opplevd tilbakefall mens på behandling i 3 år
Førstelinje (DM1)	Osimertinib	Re-behandling med osimertinib <u>hos 80 % av pasientene*</u> . De resterende 20 % får atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin etterfulgt av pemetrexed i DM2.	Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin
Andrelinje (DM2)	Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin	Atezolizumab + bevacizumab + paklitaksel + karboplatin	Pemetrexed
Tredjelinje	Pemetrexed**	Pemetrexed**	

**Re-behandling med osimertinib er kun aktuell når tumoren fortsatt har en EGFR-mutasjon som er sensitiv for osimertinib. Ifølge AstraZeneca er andelen basert på innspill fra norske klinikere. **Tredjelinjebehandling med pemetrexed er ikke inkludert i AstraZenecas base caseanalyse.*

Tredjelinjebehandling med pemetrexed er ikke inkludert i AstraZenecas base caseanalyse selv om norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med forklarer at denne behandlingen er en del av behandlingsalgoritmen i Norge. AstraZeneca forklarer at de har valgt å ikke inkludere tredjelinjebehandling i deres base caseanalyse på grunn av modellstrukturen. Ifølge dem er tredjelinjebehandling med pemetrexed vanskeligere å implementere på en presis og nøyaktig måte siden tredjelinjebehandling (DM3) ikke er eksplisitt inkludert i modellen. De beskriver videre at det er mulig å

inkludere tredjelinjebehandlingskostnader som en ekstra engangskostnad i DM2 hos en del av eller alle pasientene i modellen, og viser effekten av dette i en scenarioanalyse.

De totale legemiddelkostnadene per pasient til førstelinjebehandling av metastatisk sykdom (DM1) er 448 000 NOK for osimertinib-armen og 930 000 for monitorering-armen. Forskjellen er et resultat av at flere pasienter i komparatorarmen opplever tilbakefall, og fordi pasienter i komparatorarmen får behandling med osimertinib i DM1. For andrelinjebehandling av metastatisk sykdom (DM2) er kostnadene per pasient 223 000 NOK for osimertinib-armen og 973 000 NOK for monitorering-armen. Forskjellen er et resultat av at flere pasienter i komparatorarmen opplever tilbakefall, og fordi en del av pasientene i intervensjonsarmen får behandling med pemetrexed i DM2 (som ikke medfører like høye kostnader som kombinasjonsbehandlingen med atezolizumab).

Metastatisk sykdom – Legemiddelverkets vurdering

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at de fleste pasienter tolererer flere linjer med behandling av metastatisk sykdom. De fleste endringene Legemiddelverket etterspurte har blitt implementert i AstraZenecas modell. Bruk av pemetrexed etter kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin ser ut til å være en del av behandlingen hos en stor andel av norske pasienter, basert på innspill fra norske klinikere kontaktet av både Legemiddelverket og AstraZeneca. Legemiddelverket foretrekker derfor å inkludere disse kostnader i sin base caseanalyse. Vi vurderer at dette vil best reflektere de faktiske kostnadene i norsk klinisk praksis. Dessuten er det å inkludere kostnader for etterfølgende behandling (i flere linjer) som en engangskostnad ved overgangen til progresjonshelsetilstanden meget utbredt i forbindelse med helseøkonomiske analyser.

Basert på innspill fra norske kliniske eksperter vurderer Legemiddelverket at re-behandling med osimertinib først blir aktuell når tilbakefall av sykdommen skjer etter avsluttet adjuvant behandling (så lenge tumoren fortsatt har en EGFR-mutasjon som er sensitiv for osimertinib). Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at de vil prøve re-behandling like etter avsluttet adjuvant behandling, så Legemiddelverket endrer ikke tidspunkt for re-behandling i analysen (3 år). Klinikere kunne ikke anslå for hvor stor andel av pasienter re-behandling vil være aktuell. Legemiddelverket viser effekten av forskjellige andeler (70 – 90 %) på modellresultatet i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

Ifølge handlingsprogrammet er det liten grunn til å tro at behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin utover 2 år er nyttig (1). I metodevurderingen av denne behandlingssammensetningen ble behandlingen også avsluttet etter 2 år (22). Legemiddelverket endrer behandlingens lengde i modellen slik at atezolizumab og bevacizumab gis frem til progresjon, død eller i maks 2 år.

Legemiddelverkets vurdering – samlet

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene ved etterfølgende behandling i modellen er rimelig, men gjør følgende endringer:

- Vi tar høyde for legemiddelsvinn (ikke deling av hetteglass mellom pasienter) ved etterfølgende behandling.
- Vi inkluderer kostnader for behandling med pemetrexed i tredjelinje.
- Vi endrer behandlingens lengde slik at atezolizumab og bevacizumab (som etterfølgende behandling) gis frem til progresjon, død eller i maks 2 år.

- **Administrasjonskostnader**

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av etterfølgende behandling.

Administrasjonskostnaden er på 1 338 NOK per behandlingssyklus, og tilsvarer ifølge AstraZeneca tre sykepleiertimer.

Legemiddelverkets vurdering

Anslaget til AstraZeneca er lavere enn det som er anslått i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase der administrasjonskostnaden relatert til intravenøs infusjon er anslått til 3 078 NOK (23) og som administrasjonskostnaden knyttet til behandling med kombinasjonen atezolizumab/bevacizumab/paklitaxel/karboplatin (3 060 NOK per behandlingssyklus) som brukt i en tidligere metodevurdering (22). Legemiddelverket endrer administrasjonskostnaden fra 1 338 til 3 078 per behandlingssyklus. Administrasjonskostnadene i modellen påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i liten grad.

- **Kostnader knyttet til helsestadiene**

Innsendt modell

Ressursbruk forbundet med oppfølging av pasientene og sykdommen er antatt å være lik mellom pasienter som får osimertinib og monitorering (se Tabell 23). Ressursbruken er imidlertid avhengig av i hvilken helsetilstand pasientene befinner seg i. Når pasienter har vært sykdomsfrie i 5 år, inkluderer modellen ingen kostnader knyttet til oppfølging lenger.

Tabell 23 Kostnader knyttet til helsestadiene DFS, LRR, DM1 og DM2, per modellsyklus. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca.

	Ressursbruk per modellsyklus på 30,44 dager*				Kostnad (NOK)	Kilde
	DFS	LRR	DM1	DM2		
Hospitalisering	0,00	0,08	0,33	0,50	50 000	Liggedøgn – intensivdøgn, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Legetime – onkolog	0,00	0,33	0,50	0,50	3 100	2 x (848+702), Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase: <ul style="list-style-type: none"> • Verdien av tid, spesialist: 848 NOK • Legebesøk, spesialist: 702 NOK
Legetime – lungespesialist	0,17	0,00	0,00	0,00	3 100	Lik som legebesøk (onkolog)
Legevakt	0,00	0,00	0,17	0,17	17 854	Liggedøgn – generelt, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
CT-scan	0,08	0,17	0,17	0,17	2 300	Aleris, prisliste røntgentjenester
MRI	0,00	0,08	0,08	0,08	2 280	Aleris, prisliste røntgentjenester
PET-scan	0,00	0,04	0,04	0,04	2 300	Antatt lik som CT-scan
Totale kostnader knyttet til helsestadiene, per modellsyklus (NOK)						
DFS	709					
LRR	5 873					
DM1	21 876					
DM2	30 213					

*Ressursbruk per modellsyklus er basert på innspill fra norske kliniske eksperter.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen inkluderer ingen kostnader knyttet til monitorering av behandling med osimertinib, som f.eks. kostnader av blod-, lever- og nyretest. Disse har imidlertid blitt inkludert i tidligere metodevurderinger basert på innspill fra kliniske eksperter. Legemiddelverket anser dette som en svakhet, men har hverken bedt om en oppdatert modell eller inkludert de selv. Vi vurderer at en inkludering av monitoreringskostnader vil ha liten innvirkning på IKER.

Legemiddelverket endrer kostnaden for en legetime (onkolog og lungespesialist) fra 3 100 til 711 NOK i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23). En norsk kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at kontrollene vanligvis avsluttes etter 5 år hos pasienter som ikke har opplevd residiv innen da.

Legemiddelverket ser at endringer i enhetskostnaden for hospitalisering og antall hospitaliseringer per modellsyklus har stor innvirkning på IKER. I enveis sensitivitetsanalyser basert på AstraZenecas base caseanalyse er kostnader knyttet til sykehusinnleggelse i DM2 og DM1 blant de parameterne som har størst innvirkning på IKER. De totale kostnadene (per pasient) knyttet til hospitalisering i løpet av livet (ekskludert kostnader ved livets slutfase) er 552 000 NOK for en pasient i komparatorarmen og 263 000 NOK for en pasient i intervensjonsarmen. Legemiddelverket mener kostnader knyttet til sykehusinnleggelse som er lagt til grunn i AstraZenecas base caseanalyse synes høy, sammenlignet med lignende saker Legemiddelverket har utredet. Vi endrer derfor antall sykehusinnleggelser per modellsyklus fra 0,33 og 0,50 for henholdsvis DM1 og DM2 til 0,20 i DM1 og DM2, basert på en tidligere metodevurdering utført av National Institute for Health and Care Excellence (24). Vi er usikre på om det er riktig å legge til grunn kostnaden for et liggedøgn på intensivavdeling (i stedet for generell), men uten gode kilder har vi valgt å ikke endre enhetskostnaden.

- **Kostnader knyttet til metastaser i sentralnervesystemet (CNS)**

I modellen er det mulig å inkludere eller ekskludere ekstra kostnader knyttet til helsestadiene for oppfølging av CNS-progresjon/metastaser. I AstraZenecas base caseanalyse er disse kostnadene inkludert hos en del av pasientene:

- 28,6 % av pasientene i intervensjonsarmen, og
- 34,4 % av pasientene i komparatorarmen.

