

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Ceritinib (Zykadia) –
Legemiddel til
førstelinjebehandling av
anaplastisk lymfomkinase-
positiv ikke-småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-06-2018

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zykadia (ceritinib). Legemiddelverket har vurdert metoden med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet i henhold til bestilling (ID2017_019 Legemiddel til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft) og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Ceritinib er et oralt legemiddel til behandling av anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av ALK-positiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 54 pasienter er aktuelle for behandling med Ceritinib hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis. Ceritinib er sammenlignet med crizotinib (Xalkori) i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom ceritinib og crizotinib, og relativ effekt mellom disse fremkommer via en justert, indirekte sammenligning uten felles anker. Det er stor usikkerhet rundt resultatene fra denne indirekte sammenligningen, se kapittel 2.1 og 3.4.1 for utdypende diskusjon.

Alvorlighet og helsetap

ALK-positiv NSCLC er en alvorlig sykdom som medfører nedsatt livskvalitet for tap av leveår.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sykdommen for denne populasjonen behandlet med crizotinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Kostnadseffektivitet

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

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, ved å bruke legemiddelpriser med rabatter som antatt i Novartis' hovedscenario (beskrevet i kapittel 4.1.3), er merkostnad for ceritinib, sammenlignet med crizotinib:

50 391 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

42 701 NOK per vunnet leveår.

Merkostnad for ceritinib sammenliknet med crizotinib ved bruk av LIS-priser er:

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

██████ NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har justert flere forutsetninger i sitt hovedscenario hvorav de viktigste er framskrivning av OS og PFS, livskvalitetsvektorer og modellering av bivirkninger. Størst usikkerhet er knyttet til den justerte indirekte sammenligningen som ligger til grunn for effektforskjell, spesielt for totaloverlevelse, mellom ceritinib og crizotinib. Det kan ikke utelukkes at ceritinib og crizotinib gir omtrent lik effekt på totaloverlevelsen.

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ceritinib ved behandling av ALK-positiv NSCLC vil være om lag 1 millioner NOK per år i år fem ved bruk av Novartis sine antakelser om priser. Ved bruk av LIS-priser vil budsjettvirkningen være om lag █████ millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zykadia (ceritinib). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Zykadia i henhold til bestilling (ID2017_019 Legemiddel til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft) og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. Ceritinib er sammenlignet med crizotinib (Xalkori) i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

Pasientgrunnlag i Norge

Tall fra Reseptregisteret viser at antall brukere av crizotinib var 54 i 2016. Legemiddelverket har brukt dette tallet til å estimere pasientgrunnet for ceritinib.

Alvorlighet og prognosetap

Anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) er en alvorlig sykdom som medfører nedsatt livskvalitet for tap av leveår.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sykdommen for denne populasjonen behandlet med crizotinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasienter med påvist anaplastisk lymfomkinase-positivitet, anbefaler det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft crizotinib som førstelinjebehandling inntil progresjon. Det finnes per i dag to andre ALK-hemmere med godkjent indikasjon for andrelinjebehandling etter crizotinib på markedet, men disse er foreløpig ikke metodevurdert.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom ceritinib og crizotinib, og relativ effekt mellom disse fremkommer via en justert, indirekte sammenligning uten felles anker. Den indirekte sammenligningen består av de pivotale fase 3 studiene for ceritinib og crizotinib (hhv. ASCEND-4 og PROFILE 1014). Det er stor usikkerhet rundt resultatene fra denne indirekte sammenligningen, se kapittel 2.1 og 3.4.1 for utdypende diskusjon.

Sikkerhet

Bivirkninger av grad 3/4 er hentet direkte fra ASCEND-4 og PROFILE 1014. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at ceritinib har en dårligere bivirkningsprofil, noe som ikke reflekteres i den innsendte modellen.

Effekt og sikkerhet er tilfredsstillende dokumentert, men Legemiddelverket har endret hvordan disse er inkorporert i modellen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Modellforutsetningene som Legemiddelverket mener er mest plausible, er oppsummert i tabellen under (Se Tabell 14: Legemiddelverkets hovedanalyse) for nærmere detaljer rundt de enkelte parameterne):

Tidshorisont
Ekspontiell parametrisering av total overlevelse (OS)
Ekspontiell parametrisering av progresjonsfri overlevelse (PFS)
Behandlingsvarighet ceritinib i førstelinje
Behandlingsvarighet ceritinib i andrelinje
Doseringsintensitet ceritinib i andrelinje
Livskvalitetsvekt post-progresjon
Half cycle correction
Bivirkninger
Påfølgende behandlinger
Indirekte kostnader

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av ceritinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er angitt i Tabell 1 (med legemiddelpriser og antagelser om rabatter som i hovedscenario til Novartis):

Tabell 1: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Antagelser om rabatter på legemidler som i hovedscenario til Novartis. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ceritinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	848 667	836 752	11 915
• Hvorav legemiddelkostnader	594 954	597 277	-2 323
Totale QALYs	3,28	3,04	0,24
Totale leveår	4,27	3,99	0,28
Merkostnad per vunnet QALY			50 391
Merkostnad per vunnet leveår			42 701

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse ved bruk av LIS-priser er angitt i Tabell 2.

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

	Ceritinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	██████	██████	██████
Totale QALYs	3,28	3,04	0,24
Totale leveår	4,27	3,99	0,28
Merkostnad per vunnet QALY			██████

Merkostnad per vunnet leveår			
------------------------------	--	--	--

Merkostnaden for ceritinib sammenliknet med crizotinib ved å bruke legemiddelpriser med rabatter som antatt i Novartis' hovedscenario (beskrevet i kapittel 4.1.3) er:

50 391 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

42 701 NOK per vunnet leveår.

Merkostnad for ceritinib sammenliknet med crizotinib ved bruk av LIS-priser er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår er høyere med LIS-priser enn med Novartis sine antakelser. Dette skyldes en høyere rabatt på komparator.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at parameteren behandlingsvarighet basert på seponeringsratene i førstelinje, betyr mest for modellresultatene (Novartis sin base case):

- IKER fra dominant → 202 383 kr.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ceritinib ved behandling av ALK-positiv NSCLC vil være om lag 1 millioner NOK per år i år fem ved bruk av Novartis sine antakelser om priser. Ved bruk av LIS-priser vil budsjettvirkningen være om lag ■ millioner NOK per år i år fem. Dette skyldes som nevnt over en høyere rabatt på komparator enn antatt av Novartis.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Den største usikkerheten er knyttet til den ujusterte, indirekte sammenligningen mellom ceritinib og crizotinib.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 ANAPLASTISK LYMFOMKINASE-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT LUNGEKREFT HOS VOKSNE.....	15
1.4.1 <i>Behandling med ceritinib</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med crizotinib</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	20
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	30
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	33
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Analyseperspektiv og tidshorisont</i>	35

4.1.2	<i>Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse</i>	36
4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	38
4.2	RESULTATER.....	40
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	40
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	40
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	42
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	43
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	44
5.3	BUDSJETTVIRKNING	44
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	47
	REFERANSER.....	49
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	55

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_019: Ceritinib (Zykadia) – Legemiddel til førstelinjehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Novartis Norge
Preparat:	Zykadia
Virkestoff:	Ceritinib
Indikasjon:	Førstelinjehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft
ATC-nr:	L01XE28
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-03-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-09-2017
Klinikere kontaktet for første gang	30-11-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-03-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-10-2017, 13-11-2017, 20-12-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-10-2017, 04-12-2017, 03-01-2018. Telefonmøte 12-01-2018. Møte 20. april 2018 vedrørende doseendring.
Rapport ferdigstilt:	Opprinnelig ferdigstilt april 2018. Oppdatert rapport ferdigstilt 20-06-2018
Saksbehandlingstid:	265 dager hvorav 64 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Doseringsregimet for ceritinib ble endret fra 750 til 450 mg etter at Legemiddelverket opprinnelig ble ferdig med rapporten. Dette medførte en ytterligere forsinkelse.
Saksutredere:	Mathyn Vervaart Søren Toksvig Klitkou Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Anne Siri Gløersen Martin Petersen Håkon Olav Leira Reino Heikkilä Odd Terje Brustugun
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.	

17/12351

20-06-2018 side 11/55

ORDLISTE

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
PFS	Progresjonsfri overlevelse
OS	Total overlevelse
TTD	Tid til behandlingsslutt
IKER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
QALY	Kvalitetsjustert leveår
APT	Absolutt prognosetap

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes ceritinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Metoden er vurdert med hensyn til prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Ceritinib er sammenlignet med crizotinib (Xalkori) i en kostnad-per-QALY analyse (CUA), Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Novartis Norge AS (Novartis).

Legemiddelverket ble opprinnelig ferdig med metodevurderingen april 2018. Rapporten ble sendt til ekstern gjennomlesning, og under denne perioden fikk Zykadia (ceritinib) ny godkjent dosering på 450 mg daglig. Det ble avholdt et møte med Novartis. På bakgrunn av prinsippet om bioekvivalens, ble det akseptert lik effekt og sikkerhet mellom gammel og ny dosering (hhv. 750 og 450 mg). Nye analyser er blitt gjennomført som følge av den nye doseringsregimet, i tillegg til mindre justeringer i enkelte modellparametere.

1.2 ANAPLASTISK LYMFOMKINASE-POSITIV AVANSERT IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen i Norge, mens det på verdensbasis er den mest utbredte kreftformen (1). NSCLC utgjør ca. 85 % av alle lungekrefttilfellene (2). En liten undergruppe av NSCLC-pasienter får påvist ALK-translokasjon, noe som resulterer i et fusjonsprotein (som oftest EML4-ALK) som virker som et onkogen og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Denne undergruppen av ALK-positive pasienter utgjør ca. 3-7 % av NSCLC-pasientene (3, 4). Basert på tall fra Reseptregisteret og bruken av crizotinib, ser det ut som det er ca. 50 nye pasienter med ALK-positiv avansert NSCLC i Norge årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

ALK-positiv avansert NSCLC er alvorlig.

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

Basert på data fra Reseptregisteret for crizotinib fra 2014, 2015 og 2016 (109 tilfeller), har Legemiddelverket beregnet en gjennomsnittlig alder hos norske NSCLC-pasienter som får førstelinjebehandling på omtrent 61 år. Tall fra OUS-Radiumhospitalet viser imidlertid at gjennomsnittsalderen på diagnosetidspunktet i 51 ALK-pos NSCLC pasienter diagnostisert i perioden 2014 – 2016 var 59 år. Legemiddelverket mener at et estimat fra norske registrere reflekterer norsk praksis bedre enn en selektert, hovedsakelig ikke-norsk populasjon basert på inklusjonskriteria i ASCEND-studien, og velger derfor å bruke 59 år basert på tall fra OUS-Radiumhospitalet. Legemiddelverket vurderer at man

ved de nye registerbaserte estimatene på alder besitter vesentlig mer informasjon om pasientgruppen enn hva tilfellet var ved tidligere metodevurderinger for samme indikasjon.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «pre-progresjon» livskvalitetsvekt 0,81. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot, er livskvalitetsvekten 0,80 for en gjennomsnittlig 59-åring (5). Dette er det justert for ved å gange prognoseanslaget med faktoren 0,80/0,81.

Tabell 3 Beregninger av alvorlighetsgrad

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

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

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV ALK-POSITIV AVANSERT LUNGEKREFT HOS VOKSNE

1.4.1 Behandling med ceritinib

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For en mer detaljert omtale av ceritinib, henvises det til preparatomtalen til Zykadia (6).