Det er for Legemiddelverket uklart hva disse andelene er basert på, men AstraZeneca påpeker at FLAURA-studien viste at færre pasienter som får behandling med osimertinib får metastaser i CNS sammenlignet med pasienter som får behandling med EGFR-TKI.

Tabell 24 CNS-kostnader knyttet til helsestadiene DM1 og DM2, per modellsyklus. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca.

	Ressursbruk per modellsyklus knyttet til CNS-progresjon*		Kostnad (NOK)	Kilde
	DM1	DM2		
Legetime – onkolog	0,50	0,50	3 100	2 x (848+702), Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase: <ul style="list-style-type: none"> • Verdien av tid, spesialist: 848 NOK • Legebesøk, spesialist: 702 NOK

Fastlegetime	0,25	0,25	701	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase: <ul style="list-style-type: none"> • Verdien av tid, allmennpraktiserende: 701 NOK
Spesialsykepleiertime	0,25	0,25	499	Spesialsykepleier, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Blodprøve	0,50	0,50	120	Blodprøve, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Laboratorieundersøkelse	0,50	0,50	120	Antatt lik som blodprøve
CT-scan	0,17	0,17	2 300	Aleris, prisliste røntgentjenester
MRI-scan	0,33	0,33	2 280	Aleris, prisliste røntgentjenester
Totale CNS-kostnader knyttet til helsestadiene, per modellsyklus (NOK)				
DM1	3 118			
DM2	3 118			

*Ressursbruk per modellsyklus er basert på innspill fra norske kliniske eksperter.

I tillegg til disse sykluskostnadene, er det inkludert en engangskostnad for stereotaktisk strålebehandling og fullhjernebestråling (radioterapi) (med en antatt 50/50 % fordeling) til behandling av CNS-metastaser ved overgangen til DM1. Igjen, det er bare hos 28,6 % og 34,4 % av pasienter i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen, at denne engangskostnaden inntreffer.

Tabell 25 Engangskostnad for stereotaktisk strålebehandling og fullhjernebestråling til behandling av CNS-metastaser. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca.

	Andel av pasienter	Antall doser	Kostnad (NOK)	Kilde
Stereotaktisk strålebehandling	50 %	6	7 169	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk, 2020: gjennomsnitt av 851D Poliklinisk ekstern strålebehandling ved lungekreft og 850C Poliklinisk kontakt for simulering og annen enklere planlegging av stråleterapi
Fullhjernebestråling	50 %	1	1 649	Helsedirektoratet, ISF – regelverk, 2020: 851A Poliklinisk ekstern strålebehandling ved svulst i sentralnervesystemet
Total engangskostnad ved overgang til DM1 (NOK)				
22 331				

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket endrer kostnaden for en legetime (onkolog) fra 3 100 til 711 NOK i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23). Enhetskostnadene for stereotaktisk strålebehandling og fullhjernebestråling virker lave sammenlignet med den tidligere metodevurderingen av osimertinib (11). Legemiddelverket legger følgende DRG koder til grunn i sine egne analyser, i henhold til den tidligere metodevurderingen:

- Stereotaktisk strålebehandling: DRG 3N, med en kostnad på 70 038 NOK (25).
- Fullhjernebestråling: DRG 851D, med en kostnad på 1 719 NOK (25).

En post-hoc utforskende analyse av CNS DFS (tid frem til CNS-residiv eller død) for pasienter som fikk osimertinib sammenlignet med pasienter som fikk placebo i ADAURA viste en HR på 0,18 (95 % KI: 0,10,

0,33; $p < 0,0001$) for totalpopulasjonen (stadium IB-IIIa). Dette støtter antagelsen om ulike andeler av CNS-metastaser mellom behandlingsarmene og en høyere andel i komparatorarmen, men antallet pasienter i denne post-hoc eksplorative analysen var begrenset.

Realistiske endringer av kostnader ved metastaser i CNS i modellen har liten betydning for resultatene av analysen. Estimaterne er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

- **Kostnader ved behandling av bivirkninger**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader til behandling av bivirkninger basert på forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger grad ≥ 3 , som ble rapportert hos ≥ 2 pasienter i minst en av armene i ADAURA. Takster fra Innsatsstyrt finansiering og Normaltariffen er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige bivirkningene.

Tabell 26 Kostnader ved behandling av bivirkninger. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca.

Bivirkning	Frekvens*		Kostnad (NOK)	Kilde
	Osimertinib	Monitorering		
Paronyki	0,9 %	0 %	22 216	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk, 2020: 281 Skade av hud og underhud >17 år u/bk
Nedsatt appetitt	0,6 %	0 %	750	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist, Normaltariffen Legeforeningen 2020-2021
Diaré	1,8 %	0,3 %	750	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist, Normaltariffen Legeforeningen 2020-2021
Stomatitt	1,5 %	0%	22 216	Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk, 2020: 281 Skade av hud og underhud >17 år u/bk
Forlengelse av QTc-intervall	0,9 %	0,3 %	1 122	Ambulant kontinuerlig minimum 24 timers registrering av EKG på opptaksmedium, Normaltariffen Legeforeningen 2020-2021
Totale kostnader knyttet til behandling av bivirkninger (NOK)				
Osimertinib	554			
Monitorering	3,37			

* Frekvens er basert på ADAURA, se Tabell 14.

Kostnaden ved behandling av bivirkninger, som er på 554 NOK og 3,37 NOK for henholdsvis osimertinib og monitorering, inntreffer kun i første modellsyklus.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar AstraZenecas kostnadsestimatene ved behandling av bivirkninger. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

- **Kostnader ved livets slutfase**

Innsendt modell

En engangskostnad på 57 844 NOK er lagt inn ved overgang til helsestadiet død. Denne kostnaden er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase har blitt revidert per 07. desember 2021 (etter mottakelse av innsendt dokumentasjon). Vi endrer kostnaden for livets slutfase til 59 001 NOK (23).

- **Kostnader relatert til testing av EGFR-mutasjonsstatus**

Innsendt modell

AstraZeneca har inkludert kostnader relatert til testing av EGFR-mutasjonsstatus (2 300 NOK per test) hos pasienter som får adjuvant behandling med osimertinib og hos pasienter i komparatorarmen når de behandles med osimertinib etter sykdomsprogresjon.

Legemiddelverkets vurdering

Disse kostnadene har svært liten betydning for resultatet i denne analysen, og er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket. Legemiddelverket godtar modelleringen av testkostnader.

- **Kostnader ved tidsbruk for pasienter og pårørende og transport**

Innsendt modell

Modellen inkluderer kostnader ved tidsbruk knyttet til behandling for pasienter og pårørende, og kostnader for transport. Frekvens per syklus for pasientreiser er lik summen av antall sykehusinnleggelses, legetimer og legevaktbesøk som i

Tabell 23. Frekvens per syklus når det gjelder tidsbruk for pasienter og pårørende er basert på en antagelse.

Tabell 27 Kostnader ved tidsbruk for pasienter og pårørende og transport, per modellsyklus. Basert på dokumentasjon fra AstraZeneca.

	Andel av pasienter*	Frekvens per syklus				Kostnad (NOK)	Kilde
		DFS	LRR	DM1	DM2		
Tidsbruk for pasienter	DFS: 50 % Resterende helsetilstander: 100 %	0,7	0,3	4,0	4,7	237	Fritid, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Tidsbruk for pårørende	DFS: 50 % Resterende helsetilstander: 100 %	0,7	0,3	4,0	4,7	237	Fritid, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Pasientreise	100 % for alle helsetilstander	0,2	0,4	0,7	1,2	548	Pasientreise, Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
Totale kostnader knyttet til tidsbruk og transport, per modellsyklus (NOK)							
DFS	250						
LRR	387						
DM1	2 264						
DM2	2 854						

*Andel av pasienter er basert på antagelser.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket velger å ekskludere kostnader ved tidsbruk for pasienter og pårørende i analysen av flere grunner:

Frekvens per syklus (når det gjelder tidsbruk for pasienter og pårørende) virker for høy når sammenlignet med ressursbruk per modellsyklus i

- Tabell 23.
- Disse kostnader inkluderes gjennom hele tidshorisonten. Det virker ikke riktig å inkludere kostnader for tidsbruk knyttet til behandlingstid og/eller reisetid når pasienten har vært sykdomsfrie i noen år og ikke lenger mottar behandling eller oppfølging.

Legemiddelverket godtar inkluderingen av kostnader knyttet til transport, men endrer denne til 1 451 NOK (726 per tur) i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23).

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra AstraZenecas base case er vist i tabellen under. AstraZeneca har benyttet dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene i analysen.

Tabell 28 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	2 775 444	2 949 449	-174 005
Totale QALYs	8,95	6,31	2,64
Totale leveår	11,61	8,23	3,39
Merkostnad per vunnet QALY			-65 898
Merkostnad per vunnet leveår			-51 373

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyser

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket endret noen forutsetninger og parametere i egne analyser. Per i dag er det uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det. Legemiddelverket vurderer at det derfor ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Vi presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn (se kapittel 3.4.1.2.5 for mer informasjon):

- Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (analyse 1 bruker samme forutsetning som AstraZeneca)

- Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling

Felles for de to analyser med ulikt kurasjonstidspunkt for osimertinib er at Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i AstraZenecas base caseanalyse:

- Vi endrer modellen fra å IKKE anta «treatment waning» (avtakende behandlingseffekt over tid) til å anta at den inntreffer ved 36 måneder (se kapittel 3.4.1.2.1).
- Vi velger å modellere dødelighet i sykdomsfri stadium ved å multiplisere med 1,10 som tilsvarer 10 % høyere dødelighet enn normalbefolkningen (se kapittel 3.4.1.2.4).
- Vi velger å modellere dødelighet i lokoregionalt tilbakefall stadium ved å multiplisere med 2 som tilsvarer dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen (se kapittel 3.4.1.2.4).
- Vi velger å modellere dødelighet i helsestadiet fjernmetastaser 1 ved å multiplisere med 2 som tilsvarer dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen (se kapittel 3.4.1.2.4).
- Vi modellerer dødelighet i helsestadiet fjernmetastaser 2 med sammenslåtte kurver for begge behandlingsarmer (se kapittel 3.4.1.2.4).
- Vi justerer kurasjonsantagelsen til 90 % (se kapittel 3.4.1.2.5).
- Vi tar høyde for legemiddelvinn ved etterfølgende behandling (ikke deling av hetteglass mellom pasienter) (se kapittel 4.1.2).
- Vi inkluderer kostnader for behandling med pemetrexed i tredjelinje (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer behandlingsslengde slik at atezolizumab og bevacizumab (som etterfølgende behandling) gis frem til progresjon, død eller i maks 2 år (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer administrasjonskostnaden fra 1 338 til 3 078 NOK per behandlingssyklus i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer kostnaden for en legetime (onkolog og lungespesialist) fra 3 100 til 711 NOK i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer antall sykehusinnleggelser per modellsyklus fra 0,33 og 0,50 for henholdsvis fjernmetastase 1 helsestadiet og fjernmetastase 2 helsestadiet til 0,20 i fjernmetastase 1 og fjernmetastase 2 (se kapittel 4.1.2).
- Vi baserer kostnadene for stereotaktisk strålebehandling og fullhjernebestråling på DRG koder 3N og 851D i henhold til en tidligere metodevurdering (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer kostnaden for livets slutfase fra 57 844 til 59 001 NOK i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (se kapittel 4.1.2).
- Vi ekskluderer kostnader ved tidsbruk knyttet til behandling for pasienter og pårørende (se kapittel 4.1.2).
- Vi endrer transportkostnaden per reise fra 548 til 1 451 NOK (726 per tur) i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (se kapittel 4.1.2).

Tabellen under viser hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER). De ulike endringene gjøres en etter en (dvs. ikke aggregert).

Tabell 29 Endringer i forutsetninger i Legemiddelverkets analyser.

Forutsetning	AstraZenecas base caseanalyse	Legemiddelverkets analyser	IKER maks AUP (numerisk endring sammenlignet med AstraZenecas base case)	
Antagelse om kurasjon (tidspunkt)	Tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (dvs. 5 år etter kirurgi (modellstart) for begge)	Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling	-65 898 (±0)	
		Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling	159 953 (+225 851)	
Forutsetning	AstraZenecas base caseanalyse	Legemiddelverkets analyser (analyse 1 og 2)	IKER maks AUP (numerisk endring ^a) – analyse 1	IKER maks AUP (numerisk endring ^b) – analyse 2
Treatment waning osimertinib	Ingen treatment waning (dvs. vedvarende behandlingseffekt)	Treatment waning ved 36 måneder	59 592 (+125 490)	521 612 (+361 660)
Dødelighet fra DFS	Som normalbefolkningen	10 % høyere dødelighet enn normalbefolkningen	-67 428 (-1 530)	161 813 (+1 860)
Dødelighet fra LRR	Som normalbefolkningen	Dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen	-61 322 (+45 769)	161 352 (+1 399)
Dødelighet fra DM1	Som normalbefolkningen eller som i FLAURA	Dobbelt så høy dødelighet enn normalbefolkningen	-54 492 (+11 406)	173 248 (+13 295)
Dødelighet fra DM2	Som i FLAURA (forskjellige kurver for intervensjon og komparator)	Sammenslåtte kurver for begge behandlingsarmer	-159 370 (-93 472)	42 481 (-117 471)
Antagelse om kurasjon (andel pasienter)	100 % av pasientene	90 % av pasientene	-45 513 (+20 385)	146 683 (-13 270)
Legemiddelsvinn ved etterfølgende behandling	Ekskludert	Inkludert	-82 286 (-16 388)	145 583 (-14 370)
Tredjelinjebehandling metastatisk sykdom (pemetrexed behandling)	Ekskludert	Inkludert	-79 822 (-13 924)	144 362 (-15 591)
Behandlingslengde atezolizumab og bevacizumab (som etterfølgende behandling)	Frem til progresjon, død eller i maks 444 modellsykluser	Frem til progresjon, død eller i maks 2 år	4 951 (+70 849)	233 729 (+73 776)

Administrasjonskostnad	1 338 NOK per behandlingssyklus	3 078 NOK per behandlingssyklus	-68 414 (-2 516)	158 176 (-1 777)
Kostnad for legetime (onkolog og lungespesialist)	3 100 NOK	711 NOK	-58 143 (+7 755)	163 142 (+3 190)
Kostnader knyttet til sykehusinnleggelse	Ressursbruk: 0,33 og 0,50 per modellsyklus i DM1 og DM2	Ressursbruk: 0,20 per modellsyklus i DM1 og DM2	-17 338 (+48 560)	202 874 (+42 921)
Engangskostnad for stereotaktisk strålebehandling/ fullhjernebestråling	22 331 NOK	210 974	-67 150 (-1 252)	150 161 (-9 791)
Kostnaden for livets slutfase	57 844 NOK	59 001 NOK	-65 956 (-59)	159 895 (-58)
Kostnader ved tidsbruk knyttet til behandling for pasienter og pårørende	Inkludert	Ekskludert	-48 023 (+17 875)	180 902 (+20 949)
Transportkostnad per reise	548 NOK	1 451 NOK	-71 979 (-6 081)	152 517 (-7 436)

a: numerisk endring i forhold til IKER på -65 898 NOK. b: numerisk endring i forhold til IKER på 159 953 NOK.

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyser er vist i tabellen under. Analysene er med dagens maksimalpris (maksimal AUP uten mva.) for alle legemidlene.

Tabell 30 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Legemiddelverkets hovedanalyse 1 - tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib			
	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	2 959 159	2 605 379	353 780
Totale QALYs	8,17	6,20	1,97
Totale leveår	10,60	8,11	2,49
Merkostnad per vunnet QALY			179 279
Merkostnad per vunnet leveår			142 293
Legemiddelverkets hovedanalyse 2 - tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib			
	Osimertinib	Monitorering	Differanse
Totale kostnader	3 343 429	2 605 379	738 051
Totale QALYs	7,47	6,20	1,27
Totale leveår	9,68	8,11	1,57
Merkostnad per vunnet QALY			581 056
Merkostnad per vunnet leveår			470 270

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

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

- Legemiddelkostnad for osimertinib
- Nyttevektene i DFS helsestadiet
- Kostnad for hospitalisering i helsestadiet DM1

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyser ved å utføre scenarioanalyser, se under.

Tabell 31 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse 1, basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Hovedanalyse SLV	Endring	IKER maks AUP (numerisk endring)	IKER LIS AUP (numerisk endring)
Legemiddelverkets hovedanalyse 1:			179 279	
Dødelighet fra LRR	2 (dobbelte så høy dødelighet enn normalbefolkningen)	1,5	178 934 (-346)	
		1,75	179 104 (-176)	
Antagelse om kurasjon (andel pasienter)	90 % av pasientene	85 % av pasientene	199 601 (+20 322)	
		95 % av pasientene	159 914 (-19 365)	
		99 % av pasientene	144 310 (-34 970)	
Nyttevekt LRR	LRR = 0,825; lik som i DFS (antagelse)	LRR = 0,794; basert på antagelse	178 918 (-361)	
Nyttevekt LRR	LRR = 0,825; lik som i DFS (antagelse)	LRR = 0,733; basert på antagelse	178 215 (-1 064)	
Nyttevekt DM1	DM1 = 0,794; basert på FLAURA	DM1 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	170 206 (-9 073)	
Nyttevekt DM1 og DM2	DM1 = 0,794; basert på FLAURA DM2 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	DM1 = 0,823 og DM2 = 0,727; basert på AURA3 (ID2018_057)	184 079 (+4 799)	
Nyttevekt DM1 og DM2	DM1 = 0,794; basert på FLAURA DM2 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	DM1 = 0,7796; basert på ARCHER 1050 DM2 = 0,6400; basert på Chouaid et al. (26) (ID2018_094)	178 390 (-889)	
Andel av pasienter behandlet med adjuvant osimertinib som er aktuelle for re-behandling med osimertinib	80 %	70 %	162 686 (-16 593)	
		85 %	187 482 (+8 203)	
		90 %	195 623 (+16 344)	

Tabell 32 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse 2, basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Hovedanalyse SLV	Endring	IKER maks AUP (numerisk endring)	IKER LIS AUP (numerisk endring)
Legemiddelverkets hovedanalyse 2:			581 056	
Dødelighet fra LRR	2 (dobbelte så høy dødelighet enn normalbefolkningen)	1,5	580 353 (-703)	
		1,75	580 724 (-332)	
Antagelse om kurasjon (andel pasienter)	90 % av pasientene	85 % av pasientene	568 071 (-12 984)	
		95 % av pasientene	596 865 (+15 809)	
		99 % av pasientene	611 011 (+29 956)	
Nyttevekt LRR	LRR = 0,825; lik som i DFS (antagelse)	LRR = 0,794; basert på antagelse	581 763 (+708)	
Nyttevekt LRR	LRR = 0,825; lik som i DFS (antagelse)	LRR = 0,733; basert på antagelse	583 152 (+2 097)	
Nyttevekt DM1	DM1 = 0,794; basert på FLAURA	DM1 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	548 694 (-32 362)	
Nyttevekt DM1 og DM2	DM1 = 0,794; basert på FLAURA DM2 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	DM1 = 0,823 og DM2 = 0,727; basert på AURA3 (ID2018_057)	597 365 (+16 310)	
Nyttevekt DM1 og DM2	DM1 = 0,794; basert på FLAURA DM2 = 0,640; basert på Labbé et al. (17)	DM1 = 0,7796; basert på ARCHER 1050 DM2 = 0,6400; basert på Chouaid et al. (26) (ID2018_094)	577 869 (-3 187)	
Andel av pasienter behandlet med adjuvant osimertinib som er aktuelle for re-behandling med osimertinib	80 %	70 %	551 671 (-29 384)	
		85 %	595 392 (+14 336)	
		90 %	609 499 (+28 443)	

- Dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen**

Legemiddelverket mener modelleringen av overlevelse er basert på lite rimelige antagelser. I flere helsestadier har pasientene lik risiko for død som den generelle befolkningen til tross for at sykdommen har kommet tilbake. Legemiddelverket etterspurte mulighet for å justere overlevelse slik at den kan settes noe lavere enn den generelle befolkningen. AstraZeneca leverte dette sammen med noen danske registerdata som AstraZeneca mener støtter en overdødelighet på 1,03 i forhold til den generelle befolkningen, dvs. 3 % høyere, hos pasienter i DFS helsestadiet. Legemiddelverket ser at en endring fra 10 % overdødelighet til 3 % overdødelighet i DFS hadde ingen innvirkning på antall genererte LYs i DFS, noe som er uventet. Ved endringer under 10 % ser det ut som SMR multipliser funksjonaliteten i modellen ikke

virker. Vi mener dette belyser lite troverdig modellering og gir estimater det er vanskelig å vurdere om er klinisk plausible.