- *Indikasjon*
Ceritinib som monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC. I tillegg er ceritinib som monoterapi indisert til behandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med crizotinib. Denne metodevurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling.
- *Virkningsmekanisme*
Ceritinib har vist en effekt mot fusjonsproteinet EML4-ALK. Ceritinib hemmer autofosforylering av ALK, ALK-mediert fosforylering av nedstrøms signalproteiner og celledeling av ALK-avhengige kreftceller både *in vitro* og *in vivo*.
- *Dosering*
Anbefalt dose av ceritinib er 450 mg oralt én gang daglig til samme tid hver dag. Anbefalt maksimal dose er 450 mg daglig. Behandlingen bør bare fortsette så lenge man observerer en klinisk nytte. Dosereduksjoner på 150 mg daglig kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter som ikke tolererer 150 mg daglig. Kapslene tas på tom mage.
- *Bivirkninger*
Bivirkninger med forekomst $\geq 10\%$ er diaré, kvalme, oppkast, fatigue, unormale leverfunksjonstester, magesmerter, redusert appetitt, vekttap, forstoppelse, økt kreatinin i blod, utslett, anemi og øsofagale forstyrrelser. Grad 3-4-bivirkninger med forekomst $\geq 5\%$ er unormale leverfunksjonstester, fatigue, oppkast, hyperglykemi, kvalme og diaré.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

For pasienter med påvist ALK-positivitet, anbefaler det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft crizotinib som førstelinjebehandling inntil progresjon (1). Etter progresjon på crizotinib, er det per dags dato ingen skriftlige anbefalinger. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har hovedsakelig angitt ceritinib som andrelinje- og kjemoterapi (platinum-dublett) som tredjelinjebehandling. Ceritinib har også godkjent indikasjon for behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC tidligere behandlet med crizotinib, men dette er ikke metodevurdert av Legemiddelverket. Noen av klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, har angitt alectinib som en mulighet enten som andre- eller tredjelinjebehandling. Alectinib er per dags dato ikke ferdig metodevurdert for behandling av voksne pasienter med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med crizotinib. Metoder som er under vurdering skal som hovedregel ikke tas i bruk i norske sykehus. Det er imidlertid enighet blant klinikerne om at crizotinib er førstevalg, noe som er i henhold til handlingsprogrammet/nasjonale retningslinjer. Dersom ceritinib blir anbefalt tatt i bruk i sykehus, er det antatt at ceritinib vil fortrenge crizotinib som førstelinjebehandling.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er crizotinib.

1.4.4 Behandling med crizotinib

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For en mer detaljert omtale av crizotinib, henvises det til preparatomtalen til Xalkori (7).

- *Indikasjon*

Crizotinib er indisert som monoterapi til:

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

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

- *Virkningsmekanisme*

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

- *Dosering*

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

- *Bivirkninger*

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

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i vedlegg til innsendt dokumentasjon. Novartis kom fram til to studier som danner grunnlag for effektdata i den helseøkonomiske analysen, ASCEND-4 for ceritinib og PROFILE 1014 for crizotinib. Det ble ikke identifisert noen direkte sammenlignende studier mellom ceritinib og crizotinib. For å vise relativ effekt har Novartis sendt inn en justert, indirekte sammenligning (MAIC, matching adjusted indirect comparison). Effektmål benyttet i den helseøkonomiske analysen er progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Seku utfall
ASCEND-4 (8) Randomisert, åpen fase III studie	N=376. Voksne ≥18 år med bekreftet ALK- positiv avansert NSCLC, ikke tidligere behandlet med systemisk terapi.	N=189. Ceritinib 750 mg daglig, fastende. Dosereduksjon tillatt ned til minimum 300 mg daglig.	N=187. Intravenøs cisplatin [75 mg/m ²] eller karboplatin [AUC 5-6] pluss pemetreksed [500 mg/m ²] hver 21. dag. Etter fire sykluser uten progresjon, fikk de pemetreksed [500 mg/m ²] hver 21. dag som vedlikeholdsbehandling.	PFS	OS, C pasier utfall
PROFILE 1014 (9) Randomisert, åpen fase III studie	N=343. Voksne ≥18 år med bekreftet ALK- positiv avansert NSCLC, ikke tidligere behandlet med systemisk terapi.	N=172. Crizotinib 250 mg to ganger daglig.	N=171. Intravenøs cisplatin [75 mg/m ²] eller karboplatin [AUC 5-6] pluss pemetreksed [500 mg/m ²] hver 21. dag, maksimalt 6 sykluser.	PFS	OS, C pasier utfall

MAIC

Som det fremgår av Tabell 4 over, var det ulike behandlingsregimer mellom kontrollarmene i studiene. Novartis har derfor utført en justert, indirekte sammenlikning (matching adjusted indirect comparison [MAIC]), mellom crizotinib og ceritinib *uten* felles anker. Siden det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellom crizotinib og ceritinib i behandlingen av ALK-positiv, avansert NSCLC, er MAIC en metode for å sammenligne resultater mellom to ulike studier. Dette gjøres ved å justere forskjeller i baseline pasientkarakteristika som man mener har betydning for utfallsmålene, slik at studiepopulasjonene blir mer sammenlignbare. Individuelle pasientdata fra ASCEND-4 justeres, slik at baseline pasientkarakteristika blir mest mulig lik de aggregerte baseline pasientkarakteristika fra PROFILE 1014. Vektene ble estimert med en propensity score modell. Uten felles anker, antar man at alle prognostiske faktorer og/eller parametere som kan påvirke utfallsmålene er gjort rede for, noe som ofte *ikke* er tilfelle. Spesielt bakenforliggende faktorer som ikke er gjort rede for i studiedesignet vil være vanskelig å justere for. Utfallsmålene som sammenlignes er PFS og OS.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har avdekket en rekke svakheter med innsendt MAIC, i tillegg til de svakhetene Novartis selv nevner. Metodevurderingen sammenligner effekten av ceritinib (ASCEND-4) mot crizotinib (PROFILE 1014). Siden den innsendte MAIC'en ikke hadde felles anker (felles komparator), mener Legemiddelverket at det ville være mer korrekt å bruke studiepopulasjonene for intervensjonsarmene, og ikke hele ITT-populasjonene slik Novartis har gjort, i den indirekte sammenlikningen. Det var ikke store forskjeller i aggregerte pasientkarakteristika mellom ITT-populasjonen og intervensjonsarmene, men det kan ikke ses bort fra at det introduseres unødvendig støy i analysen ved å blande inn de ulike komparatorarmene.

Novartis benyttet en digital konvertering av estimater på OS og PFS fra de publiserte Kaplan-Meier kurvene fra PROFILE 1014 i analysen. Innsendte OS data fra Novartis avvek fra Legemiddelverkets egen avlesning. Reproduerte data for OS (ved 12 måneder) for crizotinib var lavere fra Novartis enn hva den publiserte overlevelsen fra PROFILE 1014 skulle tilsi. Videre var reproduerte data for OS fra måned 27 og

senere også lavere enn det som var rapportert fra PROFILE 1014. Dette vil isolert sett øke den relative effekten av ceritinib mot crizotinib.

Legemiddelverket ba om en alternativ MAIC basert på de kriterier som vi mente var mest relevante:

- kun intervensjonsarmene, ikke komparatorarmene fra studiene
- reproduserte OS data basert på Legemiddelverkets avlesninger
- PFS data fra uavhengig komite som inndata i MAIC'en for både ceritinib og crizotinib

Dette ble avslått av Novartis og begrunnet med at en nye analyse basert på Legemiddelverkets kriterier antakeligvis ikke ville gi veldig forskjellige resultater fra den allerede innsendte analysen. Novartis mente derfor at dette ikke ville være god bruk av ressurser.

Legemiddelverkets vurdering

På grunn av manglende anker i den innsendte MAIC'en, er det vanskeligere å vurdere om justeringene mellom populasjonene var adekvate. Med et felles anker kunne resultatene fra komparatorarmene bli brukt som en validering på at justeringene for intervensjonsarmene var gode nok. Når analysen er gjort uten anker, vil bruken av ITT-populasjonene kunne bidra til skjevheter mellom intervensjonsarmene som man i utgangspunktet prøver å ta høyde for i en MAIC. En tilleggsanalyse basert på Legemiddelverkets kriterier kunne også ha styrket robustheten av resultatene dersom de hadde vist lignende resultat. Legemiddelverket godtar allikevel den innsendte effektdokumentasjonen (estimerte HR for OS og PFS som tilstrekkelig for metodevurderingen. Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til effektforskjellene mellom ceritinib og crizotinib fra den innsendte MAIC'en.

Som følge av ny godkjent dosering (fra 750 til 450 mg daglig) og påvist bioekvivalens, har Legemiddelverket godtatt resultater fra ASCEND-4 som en proxy for 450 mg-doseringen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Pasientpopulasjonen vil være voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC. Generelt har denne pasientpopulasjonen en dårlig prognose. Ceritinib er indisert for både førstelinjebehandling og for andrelinjebehandling etter tidligere behandling med crizotinib. Denne metodevurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling. Dersom ceritinib anbefales tatt i bruk i førstelinje, vil indikasjonen for andrelinje i praksis bortfalle. Basert på data fra Reseptregisteret for crizotinib, har Legemiddelverket beregnet en gjennomsnittlig alder hos norske NSCLC-pasienter som får førstelinjebehandling på omtrent 59 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Ceritinib-armen fra ASCEND-4 hadde en median alder på 55 år og en svak overvekt av kvinner. Fordelt på etnisitet var 55 % kaukasiere, 40 % asiater og 5 % klassifisert som «Annet». De fleste hadde en WHO «performance status» på 0 eller 1, mens 7 % hadde en «performance status» på 2. Røykestatus fordelt etter «Aldri», «Tidligere røyker» og «Røyker» var henholdsvis 57, 35 og 8 % (8).

Crizotinib-armen fra PROFILE 1014 hadde en median alder på 52 år og en overvekt av menn (68 %). Fordelt på etnisitet var 53 % «hvite», 45 % asiater og 2 % klassifisert som «Annet». 94 % hadde en ECOG «performance status» på 0 eller 1, mens 6 % hadde en «performance status» på 2. Røykestatus fordelt etter «Aldri», «Tidligere røyker» og «Røyker» var henholdsvis 62, 33 og 6 % (9).

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

Pasientpopulasjonen i modellen er sammensatt av intervensjonsarmene i ASCEND-4 (ceritinib) og PROFILE 1014 (crizotinib). I modellen er ceritinib-armen basert på individuelle pasientdata, mens for crizotinib-armen er det benyttet aggregerte data fra den publiserte studien. Startalder i modellen er satt til 54 år (gjennomsnittsalderen fra ASCEND-4) og tidshorisonten er satt til 20 år.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen i den innsendte modellen stemmer generelt relativt godt overens med hva som forventes i norsk klinisk praksis. Startalder i modellen er av kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslått som noe lavere enn forventet i norsk klinisk praksis. Dette kan i praksis innebære en dårligere prognose i norsk klinisk praksis enn det som er modellert.

Andelen asiater er høyere enn hva som forventes i norsk klinisk praksis, men kliniske eksperter mener etnisitet ikke har en avgjørende betydning for effekten av behandling i denne avgrensede populasjonen med ALK-mutasjon.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Flere av de kliniske ekspertene bemerket at andelen pasienter med ECOG status lik 2 vil være høyere i norsk klinisk praksis. Pasientpopulasjonene i ASCEND-4 og PROFILE 1014 er altså å anse som noe friskere og mer selektert enn hva som forventes utenfor de kliniske studiene.