Legemiddelverket viser effekten av forskjellige antagelser om høyere dødelighet (sammenlignet med den generelle befolkningen) i helsestadiet LRR. Endringene har liten innvirkning på IKER.

- **Antagelser om kurasjon**

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med støttet antagelsen om kurasjon, men først 5 år etter avsluttet behandling og mente at 100 % kurasjon var noe høyt. Legemiddelverket tester forskjellige kurasjonsandeler i scenarioanalyser. Endringene har liten innvirkning på IKER.

Legemiddelverket vil påpeke at en endring i tidspunkt for kurasjon fra 5 år i begge armer til 5 og 8 år for henholdsvis monitorering og osimertinib har stor innvirkning på IKER (+ 225 851 NOK i AstraZenecas base caseanalyse). Antall leveår og kvalitetsjusterte leveår (QALY) i osimertinib-armen går ned; henholdsvis -1,88 og -1,41 år (udiskontert). Dette skyldes at pasienter i større grad får tilbakefall og havner i helsestadiene LRR, DM1, DM2 og død enn ved antatt kurasjon ved 5 år. Tilbakefall medfører igjen høye behandlings- og oppfølgingskostnader. Tidspunkt for kurasjon er dermed en viktig parameter som påvirker noen av de viktigste overgangene i modellen.

- **Nyttevekter**

Legemiddelverket vurderer at nyttevektene i helsetilstandene LRR og DM1 virket noe høye (se kapittel 3.4.3). Legemiddelverket har i scenarioanalysene prøvd å vise effekten av lavere nyttevekter i LRR og DM1, og har utført scenarioanalyser med nyttevekter som ble brukt i tidligere metodevurderinger av legemidler for EGFR-positiv metastatisk NSCLC. Alternative scenarier har liten innvirkning på IKER.

- **Re-behandling med osimertinib**

Re-behandling med osimertinib (dvs. behandling med osimertinib ved metastatisk sykdom etter adjuvant behandling med osimertinib) vil være aktuell når tumoren fortsatt har en EGFR-mutasjon som er sensitiv for osimertinib. AstraZeneca legger til grunn at 80 % av pasientene re-behandles med osimertinib i sin base caseanalyse, basert på klinikerinnspill. Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med kunne ikke anslå for hvor stor andel av pasienter re-behandling vil være aktuell. Vi viser effekten av forskjellige andeler (70, 85 og 90 %) på modellresultatet. Endringene har liten innvirkning på IKER.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med monitorering ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- Mellom 179 000 og 581 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Mellom 142 000 og 470 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for adjuvant behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med monitorering:

- Mellom [redacted] og [redacted] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Mellom [redacted] og [redacted] NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 61,4 millioner NOK inkludert mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. [REDACTED] millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 36,4 millioner NOK inkludert mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene. Innsparingene her i forhold til budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er et resultat av at adjuvant behandling med osimertinib medfører lavere behandlingstkostnader ved etterfølgende behandling i CUA-en, bl.a. på grunn av færre og mindre alvorlige tilbakefall (og tilhørende innleggelse og behandling), for intervensjon sammenlignet med komparator.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. [REDACTED] millioner NOK.

Legemiddelverket vil påpeke at grunnlaget for og input i modellen er svært usikkert, noe som derfor gjør at estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være usikkert. Hvis adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall av sykdommen vil det kunne føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer, men hvis den adjuvante behandlingen bare utsetter tilbakefall til etter avsluttet adjuvant behandling vil behandlingstkostnader for etterfølgende behandling av sykdomsresidiv komme i tillegg til osimertinibkostnadene i den adjuvante perioden.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativ. Denne behandlingen kan også kombineres med kjemoterapi eller immunterapi. Etter behandling med kurativ intensjon får pasienter oppfølging og etterkontroll. Selv om behandling for pasienter med stadium I-III gis med kurativ intensjon, forekommer tilbakefall ofte. Risikoen for å dø av NSCLC øker sterkt etter tilbakefall av sykdom. Osimertinib er den første MT-godkjente adjuvantbehandlingen for NSCLC. For å være aktuell må pasienten ha stadium IB-III A NSCLC, gjennomgått fullstendig tumorreseksjon og ha epidermal vekstfaktoreseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner. Norske klinikere har estimert at om lag 30 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib hvert år i Norge.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen kommer fra ADAURA-studien. ADAURA er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase III-studie. ADAURA inkluderte 682 pasienter med EGFR-mutasjonspositiv (Ex19del eller L858R) NSCLC som har hatt fullstendig tumorreseksjon og som har eller ikke har blitt tidligere behandlet med adjuvant kjemoterapi. ADAURA demonstrerte en statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsresidiv eller død for pasienter behandlet med osimertinib, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo (hasard ratio (HR) = 0,20, 99.12 % konfidensintervall (KI): 0,14 – 0,30, $p < 0,001$). I tillegg viser studiedataene at adjuvant behandling med osimertinib gav færre tilbakefall i form av fjernmetastaser enn placebo og at majoriteten av tilbakefall var lokoregionalt. For placebo var de fleste tilbakefallene i form av fjernmetastaser. Data for totaloverlevelse (OS) var svært umodne ved tidspunktet for DFS-analysen. Det ble observert 29 dødsfall i populasjonen med stadium II – IIIA (osimertinib: 9, og placebo: 20). Studien er fortsatt pågående. AstraZeneca forventer nye datakutt med oppdaterte effektdata (DFS og OS) i Q2 2022 og 2023, men forventer at OS-data fortsatt vil være svært umodne ved det nye datakuttet.

Gjennom studien ADAURA er det vist en tydelig DFS gevinst og færre fjernmetastatiske tilbakefall ved adjuvant behandling med osimertinib i denne pasientpopulasjonen. Det mangler kliniske data som støtter opp om at dette kan overføres til en OS-gevinst for pasientene, og OS-data fra ADAURA er ikke anvendt i modellen. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med framholdt at data for OS vil være svært viktig for å kunne si noe om nytten ved behandling med osimertinib i adjuvant setting. De forklarer at det kan være mulig at man oppnår samme OS-gevinst i begge armer, eller relativt stor andel av gevinsten, ved å introdusere osimertinib først ved tidspunkt for tilbakefall i stedet for å gi det til alle som adjuvant behandling. De påpekte også at vi per i dag ikke vet om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter residivet fremfor at disse forhindres.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med adjuvant behandling med osimertinib sammenliknet med monitorering (dvs. ingen legemiddelbehandling). I studien ble behandlingen gitt frem til sykdomsresidiv, uakseptabel toksisitet eller i maks 3 år. Med listepris for osimertinib (maksimal AUP uten mva.) er merkostnad for legemiddelbehandling (for adjuvant osimertinib) per pasient om lag 1 553 000 NOK. Kostnadsøkningen som skyldes den adjuvante behandlingen motsettes av lavere behandlingskostnader ved etterfølgende behandling i modellen, bl.a. på grunn av færre og mindre alvorlige tilbakefall (og tilhørende innleggelses og behandling), for intervensjon sammenliknet med komparator.

Vi har beregnet at merkostnad for osimertinib sammenlignet med monitorering, vil være mellom 179 000 - 581 000 NOK per vunnet QALY (maksimal AUP) da det mangler kliniske data om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det. På grunn av svært umodne OS-data er OS-data fra ADAURA ikke anvendt i modellen. Viktige overgangssannsynligheter i modellen bygger på ulike, usikre kilder, noe som derfor gjør at modellresultatet vil være usikkert. Klinikere framholdt at data for totaloverlevelse vil være svært viktig for å kunne si noe om nytten ved behandling med osimertinib i adjuvant setting. Det er en mulighet for at tilbakefall utsettes, men at ikke dette nødvendigvis forlenger livet til pasientene.