Modellens tidshorisont er satt til 20 år, noe som kan betraktes som noe langt, da prognosen til denne pasientgruppen er dårlig. Dette bekreftes av kliniske eksperter. Det er imidlertid mulig å endre dette i modellen til 15, 10, 5, 4, 3, 2, og 1 år.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen, men velger en kortere tidshorisont på 15 år i den helseøkonomiske modellen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er det per i dag crizotinib som er anbefalt førstelinjebehandling ved ALK-positiv, avansert NSCLC. Dersom ceritinib blir anbefalt tatt i bruk som førstelinjebehandling, antar vi at det vil bli brukt i henhold til indikasjon, jf. kapittel 1.4.1. Preparatomtalen angir anbefalte dosereduksjoner og tiltak ved bivirkninger, og det anbefales at pasienter som ikke tolererer 150 mg daglig bør avslutte behandlingen. Det er ikke angitt i preparatomtalen om behandlingen bør avsluttes ved progresjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I ASCEND-4 fikk pasientene ceritinib 750 mg daglig i fastende tilstand. Behandling etter progresjon var tillatt hos pasienter som fortsatt hadde klinisk nytte av behandlingen. Pasienter som ikke tolererte dosen på 750 mg daglig, kunne fortsette behandlingen med dosereduksjoner på 150 mg per reduksjon. Den laveste tillatte dosen var 300 mg daglig. 84 % av pasientene med bekreftet sykdomsprogresjon av en uavhengig komite, fortsatte behandling med ceritinib. Av pasientene som fortsatte behandling etter progresjon, fikk 59 % videre behandling i minst to sykluser (42 dager) som følge av fortsatt klinisk nytte (8).

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

Novartis bruker i modellen (base case) anbefalt daglig dose for ceritinib 450 mg daglig (ny godkjent dosering). I modellen styres behandlingens lengde av to parametere, det som kommer først av sykdomsprogresjon eller behandlingsstopp (discontinuation). Det er mulig å endre behandlingens lengde slik at det bestemmes ut fra kun én parameter: enten sykdomsprogresjon eller behandlingsstopp.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar at ceritinib vil bli brukt etter progresjon, slik som i ASCEND-4, så lenge behandlende lege mener det fortsatt gir klinisk nytte. I fravær av studiedata på doseintensitet for 450 mg doseringen, benyttes den indiserte doseringen i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar behandling med ceritinib 450 mg daglig, inntil opphør av klinisk nytte som intervensjon i den helseøkonomiske analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

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

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen for komparator er hentet fra PROFILE 1014. Pasientene fikk crizotinib 250 mg to ganger daglig. Behandlingen kunne fortsette etter progresjon så lenge utprøver vurderte det som klinisk nyttig. Av pasientene som progredierte på crizotinib, fortsatte 73 % med behandling etter progresjon (median 3,1 måneder).

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

I modellen (base case) benyttes anbefalt dose av crizotinib 500 mg daglig, justert for doseintensitet. Doseintensitet er hentet fra vedlegg 3 til Australian Public Assessment Report for Crizotinib (10). Behandlingslengde følger samme struktur som for ceritinib, altså inntil sykdomsprogresjon eller behandlingsstopp (base case). Det er også mulig å endre stoppkriteriet til enten sykdomsprogresjon eller til behandlingsstopp.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar i modellen at ceritinib vil bli brukt etter progresjon, slik som i PROFILE 1014, så lenge behandelende lege mener det fortsatt gir klinisk nytte. Dette kan medføre en overestimering av crizotinib-behandling etter progresjon, fordi pasienter i norsk klinisk praksis i dag har andre alternativer.

Legemiddelverket godtar behandling med crizotinib 500 mg daglig, justert for doseintensitet, som komparator i den helseøkonomiske analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Novartis har sendt inn studiepublikasjoner på de randomiserte kontrollerte studiene ASCEND-4 (NCT01828099) (8) og PROFILE 1014 (NCT01154140) (9).

Utfall

Utfall i analysen var PFS og OS, hvor PFS var definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon vurdert av uavhengig komite eller død. OS var tid fra randomisering til død uansett dødsårsak.

Statistisk metode

Novartis har utført en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) hvor ceritinib og crizotinib sammenlignes. Utgangspunktet for en MAIC er en re-vekting av pasientkarakteristika fra ASCEND-4 slik at disse «matcher» aggregerte pasientkarakteristika i PROFILE 1014 og dermed kan sammenlignes med de aggregerte pasientkarakteristika fra denne studien. Vektene er basert på en propensity score model av individdata fra ASCEND-4 mot sannsynligheten for at pasientene befinner seg enten i ASCEND-4 eller i PROFILE 1014 studien. Etter re-vekting sammenlignes utfallene OS og PFS ved en Cox model for finne det relative rateforholdet mellom behandlingene i form av en hazard ratio.

Begrunnelse for MAIC

Grunnen til at studieutfallene ikke sammenlignes indirekte i en nettverksmetaanalyse med kjemoterapi som felles anker, er at det ble benyttet platinum-dublett med vedlikeholdsbehandling i ASCEND-4 til forskjell fra behandlingen PROFILE 1014-studien. Dette kan ha bidratt til forskjellene i PFS mellom kjemoterapi-armene i hhv. ASCEND-4 og PROFILE 1014. OS ved 12 måneder var allikevel tilsvarende for kjemoterapi-armene i de to studiene. For en nettverksmetaanalyse med både ceritinib, alectinib og crizotinib med kjemoterapi som anker henvises det til EUnetHTA (11) med en diskusjon av begrensningene i denne analysen.

Siden kjemoterapi-armene mellom de to studiene ikke anses som likeverdige har Novartis foretatt en MAIC uten anker.

Studiene ble av Novartis vurdert like nok til at en MAIC kunne gjennomføres basert på baselinemålinger med individdata fra ASCEND-4 og aggregerte pasientkarakteristika fra PROFILE 1014. Utgangspunktet for den matching-justerte analysen var alle karakteristika oppsummert i Tabell 1 og 2 i PROFILE 1014 studien, se Tabell 5 'Pooled ITT' under.

Tabell 5. Pasientkarakteristika i de ulike armene i ASCEND-4 og PROFILE 1014 og de samlede 'Pooled ITT' som er brukt til matching og re-vekting av individdata fra ASCEND-4.

	ASCEND-4			PROFILE 1014		
	Pooled ITT (n=376)	Ceritinib (n=189)	Chemotherapy	Pooled ITT (n=343)	Crizotinib (n=172)	Chemotherapy
Age, years						
Mean (SD)	53.9 (12.6)	54.5 (12.8)	53.3 (12.5)	-	-	-
Median [Range]	54 [22 - 81]	55 [22 - 81]	54 [22 - 80]	-	52 [22 - 76]	54 [19 - 78]
Age category, n (%)						
<65 yr	295 (78.5)	143 (75.7)	152 (81.3)	288 (84.0)	-	-
≥65 yr	81 (21.5)	46 (24.3)	35 (18.7)	55 (16.0)	-	-
Sex, n (%)						
Female	216 (57.4)	102 (54.0)	114 (61.0)	212 (61.8)	104 (60.5)	108 (63.2)
Male	160 (42.6)	87 (46.0)	73 (39.0)	131 (38.2)	68 (39.5)	63 (36.8)
Race, n (%)						
Caucasian	202 (53.7)	104 (55.0)	98 (52.4)	176 (51.3)	91 (52.9)	85 (49.7)
Asian	158 (42.0)	76 (40.2)	82 (43.9)	157 (45.8)	77 (44.8)	80 (46.8)
Other	16 (4.3)	9 (4.8)	7 (3.7)	10 (2.9)	4 (2.3)	6 (3.5)
Smoking status, n (%)						
Never smoked	230 (61.2)	108 (57.1)	122 (65.2)	218 (63.6)	106 (61.6)	112 (65.5)
Former smoker	116 (30.9)	66 (34.9)	50 (26.7)	110 (32.1)	56 (32.6)	54 (31.6)
Current smoker	30 (8.0)	15 (7.9)	15 (8.0)	15 (4.4)	10 (5.8)	5 (2.9)
Tumor histology/cytology, n (%)						
Adenocarcinoma	363 (96.5)	180 (95.2)	183 (97.9)	322 (93.9)	161 (93.6)	161 (94.2)
Other	13 (3.5)	9 (4.8)	4 (2.1)	21 (6.1)	11 (6.4)	10 (5.8)
ECOG performance score, ¹ n (%)						
0 or 1	351 (93.4)	176 (93.1)	175 (93.6)	324 (94.5)	161 (93.6)	163 (95.3)
2	24 (6.4)	13 (6.9)	11 (5.9)	18 (5.2)	10 (5.8)	8 (4.7)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
Extent of disease, n (%)						
Locally advanced	14 (3.7)	9 (4.8)	5 (2.7)	7 (2.0)	4 (2.3)	3 (1.8)
Metastatic	362 (96.3)	180 (95.2)	182 (97.3)	336 (98.0)	168 (97.7)	168 (98.2)
Time since first diagnosis, ² months						
Median [Range]	1.7 [0.4 - 258.6]	1.6 [0.5 - 129.1]	1.8 [0.4 - 258.6]	1.2 [0 - 114.0]	1.2 [0 - 114.0]	1.2 [0 - 93.6]
Brain metastases, ³ n (%)						
Present at randomization, n (%)	115 (30.6)	58 (30.7)	57 (30.5)	92 (26.8)	45 (26.2)	47 (27.5)
Present at screening, n (%)	121 (32.2)	59 (31.2)	62 (33.2)	-	-	-

Abbreviations:

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standard Deviation; WHO: World Health Organization.

Datinnhentning fra PROFILE 1014

Novartis innhentet data fra PROFILE 1014 ved at to forskere uavhengig av hverandre ekstraherte data på baseline karakteristika og utfallsmål ved 12 måneder samt gjorde manuell avlesning av punkttestimater fra publiserte OS- og PFS kurver. Gjennomsnittet av de to kurveavlesningene ble lagt til grunn for de endelige tallene på OS og PFS. Uenighet om avlesning ble vurdert av en tredjeperson.

Sammenligning av baseline karakteristika før og etter re-vekting

Etter re-vekting var pasientkarakteristika for ASCEND-4 fullstendig lik de aggregerte verdiene fra PROFILE 1014, se Tabell 6. Før re-vekting var det også stort samsvar mellom publiserte pasientkarakteristika i de to studiene. Etter re-vekting var den effektive utvalgsstørrelsen for ASCEND-4 340 pasienter på tvers av ceritinib- og kjemoterapiarmene, en reduksjon fra 376 pasienter. Før re-vekting var det kun andelen aktive røykere som var signifikant forskjellig mellom de to studiene ($p = 0,046$) hvilket gitt at det blir foretatt 10 sammenligninger er 40% sannsynlighet at vil forekomme.

Tabell 6. Pasientkarakteristika før og etter matching og re-vekting av individdata fra ASCEND-4.

	Before Matching			After Matching		
	ASCEND-4 (CER + Chemo)	PROFILE 1014 (CRZ + Chemo)	P-value	ASCEND-4 (CER + Chemo)	PROFILE 1014 (CRZ + Chemo)	P-value
	N = 376	N = 343		ESS = 340	N = 343	
Age < 65 years	78.5%	84.0%	0.060	84.0%	84.0%	1.000
Female	57.4%	61.8%	0.234	61.8%	61.8%	1.000
Race - White ^[3]	53.7%	51.3%	0.518	51.3%	51.3%	1.000
Race - Asian ^[3]	42.0%	45.8%	0.311	45.8%	45.8%	1.000
Current smoker	8.0%	4.4%	0.046 *	4.4%	4.4%	1.000
Former smoker	30.9%	32.1%	0.725	32.1%	32.1%	1.000
Adenocarcinoma ^[4]	96.5%	93.9%	0.093	93.9%	93.9%	1.000
ECOG performance score 0 or 1 ^[5,6]	93.6%	94.8%	0.517	94.8%	94.8%	1.000
Metastatic disease ^[7]	96.3%	98.0%	0.181	98.0%	98.0%	1.000
Brain metastases ^[8]	30.6%	26.8%	0.266	26.8%	26.8%	1.000

Notes:

* P-values < 0.05 were considered significant; CER = ceritinib; CRZ = crizotinib; ESS = effective sample size after weighting

Sammenligning av utfall før og etter vekting

Tabell 7 sammenligner utfallene PFS og OS mellom ceritinib og crizotinib før og etter re-vekting.

Sammenlignet med crizotinib, var ceritinib forbundet med en signifikant lengre tid til progresjon både før og etter re-vekting. Etter re-vekting var ceritinib forbundet med en høyere median tid til progresjon, 25,2 måneder (KI, 13,9 - ikke rapportert) mot 10,8 måneder for crizotinib (KI, 8,5 – 13,8). Log rank test var signifikant (p-verdi 0,003) og hazard ratio indikerte lengre tid til progresjon (HR 0,64, KI, 0,47 – 0,87).

Andelen uten progresjon ved 1 år var tilsvarende høyere for ceritinib enn for crizotinib (61.7% vs. 47.8%, p-verdi = 0,015). Ceritinib var ikke forbundet med en statistisk signifikant lavere dødelighet, selv om den numeriske forskjellen for punkttestimatet i den re-vektede analysen viste en HR på 0,82 (KI, 0,54 – 1,27). Test for proporsjonal hazard ble ikke forkastet for hverken PFS eller OS.

Tabell 7. Utfallene PFS og OS før og etter matching og re-vekting av individdata fra ASCEND-4.

	Before Matching				After Matching			
	Ceritinib (ASCEND-4) N = 189 [A]	Crizotinib (PROFILE 1014) N = 172 [B]	Response difference (95% CI) [A] - [B]	P-value ^[1]	Ceritinib (ASCEND-4) ESS = 171 [C]	Crizotinib (PROFILE 1014) N = 172 [D]	Response difference (95% CI) [C] - [D]	P-value ^[2]
PFS								
Median (month), 95% CI ^[3]	16.6 (12.6, 27.2)	10.8 (8.5, 13.8)			25.2 (13.9, NR)	10.8 (8.5, 13.8)		
Log-rank test, P-value				0.010 *				0.003 *
HR (CER vs. CRZ), 95% CI		0.68 (0.51, 0.91)		0.010 *		0.64 (0.47, 0.87)		0.004 *
1-year PFS rate, 95% CI ^[4]	59.9%	47.8%	12.0% (1.1%, 23.0%)	0.031 *	61.7%	47.8%	13.9% (2.7%, 25.0%)	0.015 *
OS								
Median (month)	NR	NR			NR	NR		
Log-rank test, P-value				0.602				0.386
HR (CER vs. CRZ), 95% CI		0.89 (0.59, 1.35)		0.590		0.82 (0.54, 1.27)		0.376
1-year OS rate, 95% CI ^[4]	83.6%	83.3%	0.3% (-7.8%, 8.4%)	0.943	84.8%	83.3%	1.5% (-6.7%, 9.6%)	0.722

Notes:

* P-values < 0.05 were considered significant; CER = ceritinib; CI = confidence interval; CRZ = crizotinib; ESS = effective sample size after weighting; KM = Kaplan-Meier; NR = not reached

[1] Before matching, PFS/OS rates at 1-year were compared using the Chi-squared test; PFS and OS were compared using the log-rank test and the Cox proportional hazards model. If the proportional hazards assumption was violated, the HR estimated from the Cox model may not be valid.

[2] After matching, the weighted Chi-squared test, the weighted log-rank test, and the weighted Cox model were used for the comparison. The weights were estimated from matching the patient baseline characteristics between ASCEND-4 and PROFILE 1014.

[3] Before matching, the 95% CIs for median PFS in both trials were calculated on the log-log scale using the KM estimator. After matching, the weighted 95% CI for ASCEND-4 was calculated on the log scale using the Nelson-Aalen estimator. The 95% CI for PROFILE 1014 was the same before and after matching.

[4] After matching, the PFS and OS rates at 1-year were estimated using the weighted KM method.

Innsendt modell

Som base-case i innsendelsen til Novartis anvendes proporsjonal hazard parametriseringer. Novartis har også et alternativ med parametriseringer av de to behandlingene hver for seg, som da sammenlignes ujustert og naivt.

Som base-case anvender Novartis estimatene for HR fra MAIC-en med en eksponentiell parametrisering av overlevelse i den helseøkonomiske modellen. Novartis gjør dette ved å anvende forholdet mellom ceritinib og crizotinib på den fremskrevne kurven for ceritinib. Novartis inverterer derfor forholdet mellom HR i analysen, slik at HR for crizotinib dermed blir $1/0,64=1,563$ for PFS og $1/0,82=1,22$ for OS. I tillegg til parametrisering med eksponentiell fordeling av utfallene, som er brukt i base-case, tester Novartis også tilpasning ved andre modeller, som Weibull, log-logistisk, log-normal og Gompertz. Modellen tillater imidlertid kun valg mellom eksponentiell, Weibull og Gompertz i analysen basert på MAIC (siden dette er modellene for proporsjonal hazard i analysen til Novartis), mens alle modellvalg er tilgjengelige for den naive og ujusterte sammenligningen. I de naive analysene av PFS er det gjennomgående log-normal som viser beste matematiske tilpasning til utfallene, mens for OS viste eksponentiell best tilpasning for ceritinib mens log-normal var best for crizotinib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anvender ikke analysene som er basert på de naive sammenligningene og individuelt tilpassede parametriseringene til hver enkelt behandling, ceritinib og crizotinib.

I analysen basert på MAIC-en, er Legemiddelverket ikke enige i anvendelsen av HR på kurven for ceritinib. I MAIC-en re-vektes pasientene i ASCEND-4 slik at de «matcher» pasientkarakteristika for crizotinib i PROFILE 1014.

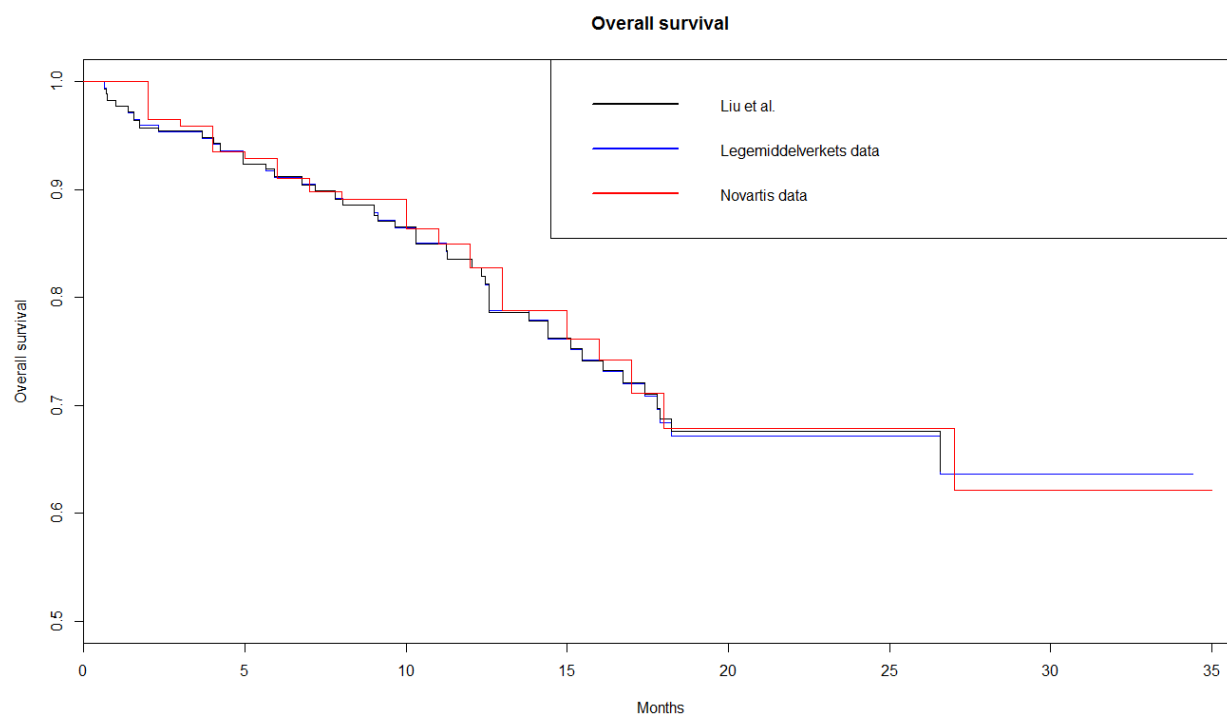
HR burde derfor anvendes på kurven for crizotinib fra PROFILE 1014. I egne analyser anvender derfor Legemiddelverket de HR estimatene Novartis har beregnet for ceritinib på kurvene observert i PROFILE 1014.

OS- og PFS-data for crizotinib er avlest manuelt fra publiserte Kaplan-Meier kurver fra PROFILE 1014. Legemiddelverket mener det er stor risiko for feil ved en slik avlesning og dermed også ved framskrivningen som legges til grunn, især for totaloverlevelse. Dette kan ha ført til både lavere og høyere høyde på overlevelseskurven for crizotinib enn det som reelt var tilfellet. Det rekonstruerte datasettet med metoden til Guyot (12), som Novartis benytter, er ikke vist i innsendt dokumentasjon, hvilket umuliggjør en sammenligning. Eksempelvis viste kurvene fra PROFILE 1014 en overlevelse på 0,638 ved 26,6 måneder mens det fra Novartis, basert på deres avlesning, ble hevdet å være 0,622 ved måned 26,0. Legemiddelverket mener dette kan ha påvirket den estimerte HR for forholdet mellom ceritinib og crizotinib.

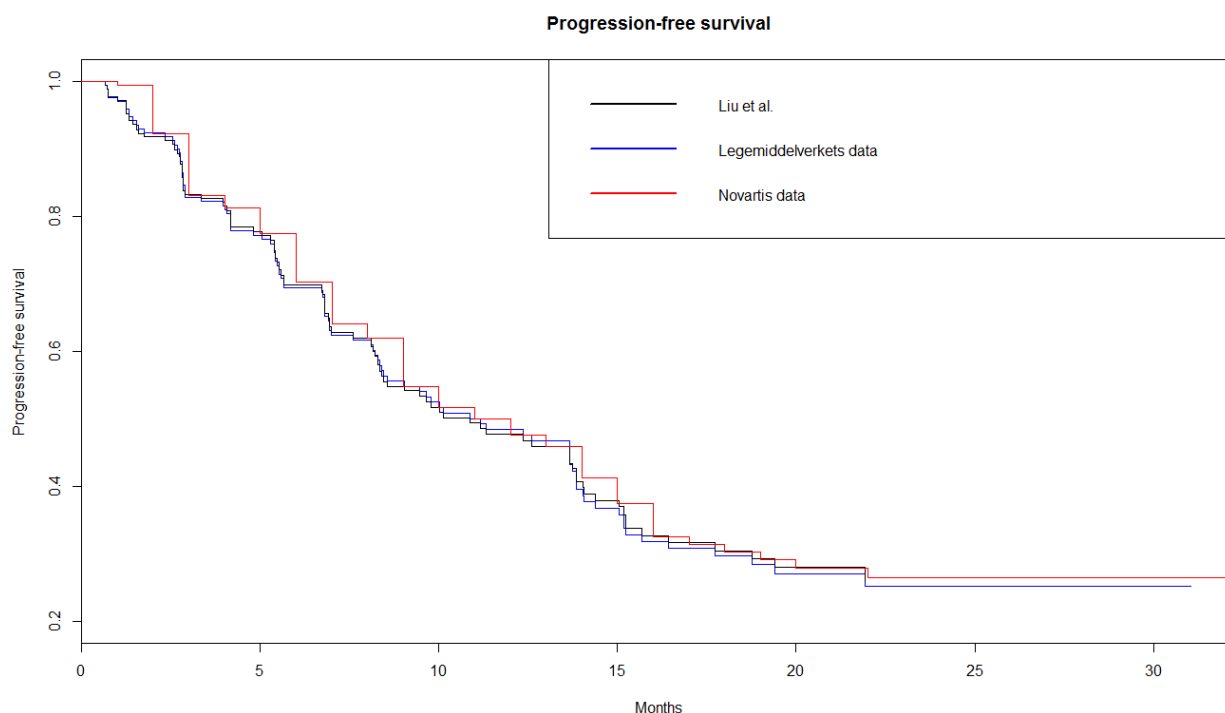
Legemiddelverket har påpekt dette overfor Novartis og etterspurt en ny MAIC med nye avlesninger av kurvene. Dette avslo Novartis. Legemiddelverket ønsket også en ny versjon av MAIC-en hvor kun intervensjonsarmene (uten kjemoterapi-armene) inngikk for å kunne vurdere sensitiviteten til analysen. Eksempelvis var forskjellen i andelen røykere drevet av kjemoterapi-armen i PROFILE 1014, som var 4%. Andelen røykere for crizotinib var 6% og nærmere andelen oppgitt i ASCEND-4 på 8%. Novartis hadde gjennomført en rekke versjoner av MAIC-en². Med allerede eksisterende programsyntaks for slike variasjoner anslo Legemiddelverket at tiden og ressursene for å gjennomføre en slik analyse ville være minimal. Novartis avslo å endre MAIC-en til kun å sammenligne intervensjonsarmene. Legemiddelverket mener dette er en stor svakhet ved det innsendte materialet at alle armene utenom de to behandlingsarmene sammenlignes indirekte.