Hvis adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall av sykdommen vil det kunne føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer, men hvis den adjuvante behandlingen bare utsetter tilbakefall til etter avsluttet adjuvant behandling vil behandlingstkostnader for etterfølgende behandling av sykdomsresidiv komme i tillegg til osimertinibkostnadene i den adjuvante perioden.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er alvorlig. Fem-års-overlevelsesheter er suboptimale og varierer fra 36 % for pasienter med stadium IIIA-sykdom til 71 % for pasienter med stadium IB-sykdom (6). Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen som følges opp med monitorering har et absolutt prognosetap (APT) på 7 – 9 QALYs avhengig av hvilken alder som legges til grunn.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener det er utfordringer med den innsendte kliniske effektdokumentasjonen fra ADAURA og den helseøkonomiske analysen. De viktigste er:

- DFS-data er umodne.
- OS-data er svært umodne, og per i dag er det umulig å si om osimertinib fører til en overlevelseshet eller ikke sammenlignet med placebo. Dette er en vanlig utfordring i en adjuvant setting.
- Det er usikkert i hvilken grad gevinsten i DFS for osimertinib-armen sammenlignet med placebo-armen fører til en gevinst i OS.
- Per i dag er det også usikkert om adjuvant behandling med osimertinib bare utsetter residivet fremfor at disse forhindres.
- Tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen.
- Modellen er unødvendig kompleks og består av nitten overgangssannsynligheter der de kliniske dataene fra ADAURA kun informerer 4 av dem. Datakildene for de resterende 15 overgangssannsynlighetene er basert på FLAURA, registerdata og generell befolkningsdødelighet. Viktige overgangssannsynligheter i modellen bygger på ulike kilder og eksterne studier som ikke er direkte overførbare til vår pasientpopulasjon, og hvor vurdering av klinisk plausibilitet ikke er mulig å gjøre på en god måte. Legemiddelverket mener også at modelleringen av overlevelse er unødvendig komplisert og basert på lite rimelige antagelser.

Legemiddelverket har likevel valgt å gå videre med modellen fordi DFS-gevinsten er så tydelig.

Til tross for mangel på OS-data, predikerer AstraZenecas analyse en overlevelseshet for osimertinib på 3,39 år sammenlignet med monitorering. Kurasjonsantagelsen utgjør en betydelig andel av den predikerte overlevelsesheten. Legemiddelverket vurderer at modellert overlevelseshet for osimertinib

sammenlignet med monitorering kan være for stor i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis, basert på klinikerinnspill.

Siden det per i dag er uklart om adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall eller bare utsetter det vurderer Legemiddelverket at det ikke er mulig å konkludere med hvilket scenario med tidspunkt for kurasjon i osimertinib-armen som er mest plausibelt i norsk klinisk praksis. Vi presenterer derfor to hovedanalyser der forskjellige tidspunkter for kurasjon legges til grunn:

- Analyse 1: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 5 år for osimertinib, som vil være 2 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling (analyse 1 bruker samme forutsetning som AstraZeneca)
- Analyse 2: tidspunkt for kurasjon er satt til 5 år for komparator og 8 år for osimertinib, som vil være 5 år etter avsluttet 3-års adjuvant behandling

Samlet sett er grunnlaget for og input i modellen svært usikkert, noe som derfor gjør at modellresultatet vil være usikkert.

Legemiddelverket vil påpeke at OS-data fra framtidige planlagte datakutt fortsatt kan være umodne.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i at det vil være cirka 30 pasienter årlig som er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 36,4 millioner NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene (basert på maksimal AUP inkludert mva.). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. [redacted] millioner NOK. Legemiddelverket vil påpeke at grunnlaget for og input i modellen er svært usikkert, noe som derfor gjør at estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være usikkert.

Statens legemiddelverk, 19-05-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
Randi Krontveit
Kristie van Lieshout

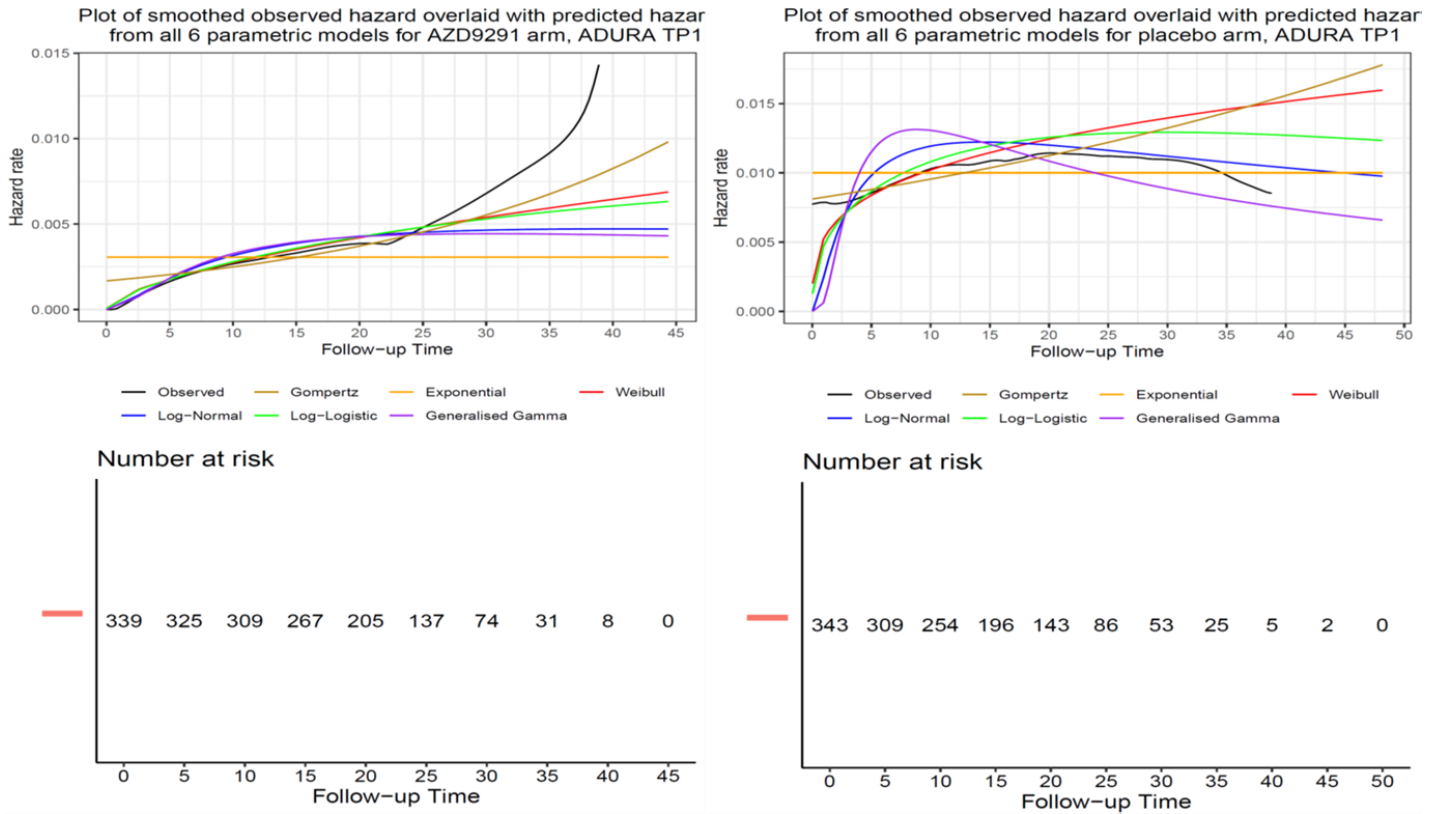
REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram 2021 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>].
2. Kreftlex. Lungekreft 2022 [Available from: <https://kreftlex.no/Lungekreft>].
3. Kreftregisteret. Lungekreft 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>].
4. Kreftregisteret. Årsrapport for lungekreft 2020 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Arsrapport-fra-kvalitetsregistrene/Arsrapport-for-lungekreft/arsrapport-for-lungekreft-2020/>].
5. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008.
6. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2016;11(1):39-51.
7. European Medicines Agency. Tagrisso-H-C-004124-II-0039-G: EPAR - Assessment Report - Variation 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>].
8. Kreftregisteret. Årsrapport for lungekreft 2019. 2020.
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Tagrisso 2022 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>].
10. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(18):1711-23.
11. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2018_005: Tagrisso (osimertinib) til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. 2021.
12. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon (ID2018_057). Oppdatert metodevurdering. 2018 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/osimertinib-tagrisso>].
13. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2018_094 Dakomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/dacomitinib-vizimpro>].
14. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. New England journal of medicine. 2018;378(2):113-25.
15. Statistisk sentralbyrå. Statistikkbanken. 07902: Dødelighetstabeller, etter kjønn og alder 1966 - 2021 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/07902/>].