Legemiddelverket har derfor selv digitalisert kurvene fra PROFILE 1014 med metodene beskrevet av Liu et al. (13). I motsetning til en manuell inntasting av digitaliserte kurver slik Novartis har gjort, gjøres avlesning ved metoden til Liu et al. i et høyoppløselig vektorbasert format av Kaplan-Meier-kurver gjengitt av PostScript. Fordelen, sammenlignet med tilnærmingen til Novartis, er større presisjon og nøyaktighet og at avlesningen kan håndtere overlevelseskurver som inneholder hundrevis av trinn. Videre er observatørvariasjon ved en digital konvertering unngått, og avlesningen av koordinater er fullstendig reproducerbart siden et R script brukes. Under sammenlignes de digitaliserte OS- og PFS-kurvene mellom Novartis og Legemiddelverket.

² Kjemoterapi-ASCEND-4 mot kjemoterapi-PROFILE 1014, kjemoterapi-ASCEND-4 mot crizotinib og kjemoterapi-PROFILE 1014 mot ceritinib.



Figur 1. Totaloverlevelse for crizotinib fra PROFILE 1014 digitalisert med metoden til Liu et al og Novartis. Rekonstruert individdatsett for Legemiddelverkets analyse.



Figur 2. Progresjonsfri overlevelse for crizotinib fra PROFILE 1014 digitalisert med metoden til Liu et al. og Novartis. Rekonstruert individdatasett for Legemiddelverkets analyse.

Med Legemiddelverkets avlesning lagt til grunn ga det rekonstruerte individdatasettet for crizotinib følgende tilpasninger til ulike valg av fordelinger for OS og PFS.

Tabell 8. Modelltilpasninger ved ulike parametriseringer for rekonstruerte crizotinib PROFILE 1014 data.

	OS crizotinib		PFS crizotinib		
	AIC	BIC	AIC	BIC	
Exponential	447.7955	449.5797	Exponential	770.609	773.2242
Weibull	449.5742	453.1426	Weibull	770.5696	775.7998
Normal	476.7718	480.3402	Normal	843.3668	848.5971
Log-normal	450.1977	453.766	Log-normal	761.8838	767.114
Log-logistic	449.2515	452.8199	Log-logistic	763.3548	768.5851
Logistic	483.3756	486.944	Logistic	846.9731	852.2033
Gamma	451.374	456.7265	Gamma	763.8565	771.7018
Gompertz	449.792	453.3604	Gompertz	772.542	777.7722

n=172, events = 44

n=172, events = 101, var observert 100 events i PROFILE 1014 studien

Av proporsjonal hazard modellene (eksponentiell, Weibull og Gompertz) ga en eksponentiell fordeling de laveste verdiene av AIC og BIC. Legemiddelverket velger derfor denne parametriseringen i egne analyser. For å estimere overlevelseskurvene for ceritinib, bruker Legemiddelverket HR for hhv OS og PFS beregnet

av Novartis i MAIC-analysen på de respektive eksponentelle fordelingene for crizotinib. Log-normal fordelingen ga best matematisk tilpasning for crizotinib men prediksjonene vurderes som urealistiske over tid med denne fremskrivningen. Legemiddelverket støtter seg til vurderinger av parametriseringer gjort for metodevurderingen av alectinib (Alecensa, Roche) og EUnetHTA (14) hvor en eksponentiell fordeling ga beste tilpasning.

Oppsummert benyttes følgende rater for dødelighet og progresjon i Legemiddelverkets analyse.

Tabell 9. Rater brukt i analysen med eksponentiell fordeling.

OS		
	Crizotinib	Ceritinib (HR=0.82)
Rate	0.01705661	0.01398642
PFS		
	Crizotinib	Ceritinib (HR=0.64)
Rate	0.06022589	0.04938523

Legemiddelverket mener at Novartis ikke har dokumentert en forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingene, siden funnene ikke var signifikante for OS verken før eller etter matching og re-veking av ASCEND-4 data. En MAIC uten anker antar at utfall kan predikeres fra kovariater. Dette argumentet sier at alle prognostiske faktorer er hensyntatt i analysen hvilket antakelig ikke er oppfylt i praksis.

Med tester for forskjell i median og overlappende konfidensintervall for HR kan vi ikke ekskludere muligheten for at totaloverlevelsen faktisk er lik mellom de to behandlingene. Legemiddelverket vil likevel ikke avvise muligheten for at en slik forskjell faktisk eksisterer og legger derfor HR fra MAIC-en til grunn i tidsperioden der studiene har oppfølgingsdata. Etter dette settes både PFS og OS lik ingen forskjell mellom ceritinib og crizotinib.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjonen av bivirkninger for ceritinib og crizotinib er hentet fra fase 3 studiene ASCEND-4 og PROFILE 1014.

ASCEND-4

Sikkerhetspopulasjonen var den samme som ITT-populasjonen for ceritinib-armen, n = 189. Av disse ble det rapportert bivirkninger hos 100 % av pasientene, hvorav bivirkninger av grad 3/4 ble rapportert hos 78,3 % av pasientene. De mest forekommende bivirkningene var diaré, kvalme, oppkast, økte nivåer av leverenzymmer (ALAT, ASAT og GGT) og nedsatt appetitt. De mest frekvente bivirkninger av grad 3/4 (≥ 5 %) var økte nivåer av leverenzymmer, økt alkalisk fosfatase i blod, diaré og oppkast. En utfyllende oversikt over bivirkninger er tilgjengelig via preparatomtalen til Zykadia (6).

PROFILE 1014

Kun en beskrivelse av resultatene fra studieartikkelen av Solomon et al. (9) var inkludert i dokumentasjonspakken fra Novartis. For å foreta en nærmere sammenligning av den totale bivirkningsprofilen av crizotinib med ceritinib, har Legemiddelverket hentet inn tall fra EPAR (15). Sikkerhetspopulasjonen for crizotinib-armen bestod av 171 pasienter. Av disse ble det rapportert bivirkninger hos 99,4 % av pasientene, hvorav bivirkninger av grad 3/4 ble rapportert hos 56,7 % av pasientene. De mest frekvente bivirkninger av grad 3/4 (≥ 5 %) var økt nivå av leverenzym (ALAT), nøytropeni og lungeembolisme.

Innsendt modell

Bivirkninger i modellen for ceritinib og crizotinib er hentet fra henholdsvis studiene ASCEND-4 og PROFILE 1014. Kun bivirkninger av grad 3/4 og som i tillegg intraff hos >5 % av pasientene i enten intervensjons- eller komparatorarmen er inkludert i modellen. Merk at det at andelene overstiger 5% ikke nødvendigvis vil gjelde intervensjonsarmene sammenlignet, men kan forekomme hvis andelene var over 5% for hver enkelt kjemoterapi-arm. Tabell 10 under viser hvilke bivirkninger, med tilhørende andeler for ceritinib- og crizotinib-armene, som inngår i modellen. Enhetskostnadene for de ulike bivirkningene er basert på Innsatsstyrt finansiering 2017 (16) og tilhørende antakelser om omfanget av behandlingene. I tillegg inkluderes tidsbruken til pasientene i forbindelse med behandling av bivirkninger i modellen som indirekte kostnader.

Alle bivirkningskostnadene i modellen legges til i første modellsyklus. Bivirkninger utover studieperioden er heller ikke inkludert i modellen.

Tabell 10 Bivirkninger grad 3/4. Kilde: Novartis

Grade 3/4 adverse events (AEs) $\geq 5\%$	Ceritinib	Crizotinib
Neutropenia	0.5%	11.1%
Diarrhoea	5.3%	2.3%
Anemia	2.1%	0.0%
Pulmonary embolism	0.0%	6.4%
Nausea	2.6%	1.2%
Vomiting	5.3%	1.8%
Dyspnoea	2.1%	2.9%
Thrombocytopenia	0.5%	0.0%
Leukopenia	0.0%	1.8%
Hyperglycaemia	6.3%	0.0%
Neutrophil count decreased	1.1%	0.0%
Alanine transaminase (ALT) elevation	30.7%	14.0%
Aspartate aminotransferase (AST) elevation	16.9%	0.0%
Gamma-glutamyltransferase increased	28.6%	0.0%
Blood alkaline phosphatase increased	7.4%	0.0%

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har følgende innvendinger til modelleringen av bivirkninger:

- Ingen bivirkninger utover de som ble observert i studieperioden er tatt med i Novartis' hovedscenario. Legemiddelverket hadde foretrukket parametriseringer av disse utfallene i levetidsanalyser. Dette ville kunne gi svar på om bivirkninger avtar med behandlingsvarighet eller om de er konstante eller stigende.
- Reduksjon i livskvalitet på grunn av alvorlige bivirkninger ble ikke tatt hensyn til. Legemiddelverket mener det ikke er sannsynlig at livskvalitet for pasienter med alvorlige bivirkninger (grad 3/4) av kort varighet, er fanget tilstrekkelig i livskvalitetsdata fra studiene.
- DRG koder (uten sykehusinnleggelse) ble brukt, mens definisjon av alvorlige bivirkninger inkluderer sykehusinnleggelse.
- De oppgitte andelene av pasienter som hadde bivirkninger i studiene tar ikke hensyn til at én enkelt pasient kan ha opplevd bivirkningen flere ganger (frekvens)
- Kliniske eksperter antyder at ceritinib har en dårligere bivirkningsprofil enn crizotinib, noe som ikke reflekteres i den innsendte modellen.

Legemiddelverket har derfor valgt å bruke en alternativ tilnærming for å inkludere bivirkninger i modellen. Både kostnader ved behandling av bivirkninger og reduksjoner i livskvalitet beregnes som en multiplikasjon av sannsynligheten for å oppleve bivirkningen (fra ASCEND-4 og PROFILE 1014 studiene) med livskvalitetsvekter og enhetskostnader for hver grad 3/4 bivirkning. Legemiddelverket har konvertert sannsynligheten for å oppleve bivirkningen som ble observert i studieperioden til rater, og så til månedlige sannsynligheter (tilsvarende sykluslengde i modellen) ved å bruke gjennomsnittlig oppfølgingstid i studiene. Livskvalitetstap for grad 3/4 bivirkninger er hentet fra en studie av Nafees et al. (17), basert på «Time Trade Off» metoden i NSCLC pasienter i UK, som ble identifisert av Roche i metodevurderingen av alectinib (Alecensa, Roche). Vi antok en varighet på en uke for hver bivirkning, og et livskvalitetstap på 0,20 for bivirkninger som var ikke inkludert i studien, tilsvarende antagelsen for alectinib metodevurderingen. Vi antok en enhetskostnad på 58 187 kr. for hver grad 3/4 bivirkning basert på DRG 82 (Svulster i åndedrettssystemet, innleggelse med overnatting). For dokumenterte ikke-symptomatiske bivirkninger, ble det brukt et livskvalitetstap på 0,1 og enhetskostnad på 4 532 kr. De resulterende estimater ble tilpasset i modellen til pasienter i helsetilstandene «pre-progresjon» og «post-progresjon» for ceritinib og crizotinib. Legemiddelverket gjør oppmerksom på at måten bivirkninger modelleres på (både av Novartis og Legemiddelverket), ikke tar hensyn til frekvensen av observerte bivirkninger, kun andelene av pasientene som opplevde minst én bivirkning. Dette fordi frekvensdata ikke var tilgjengelig.