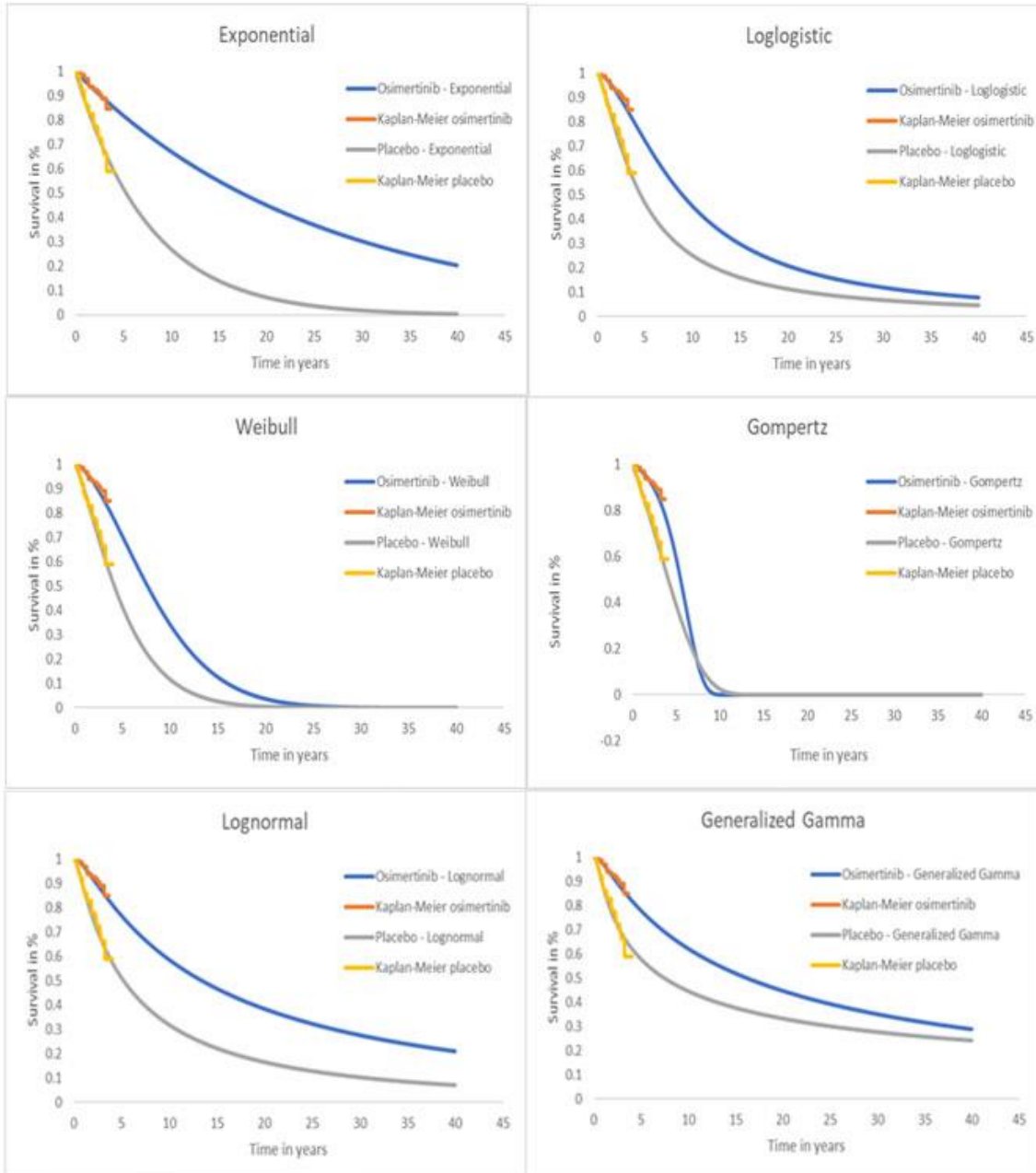
16. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(25):2589-97.
17. Labbé C, Leung Y, Lemes JGS, Stewart E, Brown C, Cosio AP, et al. Real-world EQ5D health utility scores for patients with metastatic lung cancer by molecular alteration and response to therapy. *Clinical lung cancer*. 2017;18(4):388-95. e4.
18. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and quality of life outcomes*. 2009;7(1):1-9.
19. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;1095-108.
20. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping functions in health-related quality of life: mapping from two cancer-specific health-related quality-of-life instruments to EQ-5D-3L. *Medical Decision Making*. 2015;35(7):912-26.
21. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
22. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2018_031 Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaksel og carboplatin ved førstelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-iii>].
23. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
24. National Institute for Health and Care Excellence. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [ID3835]. Committee Papers 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta761/history>].
25. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. Regelverk 2022. DRG-liste. 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-1>].
26. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non–small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of thoracic oncology*. 2013;8(8):997-1003.
27. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: KURVER OG PLOTT FRAMSKREVNE DATA

DFS → LRR



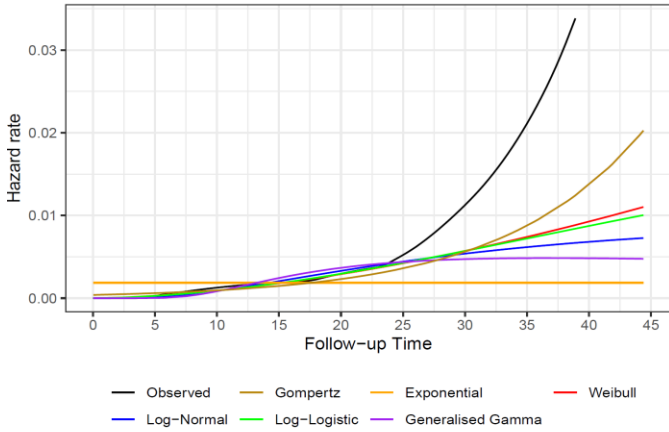
Figur 19 Glatta hasardsplott for osimertinib (venstre) og placebo (høyre) fra ADAURA med hasard for parametriske kurver for DFS til LRR. Kilde: (innsendt dokumentasjon).



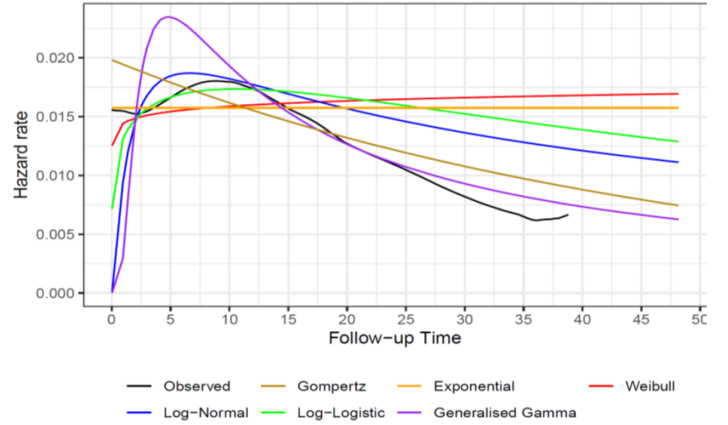
Figur 20 Osimertinib og placebo for DFS til LRR fra ADAURA framskrevet med parametriske kurver. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

DFS → DM1

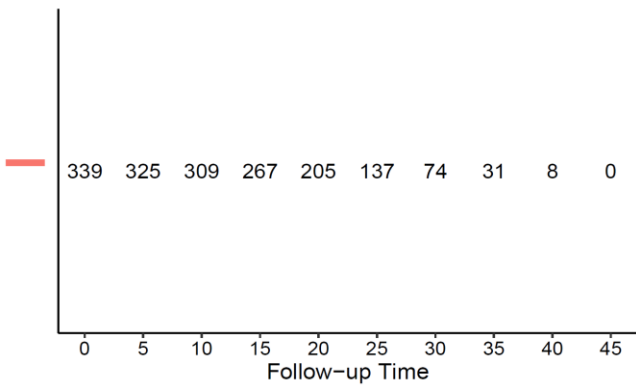
Plot of smoothed observed hazard overlaid with predicted hazard from all 6 parametric models for AZD9291 arm, ADURA TP2



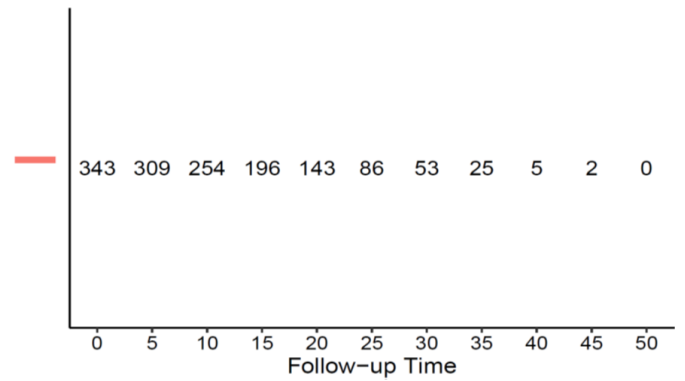
Plot of smoothed observed hazard overlaid with predicted hazard from all 6 parametric models for placebo arm, ADURA TP2