Legemiddelverket godtar Tabell 10 Bivirkninger grad 3/4. Kilde: Novartis som grunnlag for modellen, men endrer måten disse inkorporeres i modellen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelaterte livskvalitetsvekter basert på EQ-5D for helsestadiet «pre-progresjon» ble hentet fra ASCEND-4 og PROFILE 1014 for henholdsvis ceritinib- og crizotinib-armene. Som følge av at EQ-5D data ikke ble systematisk innsamlet etter progresjon i studiene, har Novartis estimert livskvalitetsvektene for stadiet «post-progresjon» fra en ekstern studie av Chouaid et al. (18). Denne studien var en prospektiv tverrsnittstudie som så på helserelatert livskvalitet og nytte hos pasienter med avansert NSCLC.

Innsendt modell

Livskvalitetsvektene i stadiet «pre-progresjon» ble utledet fra ASCEND-4 og PROFILE 1014 ved hjelp av en «mixed effects model» og resulterte i den samme livskvalitetsvekten for både ceritinib- og crizotinib-armen.

Livskvalitetsvektene i progrediert helsetilstand ble avledet ved å bruke et vektet gjennomsnitt av livskvalitetsvektene rapportert i artikkelen fra Chouaid et al. hos pasienter i alle linjer og tilstander etter førstelinje pre-progresjon. Vekten brukt til å estimere gjennomsnittet var basert på antall pasienter i hver etterfølgende linje og tilstand.

Modellen antar at alle livskvalitetsendringer som følge av bivirkninger er fanget opp av livskvalitetsvektene knyttet til modellens helsetilstander, jf. kapittel 3.4.2 Bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener livskvalitetsvekten for helsetilstanden «pre-progresjon» virker rimelig, og er også i samsvar med vekten brukt i en tidligere metodevurdering av crizotinib (0,81) (19).

Legemiddelverket bemerket at livskvaliteten i pre-progresjon-tilstanden i artikkelen fra Chouaid et al. (0,71) var lavere enn det som ble rapportert i ASCEND-4/PROFILE 1014-studiene (0,81). Novartis har ikke tatt hensyn til disse forskjellene i baseline i sitt estimat for livskvalitet i post-progresjon. Den gjennomsnittlige forskjellen mellom pre- og post-progresjon-tilstandene i artikkelen fra Chouaid et al. var $0,71 - 0,64 = 0,07$. Legemiddelverket anser det som hensiktsmessig å bruke denne forskjellen til å estimere livskvaliteten i post-progresjon tilstanden i modellen, siden den er justert for absolutte forskjeller i baseline livskvalitet mellom ASCEND-4-studien og studien fra Chouaid et al.

Når det gjelder livskvalitetsendringer som følge av bivirkninger av grad 3/4, mener Legemiddelverket at de generelle livskvalitetsvektene tilknyttet de ulike stadiene i modellen ikke fanger opp disse på en hensiktsmessig måte, jf. kapittel 3.4.2 Bivirkninger.

Legemiddelverket godtar livskvalitetsvekten i pre-progresjon helsetilstanden (0,81) i modellen, men endrer livskvalitetsvekten i post-progresjon tilstanden fra 0,64 til 0,74 til å justere for de observerte forskjellene i baseline livskvalitet mellom studiene. I tillegg legges det til helsetap som følge av bivirkninger.

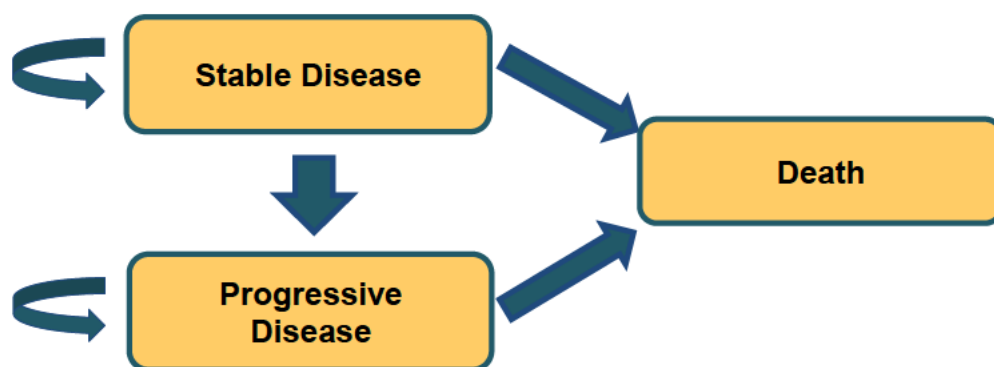
4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen til Novartis evalueres kostnadseffektivitet til ceritinib sammenlignet med crizotinib i førstelinje-behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

I denne metodevurderingen har Novartis anvendt en CUA-modell fordi NSCLC påvirker både dødelighet og livskvalitet. Modellen er en «partitioned survival analysis»-modell (PartSA-modell) med tre stadier: «pre-progresjon», «post-progresjon» og «død» som vist skjematisk i Figur 4 under. På hvert tidspunkt i analysen er andelen pasienter som er under «progression-free survival» (PFS)-kurven, i helsetilstanden pre-progresjon. Andelen pasienter som er over «overall survival» (OS)-kurven, er i tilstanden «død». De resterende pasientene antas da å finnes i «post-progresjon» - stadiet. Overlevelseskurvene som brukes i PartSA-tilnærmingen er basert på uavhengige analyser av endepunktene OS og PFS.



Figur 4: Modellstruktur (Novartis)

I modellen anslås også andelen pasienter som er på eller av behandling («on treatment / off treatment») med ceritinib eller crizotinib. Andelen pasienter som er under «time to treatment discontinuation» (TTD)-kurven, er «på behandling». Andelen pasienter mellom TTD- og PFS-kurvene, er i pre-progresjonsstadiet, men er «av behandling». I post-progresjonsstadiet anslås også andeler hhv. på eller av påfølgende behandling.

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

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon, og implementeringen av modellen i Excel er relativt transparent og oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. PartSA-modellen som er levert, er en vanlig tilnærming innen onkologi for å estimere behandlingseffekter fra klinisk studier. Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. PartSA-modeller er beskrevet i detalj i litteraturen (20). Styrker ved modelleringen inkluderer den direkte sammenhengen mellom rapporterte studie-endepunkter (PFS og OS) og overlevelsesfunksjonene som brukes i PartSA-modellen for å estimere andelen pasienter i de alternative helsetilstander i modellen. Dette gjør modellen relativt enkel å konstruere og lett å kommunisere. En viktig begrensning med PartSA-modeller, er at overlevelsesfunksjonene modelleres uavhengig, noe som kan være problematisk siden hendelser ofte er strukturelt avhengige og prognostiske (for eksempel sannsynligheter for progresjon og overlevelse). Dette kan gjøre at ekstrapolering av trender utover studieperioden ikke alltid er hensiktsmessig, spesielt når studiedata er umodne (for eksempel median OS eller PFS ikke er nådd). Siden overgangssannsynligheter (for eksempel overlevelse hos progredierte pasienter) ikke modelleres eksplisitt i PartSA-modeller, er muligheten for å anslå plausibiliteten til ekstrapoleringen begrenset. Alternative tilnærmeringer som «state-transition»-modeller kan inkludere eksplisitte avhengigheter, men det kan være utfordrende å finne tilstrekkelig data til estimering av alle relevante overgangssannsynligheter.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv og tidshorizont

Hovedanalysen til Novartis er gjort i et samfunnsperspektiv hvor indirekte kostnader er inkludert. En analyse fra et helsetjenesteperspektiv som bare inkluderer direkte kostnader, er gjort som sensitivitetsanalyse.

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

Tidshorizonten er satt til 20 år.

Modellen benytter en månedlig sykluslengde.

Legemiddelverkets vurdering

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

Den valgte diskonteringsraten er i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet bortsett fra at indirekte kostnader ekskluderes fra hovedanalysen og at tidshorizonten forkortes noe, fra 20 år til 15 år.

4.1.2 Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse

De estimerte andelene av pasienter i helsetilstandene i modellen for ceritinib er basert på eksponentielle funksjoner tilpasset til data på individnivå fra ASCEND-4 og ekstrapolert over modellens tidshorizont. De estimerte andelene i helsetilstandene for crizotinib er basert på tilpasning av «hazard ratios» (HRs) (estimert i MAIC-en som beskrevet i kapittel 3.4.1) til hazard ratene for OS og PFS fra ceritinib-armen. I hovedscenariot til Novartis antas en konstant behandlingseffekt av ceritinib på OS og PFS i den fulle tidshorizonten av modellen.

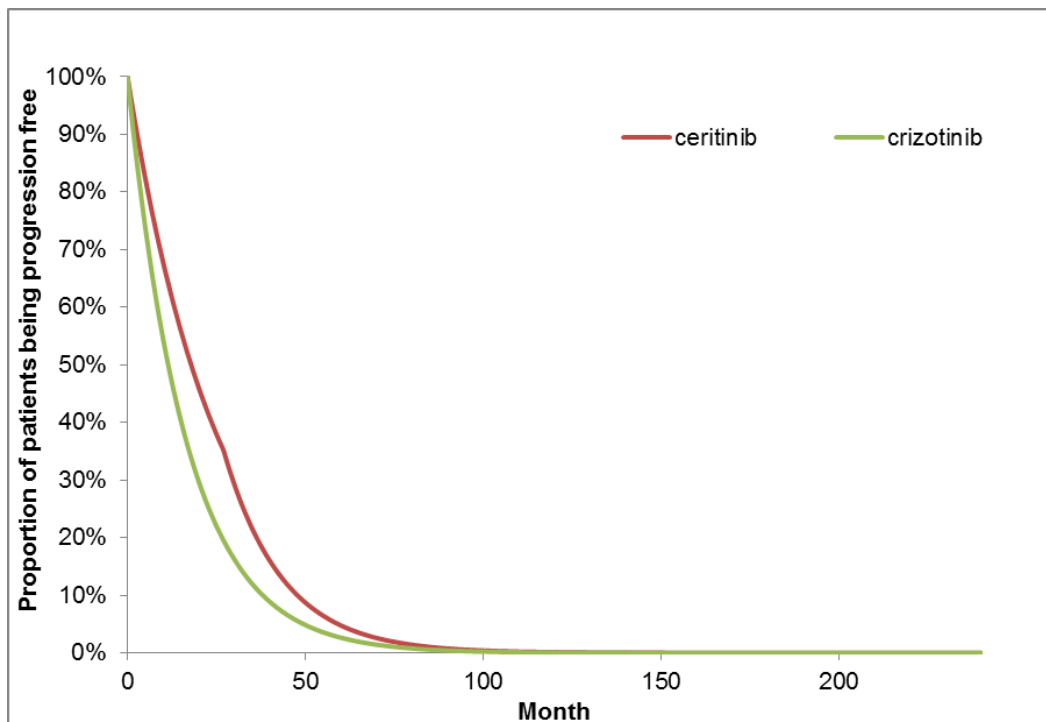
Legemiddelverkets vurdering

Som beskrevet i kapittel 3.4.1, har Legemiddelverket bekymringer om robustheten av MAIC-en til Novartis og fraværet av en tilleggsanalyse. Antagelsen om en konstant behandlingseffekt av ceritinib utover studieperioden og over hele tidshorizonten i modellen ble diskutert med Novartis, men det ble ikke gitt bevis som støtter det. Dessuten viste en oppdatering fra PROFILE-1014-studien (21), at 59 % av pasientene i crizotinib-armen var i live etter 46 måneder, mens ekstrapoleringen i Novartis sitt hovedscenario resulterte i 45%.