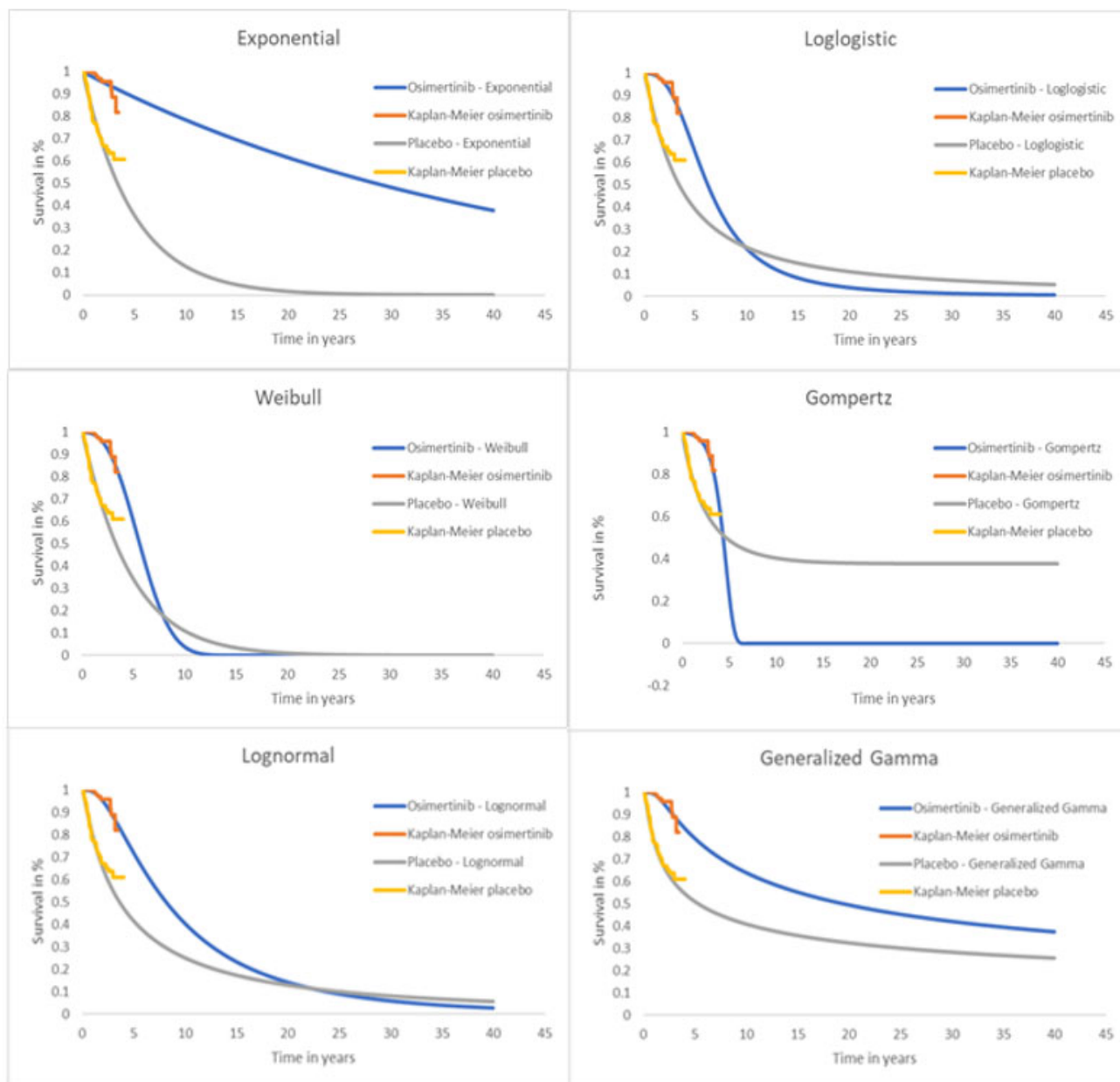
Number at risk



Number at risk

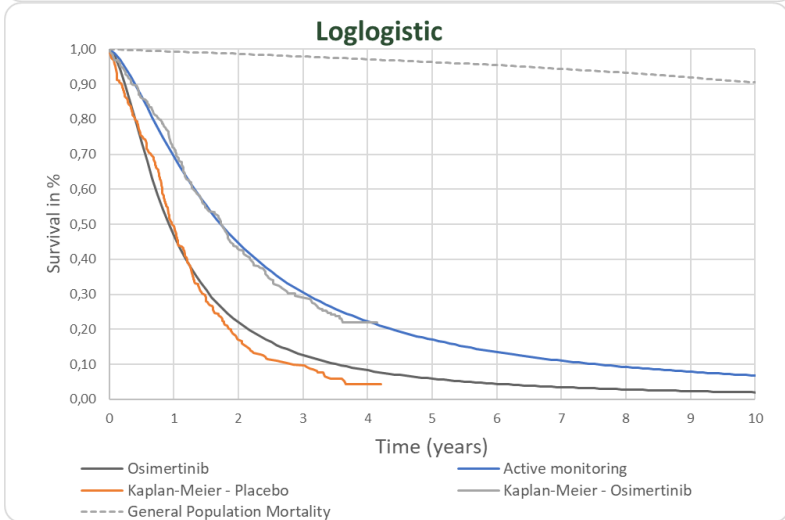
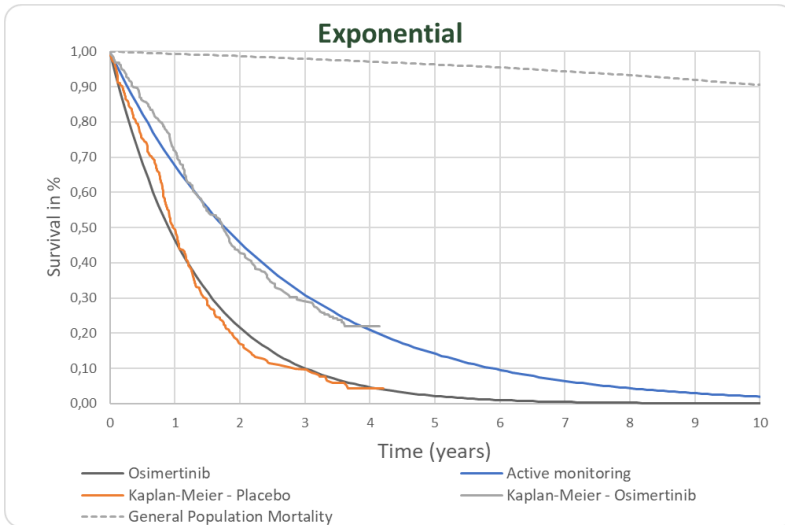
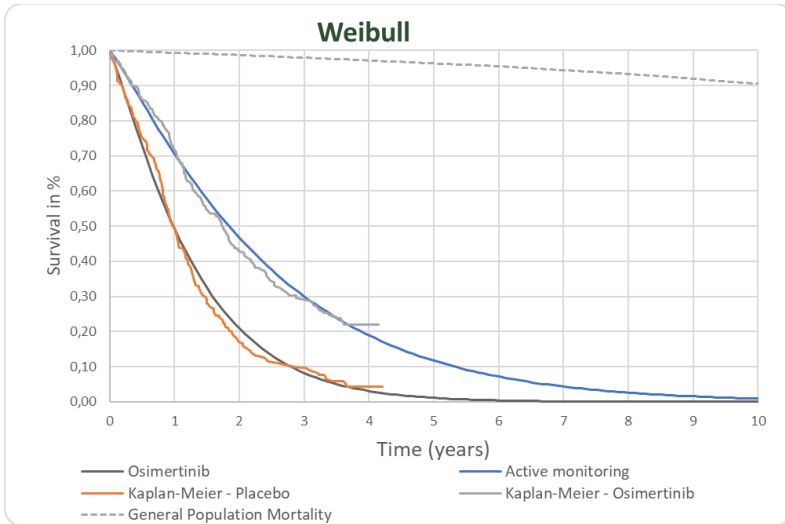


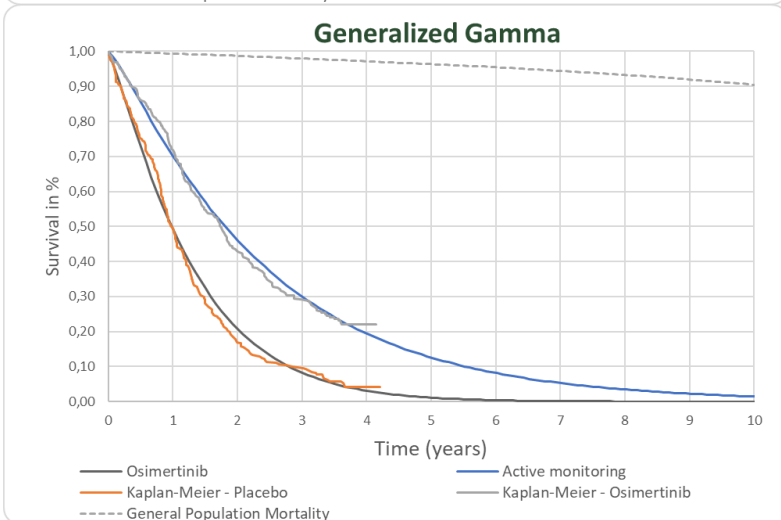
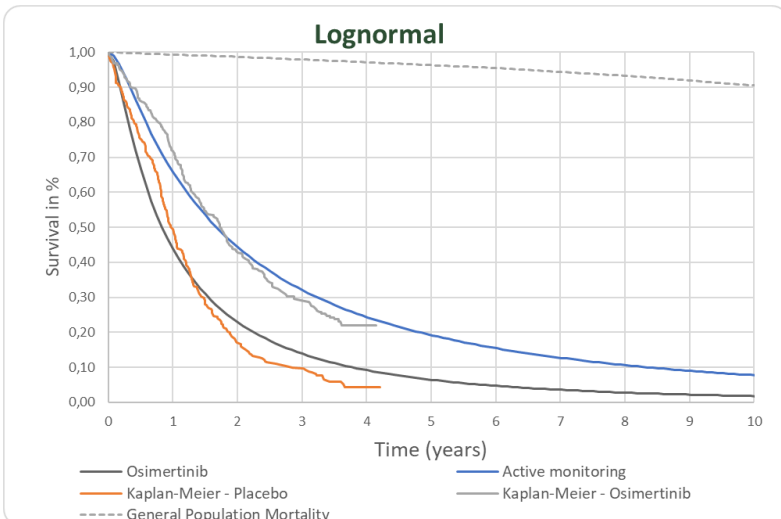
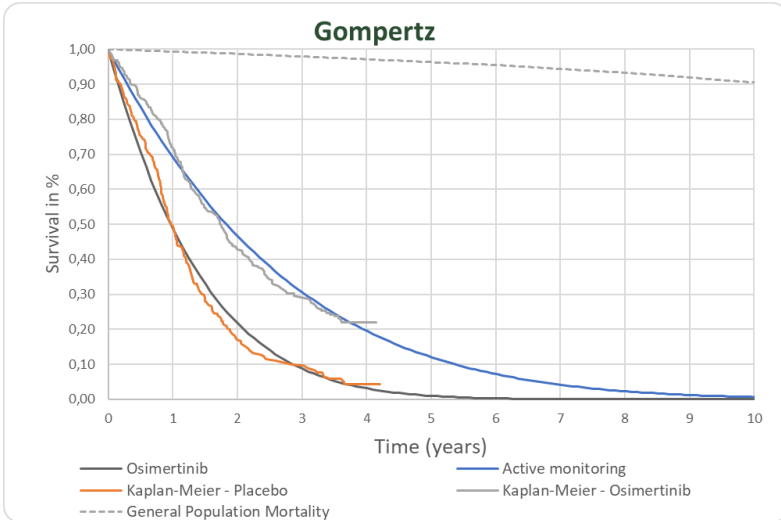
Figur 21 Glatta hasardsplott for osimertinib (venstre) og placebo (høyre) fra ADAURA med hasard for parametriske kurver for DFS til DM1. Kilde: (innsendt dokumentasjon).