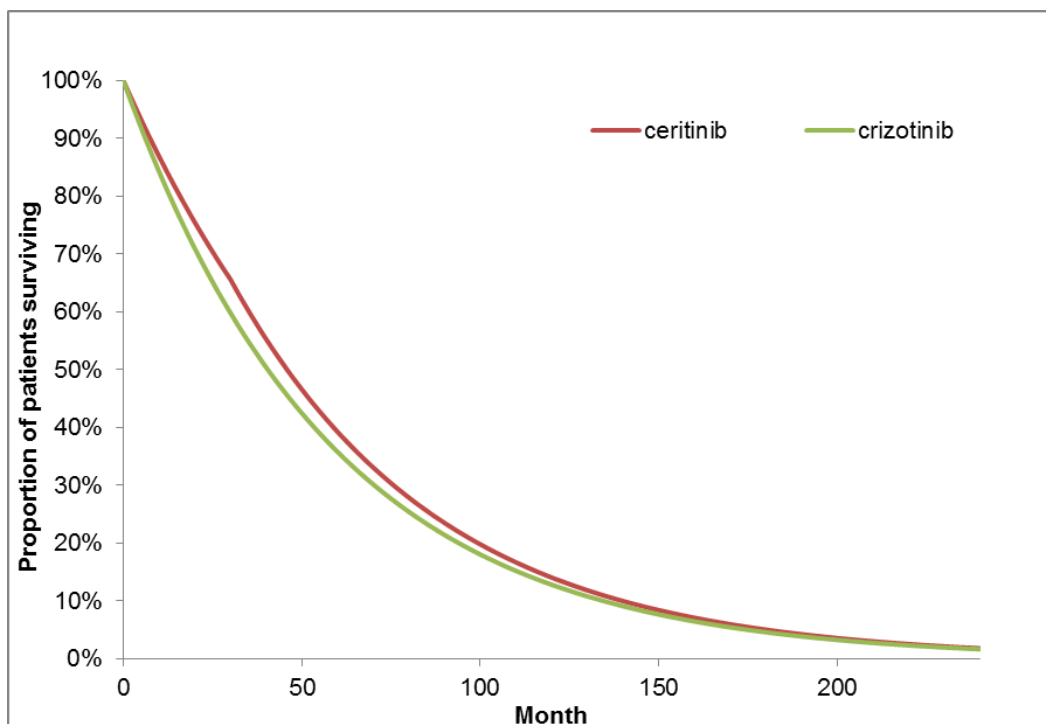
Legemiddelverket har valgt å endre følgende forutsetninger i sitt hovedscenario:

- Legemiddelverket brukte egen digital konvertering av OS og PFS data fra den publiserte Kaplan-Meier kurven fra PROFILE 1014 til å estimere OS- og PFS-kurver til crizotinib, basert på tilnærmeringen beskrevet i artikkelen fra Liu et al. (2014) (13).
- Legemiddelverket tilpasset deretter eksponentielle funksjoner til de rekonstruerte individdataene for OS og PFS for crizotinib.
- Legemiddelverket tilpasset HRs som estimert i MAIC-en til Novartis til hazard ratene for OS og PFS predikert for crizotinib. Dette ga OS og PFS kurver for ceritinib. HRs for OS og PFS ble henholdsvis tilpasset i de første 30 og 27 månedlige syklusene i modellen, tilsvarende den siste observerte hendelsen i studieperioden for ceritinib (PFS-hendelsen på måned 28 ble utelukket på grunn av et lavt antall gjenværende pasienter). HR for OS og PFS ble satt til 1 (dvs. ingen effekt) etter disse syklusene.

Resulterende overlevelseskurvene (PFS og OS) er visst i figurene under.



Figur 1: Progresjonsfri overlevelse (PFS) for ceritinib- og crizotinib-armene i Legemiddelverkets hovedanalyse



Figur 2: Total overlevelse (OS) for ceritinib- og crizotinib-armene i Legemiddelverkets hovedanalyse

4.1.3 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Månedlige legemiddelkostnader ble beregnet som en funksjon av enhetskostnader, doseringsplan og doseintensitet. Siden både ceritinib og crizotinib er orale kjemoterapier ble kostnader tilknyttet til legemiddeladministrasjon bare inkludert for kjemoterapi i andrelinje. Novartis antar rabatter på 9 % på ceritinib og crizotinib (obligatorisk minimumsrabatt fastsatt av LIS), 90 % på pemetrexed og carboplatin og 70 % på cisplatin i sitt hovedscenario.

Behandlingsvarighet for ceritinib i Novartis sitt hovedscenario baseres på tilpasning av en eksponentiell funksjon til data fra ASCEND-4 studien, og antagelsen om behandling til seponering eller progresjon. Behandlingsvarighet for crizotinib baseres på tilpasning av en eksponentiell funksjon til median behandlingsvarighet (konvertert til gjennomsnitt) fra PROFILE-1014 studien.

Tabell 11: Behandlingsvarighet i modellen på førstelinjehandlinger i Novartis' hovedscenario

Median treatment duration (months)		In weeks
ceritinib	20,20	87,8
crizotinib	10,90	47,4

Kostnader ved påfølgende behandling er inkludert i analysen. Andelene av pasienter som mottok ulike behandlinger etter progresjon er basert på ASCEND-4 og PROFILE 1014 studiene, og det er antatt at 80 % av pasientene blir behandlet i andrelinje.

Tabell 12: Proporsjoner og behandlingsvarighet av post-progresjon behandlinger i Novartis' hovedscenario

Post-progression treatment	Pre-progression treatment		
	ceritinib	crizotinib	Median treatment duration (months)
ceritinib	2,5%	14,4%	8,00
crizotinib	12,5%	2,1%	7,13
docetaxel	5,0%	6,2%	2,09
pemetrexed	0,0%	0,0%	4,14
platinum doublet	60,0%	57,4%	
pemetrexed +	60,0%	57,4%	3,22
cisplatin, or	30,0%	26,7%	3,22
carboplatin	30,0%	30,8%	3,22
pembrolizumab	0,0%	0,0%	3,50
nivolumab	0,0%	0,0%	2,76
no active treatment	20,0%	20,0%	

Kostnader knyttet til hver helsetilstand inneholder kostnader for oppfølging (lege- og sykepleierbesøk) og monitorering, og ble satt lik mellom «pre-progresjon» og «post-progresjon» helsetilstandene. I tillegg ble kostnader knyttet til terminalpleie beregnet for pasientene som gikk over til helsetilstanden «død».

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket velger å bruke behandlingsvarighet for ceritinib basert på seponeringsratene som ble observert i ASCEND-4 studien. Grunnen til dette er at pasienter kunne bli behandlet etter progresjon i studien, noe som ikke er reflektert i modellen hvis «time on treatment» baseres på det som skjer først (progresjon eller behandlingsavbrudd). Median behandlingsvarighet for ceritinib basert på data fra ASCEND-4 var 20,2 måneder, mens den eksponentielle funksjonen brukt i analysen til Novartis resulterte i en kortere median behandlingsvarighet på omtrent 19 måneder. Legemiddelverket velger å bruke behandlingsvarighet for crizotinib basert på Novartis' tilpasning av en eksponentiell funksjon til behandlingsvarighet som rapportert i PROFILE 1014.

Legemiddelverket mener det hadde vært ønskelig med en MAIC for å estimere behandlingsvarighet slik det ble gjort for PFS og OS, for å justere for pasientkarakteristika. Dette ble avslått av Novartis. Behandlingsvarighet er derfor basert på den relative forskjellen mellom PFS og TTD-kurvene som modellert i Novartis sin opprinnelige innsendte modell. Denne relative forskjellen blir så anvendt på PFS som estimert av Legemiddelverket. Dette resulterer i en ny TTD-kurve med en median behandlingsvarighet på ca. 19 måneder.

Legemiddelverket velger å bruke behandlingsvarighet (6,97 måneder) og doseringsintensitet (82 %) for ceritinib i andrelinje basert på ASCEND-5 (fase 3 studie, behandling med ceritinib etter tidligere crizotinib-behandling) (22), istedenfor ASCEND-3 (fase 2 enarmet-studie, tidligere behandlet med kjemoterapi) (23) som er brukt i Novartis sitt hovedscenario.

Legemiddelverket mener svinn håndteres i modellen på en tilfredsstillende måte. Modellen har månedlige sykluser som samsvarer med administrasjonen av én pakning (både for ceritinib og crizotinib). Legemiddelkostnadene appliseres ved syklusstart. Dersom behandlingen avbrytes før neste syklus, endres ikke legemiddelkostnadene i nåværende syklus, og dette resulterer i svinn.

Andelen pasienter som fikk andrelinjebehandling i studiene var 35 % i ceritinib-armen (ASCEND-4) og 43 % i crizotinib-armen (PROFILE 1014), mens Novartis antok at 80 % av pasientene får behandling i andrelinje, jf. Tabell 12. Klinkerne Legemiddelverket har vært i kontakt med anslo at flere pasienter enn det som er rapportert i studiene vil være aktuelle for senere linjers behandling. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at effektdataene i hovedscenarioet til Novartis er basert på studiene, mens flere pasienter får andrelinjebehandling i modellen. Siden antagelsen til Novartis om andelen pasienter som får andrelinjebehandling ikke er konsistent med effektdataene i modellen, velger Legemiddelverket å bruke andelen pasienter fra studiene.

Legemiddelverket godtar kostnadsforutsetningene bortsett fra at vi endrer på modellforutsetningene knyttet til behandlingsvarighet for ceritinib i førstelinde og andrelinje, ceritinib doseringsintensitet i andrelinje og andelen pasienter som får andrelinjebehandling.

Indirekte kostnader

Legemiddelverket viser til retningslinjene, avsnitt 9.3.2 om tidsbruk:

*«Tidsbruk som innsatsfaktor i legemiddeltiltaket skal inkluderes
Intervensjon og komparator kan i enkelte tilfeller medføre ulik behandlingstid og/eller reisetid. I disse tilfellene skal dokumenterte forskjeller i tidsbruk (for pasienter og evt. pårørende) estimeres, og analysens resultater presenteres med disse kostnadene.»*

Både ceritinib og crizotinib er orale terapier, og forventes ikke å ha store administrasjonskostnader. Legemiddelverket har ikke mottatt dokumenterte forskjeller i tidsbruk for pasienter fra Novartis.

Legemiddelverket endrer på forutsetningene ved å ikke inkludere indirekte kostnader, i mangel på dokumenterte forskjeller i tidsbruk mellom ceritinib og crizotinib.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket endrer på forutsetningene ved å ikke inkludere indirekte kostnader, i mangel på dokumenterte forskjeller i tidsbruk mellom ceritinib og crizotinib.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 13: Novartis' hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Antagelser om rabatter på legemiddelpriser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ceritinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 002 097	1 015 649	-13 552
Totale QALYs	3,34	2,80	0,54
Totale leveår	4,68	4,02	0,66
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			Dominant
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			Dominant

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

Tabell 14: Legemiddelverkets hovedanalyse

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse	Produsentens hovedanalyse
Tidshorisont	15 år	20 år

Parametrisering av total overlevelse (OS)	Legemiddelverkets avlesning (digitalisert) og eksponentiell ekstrapolering av crizotinib OS data, HR fra MAIC-en til Novartis tilpasset i 30 måneder på crizotinib-armen til å estimere OS for ceritinib-armen. HR satt til 1 etter disse syklusene.	HR fra MAIC-en invertert og tilpasset på ceritinib-armen (eksponentiell funksjon) til å estimere OS for crizotinib-armen, utover studieperioden og over hele tidshorizonten i modellen
Parametrisering av pre-progresjons overlevelse (PFS)	Legemiddelverkets avlesning (digitalisert) og eksponentiell ekstrapolering av crizotinib PFS data, HR fra MAIC-en til Novartis tilpasset i 27 måneder på crizotinib-armen til å estimere OS for ceritinib-armen. HR satt til 1 etter disse syklusene.	HR fra MAIC-en invertert og tilpasset på ceritinib-armen (eksponentiell funksjon) til å estimere PFS for crizotinib-armen, utover studieperioden og over hele tidshorizonten i modellen
Behandlingsvarighet ceritinib i førstelinje	Baseres på den relative forskjellen mellom PFS og TTD i Novartis sin opprinnelige analyse, men anvendt på Legemiddelverkets parametrisering av PFS.	Basert på det som skjer først (progresjon eller behandlingsavbrudd).
Behandlingsvarighet ceritinib i andrelinje	Median på 6,97 måneder, basert på ASCEND-5 fase 3 studien (2017)	Median på 8 måneder, basert på ASCEND-3 fase 2 enarmede studien (2015)
Doseringsintensitet ceritinib i andrelinje	82 % basert på ASCEND-5 fase 3 studien (2017)	80,9 % basert på ASCEND-3 fase 2 enarmede studien (2015)
Livskvalitetsvekt post-progresjon	0,74 (justert for baseline livskvalitet mellom studiene)	0,64 (ikke justert for baseline livskvalitet mellom studiene)
Halvsykluskorreksjon	Levetidstabell-metode	Første syklus delt i 2
Bivirkninger	Konvertert til månedlige sannsynligheter og tilpasset til pasienter i pre-progresjon og post-progresjon helsetilstander. DRG 82 brukt som enhetskostnad, og livskvalitetsvekter hentet fra Nafees et al. 2017.	Aggregat beregning, ingen bivirkninger etter observert studieperiode, ikke tatt hensyn til reduksjoner i livskvalitet, bruk av DRGs uten sykehusinnleggelse
Påfølgende behandlinger	Andelene av pasientene som får behandling i andrelinje som observert i ASCEND-4 og PROFILE 1014 (35 % etter ceritinib, 43 % etter crizotinib)	Antagelse om at 80 % av pasientene får behandling i andrelinje
Indirekte kostnader	Ikke inkludert	Inkludert

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er angitt i Tabell 15, med de samme antagelser om rabatter på legemiddelpriser som i hovedscenario til Novartis.

Tabell 15: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Antagelser om rabatter på legemidler som i hovedscenario til Novartis. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ceritinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	848 667	836 752	11 915
• Hvorav legemiddelkostnader	594 954	597 277	-2 323
Totale QALYs	3,28	3,04	0,24
Totale leveår	4,27	3,99	0,28

Merkostnad per vunnet QALY			50 391
Merkostnad per vunnet leveår			42 701

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse ved bruk av gjeldende LIS-priser er angitt i Tabell 16.

Tabell 16: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår ved LIS-priser. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ceritinib	Crizotinib	Differanse
Totale kostnader	■	■	■
• Hvorav legemiddelkostnader	■	■	■
Totale QALYs	3,28	3,04	0,24
Totale leveår	4,27	3,99	0,28
Merkostnad per vunnet QALY			■
Merkostnad per vunnet leveår			■

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at parameteren behandlingsvarighet basert på seponeringsratene i førstelinje, betyr mest for modellresultatene (Novartis sin base case):

IKER fra dominant → 202 383 kr.

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

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

I Legemiddelverkets hovedanalyse, med Novartis' rabattantagelser på ceritinib, crizotinib og kjemoterapi, er merkostnad for ceritinib sammenlignet med crizotinib:

- 50 391 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 42 701 NOK per vunnet leveår

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

- ■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- ■ NOK per vunnet leveår

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår er høyere med LIS-priser enn med Novartis sine antakelser. Dette skyldes en høyere rabatt på komparator.

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

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

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

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zykadia (ceritinib) i de første fem årene er presentert i tabell 17. Dersom Zykadia (ceritinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 18.

Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zykadia (ceritinib) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zykadia (ceritinib)	54	54	54	54	54
Xalkori (crizotonib)	0	0	0	0	0
Total	54	54	54	54	54

Tabell 18: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Zykadia (ceritinib) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zykadia (ceritinib)	0	0	0	0	0
Xalkori (crizotonib)	54	54	54	54	54
Total	54	54	54	54	54

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 2 scenarier:

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

Legemiddelverket har tatt hensyn til dosering, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader i de etterfølgende årene etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellen (se kap. 4 i denne rapporten). Prisene som benyttes er satt lik som i hovedscenarieret til Novartis – med antatte rabatter på 9 % for ceritinib og crizotinib, 90 % på pemetrexed og carboplatin og 70 % på cisplatin. Legemiddelkostnader per pasient per år (inkl. MVA, og uten diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabell 19.

Tabell 19: Legemiddelkostnader (NOK) i førstelinje per pasient per år etter start av behandling. Legemiddelpriser inkl. MVA, uten diskontering og under rabatt antagelser (9 %) som i hovedscenarieret til Novartis.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zykadia (ceritinib)	328 753	210 760	126 842	63 320	31 277
Xalkori (crizotinib)	418 326	195 032	90 928	42 392	19 764

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader i første linje, med antagelser om rabatt som i hovedscenarieret til Novartis, vises i Tabell 20.

Tabell 20: Legemiddelkostnader (NOK) i førstelinje ved aktuell indikasjon. Legemiddelpriser inkl. MVA, uten diskontering og under rabatt antagelser (9 %) som i hovedscenarieret til Novartis.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zykadia (ceritinib) anbefalt tatt i bruk	kr 17 752 673	kr 29 133 706	kr 35 983 195	kr 39 402 493	kr 41 091 433
Zykadia (ceritinib) ikke anbefalt tatt i bruk	kr 22 589 628	kr 33 121 363	kr 38 031 468	kr 40 320 657	kr 41 387 922
Budsjettvirkning av anbefaling	-kr 4 836 956	-kr 3 987 657	-kr 2 048 273	-kr 918 164	-kr 296 489

Basert på data og antagelser over vil budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av ceritinib og crizotinib i førstelinje bli omtrent – 0,3 millioner (kostnadsbesparelse) i det femte budsjettåret.

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader i første- og andrelinje (med antagelser om rabatt som i hovedscenario til Novartis), oppfølging og monitorering, behandling av bivirkninger og terminalpleie er presentert i tabell 21.

Tabell 21: Forventet samlet budsjettvirkning av Zykadia (ceritinib) ved aktuell indikasjon. Legemiddelpriser inkl. MVA, uten diskontering og under rabatt antagelser som i hovedscenario til Novartis.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Zykadia (ceritinib) anbefalt tatt i bruk	kr 21 947 255	kr 36 589 669	kr 46 176 106	kr 51 646 003	kr 54 841 023
Zykadia (ceritinib) ikke anbefalt tatt i bruk	kr 26 901 376	kr 40 446 862	kr 47 517 554	kr 51 424 058	kr 53 739 548
Budsjettvirkning av anbefaling	-kr 4 954 121	-kr 3 857 193	-kr 1 341 448	kr 221 945	kr 1 101 475

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Zykadia (ceritinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 1,1 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Ved LIS-priser vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent ■ millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Dette skyldes som nevnt over en høyere rabatt på komparator enn antatt av Novartis.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

17/12351

20-06-2018 side 46/55

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

I denne metodevurderingen vurderes ceritinib til behandling hos voksne pasienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje. Komparator i den helseøkonomiske analysen er crizotinib.

Alvorlighet

Ved beregning av alvorlighet er gjennomsnittsalderen satt til 59 år basert på tall fra Reseptregisteret om alderen til brukere av crizotinib. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Klinisk effekt/helsenytt og helseøkonomisk modell

Legemiddelverket har justert på flere forutsetninger i sin hovedscenarior hvorav de viktigste er behandlingsvarighet seponeringsratene fra studiene, framskrivning av OS og PFS, livskvalitetsvekter og modellering av bivirkninger. MAIC-en som ligger til grunn for det relative effektforholdet er svært usikker, spesielt for totaloverlevelse, og det kan ikke utelukkes at ceritinib og crizotinib faktisk gir lik overlevelse. Legemiddelverket har i sitt hovedscenarior likevel ikke avvist muligheten for at ceritinib kan gi bedre overlevelse enn crizotinib.

Det er usikkert om effekten av bivirkninger er inkorporert på en tilfredsstillende måte i Novartis sin analyse. Legemiddelverket hadde foretrukket parametriseringer av disse utfallene i levetidsanalyser. Dette ville kunne gi svar på om bivirkninger avtar med behandlingsvarighet eller om de er konstante eller stigende. Dette ville også kunne gi inntrykk av eventuell bivirkninger etter progresjon.

Legemiddelverket mener livskvalitetsvekten for helsetilstanden «pre-progresjon» virker rimelig. For helsetilstanden «post-progresjon» var nytten opprinnelig hentet fra en ekstern studie, ujustert. Legemiddelverket valgte å justere for de observerte forskjellene i baseline livskvalitet mellom den eksterne studien og ASCEND-4.

Kostnadseffektivitet

Merkostnaden per vunnet QALY ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden. Legemiddelverket mener derfor at ceritinib sannsynligvis er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med crizotinib til behandling hos voksne pasienter med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje.

Statens legemiddelverk, 20-06-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Mathyn Vervaart
Søren Toksvig Klitkou
Leung Ming Yu

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. In: Helsedirektoratet, editor. 2017.
2. Oncolex. Oncolex - Lungekreft [Available from: <http://oncolex.no/Lunge>.
3. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2013;82(2):179-89.
4. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4232-5.
5. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.
6. EMA. Preparatomtale Zykadia. 2017.
7. EMA. Preparatomtale Xalkori. 2017.
8. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10072):917-29.
9. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2167-77.
10. Administration TG. AusPAR Attachment 3 Extract from the Clinical Evaluation Report of Study A8081007. In: Health Do, editor.: Australian Government; 2013.
11. EUnetHTA. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with alk positive advanced non-small cell lung cancer. 2018.
12. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*. 2012;12(1):9.
13. Liu Z, Rich B, Hanley JA. Recovering the raw data behind a non-parametric survival curve. *Systematic reviews*. 2014;3(1):151.
14. Agency_for_Quality_and_Accreditation_in_Health_Care_and_Social_Welfare DaPBAMAoASSI. Rapid assessment on pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer.; 2018.
15. European_Medicines_Agency. CHMP assessment report - Xalkori. 2012.
16. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2017. 2016.
17. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia - Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017;13(5).
18. 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.

19. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Krizotinib (Xalkori) til førstelinjehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft.; 2017.
20. Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN. 2017.
21. Mok T, Kim D, Wu Y, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. LBA50 Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).
22. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-86.
23. Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, Nishio M, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKⁱ-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *American Society of Clinical Oncology*; 2015.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentarer fra Novartis til Legemiddelverket sin metodevurdering av Zykadia

Novartis er enig med Legemiddelverket sin konklusjon om at *«merkostnaden per vunnet leveår ligger sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.»*

Vi registrerer at Legemiddelverket har gjort flere endringer i den innsendte modellen. Endringene er godt begrunnet fra Legemiddelverket sin side, men etter vår mening er det valgt konservative antagelser som går i disfavør av Zykadia. Særlig mener vi antagelsen om at Zykadia ikke godskrives noen relativ nytte sammenlignet med alternativ behandling utover behandlingens lengde i de kliniske studiene er konservativ.

Indirekte sammenligninger er beheftet med en betydelig usikkerhet, og således er Legemiddelverket sin analyse et plausibelt estimat for kostnadseffektiviteten. Vi vil imidlertid påpeke at usikkerheten også kan gå i den andre retningen, det vil si at kostnadseffektiviteten kan være enda mer positiv for Zykadia.

Med utgangspunkt i den positive vurderingen fra Legemiddelverket håper vi at Beslutningsforum kan ta en rask beslutning slik at norske pasienter snart kan få tilgang til Zykadia til førstelinje behandling av ALK positiv ikke-småcellet lungekreft.