Figur 22 Osimertinib og placebo for DFS til DM1 fra ADAURA framskrevet med parametriske kurver. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

DM1 → DM2





APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med monitorering.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Medianalder for diagnostisering av lungekreft i Norge, uansett stadium og type, var 72 år for begge kjønn i 2020 (4). I tidligere metodevurderinger av EGFR-TKI-hemmere har gjennomsnittsalderne på 65, 66 og 68 år ved første-, og andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk sykdom blitt lagt til grunn (11-13). Pasienter som behandles med kurativ intensjon og som er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib vil naturligvis være noe yngre enn pasienter med lokalavansert/metastatisk sykdom. I innsendt dokumentasjon beskriver AstraZeneca at norske kliniske eksperter de har vært i kontakt med anslår at alderen til aktuelle pasienter for adjuvant behandling med osimertinib ligger mellom 63 og 69 år. Legemiddelverket velger å beregne APT for et intervall med alderen 63-67.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell 34 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «sykdomsfri» livskvalitetsvekt 0,825 for en gjennomsnittlig 63 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 63-åring lavere – den er 0,811 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,811/0,825.

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{S_A} - P^*_A$

Tabell 33 Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder	A	63 – 67
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{S_A}$	14,9 – 17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	8,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert	P^*_A	8,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	6,6 – 9,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 7 – 9 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (27), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 34 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette fordi beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket anslår at antallet pasienter som vil være aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib etter fullstendig tumorreseksjon er rundt 30 pasienter årlig, basert på innspill fra en norsk klinisk ekspert som mente at både pasienter som har fått adjuvant kjemoterapi etter kirurgi og de som ikke har fått adjuvant kjemoterapi vil være aktuelle for osimertinib. AstraZeneca har estimert denne gruppen (dvs. de som har fått adjuvant kjemoterapi og de som ikke har fått adjuvant kjemoterapi) til å være ca. like stor. Ved hjelp av registerdata har AstraZeneca kommet fram til at det er ca. 33 norske pasienter som blir diagnostisert med stadium IB-III A NSCLC og som får kirurgi og er EGFR-positive hvert år. AstraZeneca har imidlertid lagt til grunn i sine budsjettberegninger at bare de som har fått adjuvant kjemoterapi er aktuelle for adjuvant behandling med osimertinib.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tagrisso (osimertinib) i de første fem årene er presentert i Tabell 35. Dette gjelder for situasjonen der Tagrisso (osimertinib) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 36.

Tabell 35 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso og monitorering over den neste femårs-perioden – dersom Tagrisso tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (osimertinib)	30	30	30	30	30
Monitorering	0	0	0	0	0

Tabell 36 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso og monitorering over den neste femårs-perioden – dersom Tagrisso IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (osimertinib)	0	0	0	0	0
Monitorering	30	30	30	30	30

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av:

- Kun legemiddelkostnader av adjuvant behandling med Tagrisso (spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett).
- Legemiddelkostnader av adjuvant behandling og etter tilbakefall, testkostnader, administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsetilstandene, kostnader ved behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase (spesialisthelsetjenestens totale budsjett).

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyser. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 37 viser legemiddelkostnadene til adjuvant behandling per pasient per år når adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) blir tatt i bruk, mens Tabell 38 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelkostnadene inkluderer kun kostnader av adjuvant behandling med Tagrisso (dvs. kostnader før tilbakefall av sykdommen).

Tabell 37 Legemiddelutgifter (i NOK, maks AUP inkl. mva.) per pasient per år – dersom Tagrisso (osimertinib) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	821 400	657 304	569 451	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		821 400	657 304	569 451	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			821 400	657 304	569 451
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				821 400	657 304
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					821 400

Tabell 38 Legemiddelutgifter (i NOK, maks AUP inkl. mva.) per pasient per år – dersom Tagrisso (osimertinib) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3	0	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4	0	0	0	0	0

Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5	0	0	0	0	0
------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for adjuvant behandling med Tagrisso (maks AUP, inkl. mva. og uten diskontering) er presentert i Tabell 39.

Tabell 39 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (osimertinib) blir innført	24 642 000	44 361 135	61 444 673	61 444 673	61 444 673
Tagrisso (osimertinib) blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	24 642 000	44 361 135	61 444 673	61 444 673	61 444 673

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 61,4 millioner NOK inkl. mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ■■■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader av adjuvant behandling og etter tilbakefall, testkostnader, administrasjonskostnader, kostnader knyttet til helsetilstandene, kostnader ved behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase er presentert i tabellen under.

Tabell 40 Forventet samlet budsjettvirkning av Tagrisso (osimertinib) ved aktuell indikasjon. Maksimal AUP inkl. mva., uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer: Tagrisso	25 441 439	48 073 918	70 555 505	77 520 466	85 468 122
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (bare adjuvant behandling)	24 642 000	44 361 135	61 444 673	61 444 673	61 444 673
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	799 438	3 712 783	9 110 832	16 075 793	24 023 449
Minus: Tagrisso tas ikke i bruk	6 045 937	18 740 376	34 196 244	49 859 460	64 165 385
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten (bare adjuvant behandling)	0	0	0	0	0
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	6 045 937	18 740 376	34 196 244	49 859 460	64 165 385
= Budsjettvirkning av anbefaling	19 395 502	29 333 542	36 359 261	27 661 006	21 302 737

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med adjuvant behandling med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 36,4 millioner NOK inkl. mva. (basert på maksimalpriser) i det året med størst budsjettkonsekvens av de fem første årene. Innsparingene her i forhold til budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er et resultat av at adjuvant behandling med osimertinib medfører lavere behandlingkostnader ved etterfølgende behandling i CUA-en, bl.a. på grunn av færre og mindre alvorlige tilbakefall (og tilhørende innleggelse og behandling), for intervensjon sammenlignet med komparator.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensene i det året med størst budsjettkonsekvens ca. ██████ millioner NOK.

Legemiddelverket vil påpeke at grunnlaget for og input i modellen er svært usikkert, noe som derfor gjør at estimerte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett vil være usikkert. Hvis adjuvant behandling med osimertinib forhindrer tilbakefall av sykdommen vil det kunne føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer, men hvis den adjuvante behandlingen bare utsetter tilbakefall til etter avsluttet adjuvant behandling vil behandlingkostnader for etterfølgende behandling av sykdomsresidiv komme i tillegg til osimertinibkostnadene i den adjuvante perioden.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

23. mai 2022

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

AstraZeneca (AZ) kommentar til hurtig metodevurdering av ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.

AstraZeneca takker Legemiddelverket for en god og konstruktiv prosess. Vi har forståelse for at det kan være utfordrende å vurdere adjuvante terapier ettersom det tar lang tid å få robuste data på totaloverlevelse. Dette skyldes, som beskrevet i rapporten, at dette er behandling som gis med kurativ intensjon. Vi setter pris på de grundige og pragmatiske vurderingen Legemiddelverket har gjort, og at man har valgt å belyse usikkerheten ved å presentere to hovedanalyser som viser at behandling med Tagrisso er kostnadseffektivt uavhengig av når kurasjon inntreffer.

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

AstraZeneca ønsker å trekke fram at selv om det foreløpig foreligger begrensede data på totaloverlevelse, så vil adjuvant behandling med Tagrisso utvilsomt være et klinisk relevant behandlingstilbud. Cirka ti prosent av pasienter med lungekreft har en EGFR-mutasjon i kreftcellene, og disse har ofte god effekt av målrettet behandling med osimertinib. Tidligere data med osimertinib i metastatisk setting (FLAURA) viste signifikant bedre overlevelse sammenliknet med tidligere generasjoner EGFR hemmere, og det er derfor ikke utenkelig at adjuvant osimertinib vil føre til økt overlevelse også i tidlig stadium. Sykdomsfri overlevelse (DFS) er et direkte mål på effekten av et legemiddel og ADAURA studien viser en signifikant og klinisk relevant effekt av behandlingen sammenliknet med dagens standardbehandling samtidig som livskvaliteten hos pasientene som fikk legemiddelet ikke ble redusert.

Tagrisso viste redusert risiko for tilbakefall og mindre utbredelse av sykdommen ved tilbakefall. For den enkelte pasient betyr dette lavere risiko for å få kreft igjen, eller at det tar lengre tid før man får kreft på nytt. Dette i seg selv er et stort medisinsk gjennombrudd som kan komme pasientene til gode da risikoen for å dø av NSCLC øker etter tilbakefall av sykdom. Å være kreftfri så lenge som mulig har en verdi i seg noe som leder av norsk lungecancergruppe [uttrykte](https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/05/29/forskere--homerun-for-studie-pa-lungekreft/) da dataene fra studien ble presentert. (<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/05/29/forskere--homerun-for-studie-pa-lungekreft/>)

Fjernmetastaser: Studiedataene viser at færre pasienter behandlet med Tagrisso fikk fjernmetastaser enn de som mottok standardbehandling (hhv. 14 versus 96 pasienter). For pasienten vil dette spille en klinisk relevant rolle ettersom man i mange tilfeller da har mulighet til å (på nytt) kunne behandle med kurativ intensjon ved lokale tilbakefall. Vi mener at dette er et viktig aspekt som ikke kommer tydelig frem i sammendraget.

Hjernemetastaser: Forekommer hos en signifikant andel av pasienter med EGFRm NSCLC (20-40% i løpet av sykdomsforløpet) og påvirker livskvalitet og levetidsutsikter negativt. Osimertinib er per i dag den eneste EGFR hemmeren som har dokumentert effekt på hjernemetastaser fra

EGFRm NSCLC i metastatisk setting. I tillegg har man i studier sett at osimertinib synes å ha en preventiv effekt ettersom pasienter som fikk osimertinib hadde færre nye hjernemetastaser enn de som fikk første generasjons-TKler. I ADAURA studien fikk 10% av pasientene som mottok standardbehandling tilbakefall med hjernemetastaser mot 1% hos de som fikk osimertinib. Vi mener dette er et viktig aspekt å få frem når medikamentet vurderes i adjuvant setting.

AstraZeneca har tilbudt en rabatt som vi antar gjør osimertinib kostnadseffektiv for pasienter med EGFRm NSCLC i stadium IB til IIIA adjuvant behandling.

Vi ber om at beslutning fattes for osimertinib raskest mulig for at pasienter med stor risiko for tilbakefall skal få tilgang til et legemiddel med dokumentert effekt i denne settingen.