

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten – forenklet vurdering

ID: ID2017_086

Brigatinib (Alunbrig) til behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20-09-2019

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. 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

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
LOGG	4
ORDLISTE	5
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT, ALK POSITIV	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG HELSETAP	7
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT ALK POSITIV NSCLC	8
1.4.1 <i>Behandling med brigatinib</i>	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinje ALK positiv NSCL norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	9
1.4.4 <i>ALK-positive lungekreftpasienter</i>	10
1.5 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	10
1.6 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER	10
2 PICO - RELATIV EFFEKT VURDERING	13
2.1 PASIENTPOPULASJON	13
2.2 INTERVENSJON	13
2.2.1 <i>Effekt</i>	14
2.2.2 <i>Relativ effekt</i>	14
2.2.3 <i>Bivirkninger</i>	17
2.3 KOMPARATOR.....	19
3 ØKONOMISK ANALYSE	20
3.1 PRISSAMMENLIGNING	20
3.2 KOSTNADER	20
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
REFERANSER.....	23

LOGG

Bestilling:	IDnr : ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig) til behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Legemiddelverket
Legemiddelfirma:	TAKEDA
Preparat:	Alunbrig
Virkestoff:	Brigatinb
Indikasjon:	Behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.
ATC-nr:	L01XE43
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.08. 2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	April 2019. HTA dokumentasjon for hurtig metodevurdering ble mottatt 19-12-2018. Alunbrig fikk maksimalpris i april 2019.
Klinikere kontaktet for første gang	03-05-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24.04-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	April 2019- maksimalpris fastsatt
Rapport ferdigstilt:	20-09-2019
Saksbehandlingstid:	280 dager saksbehandlingstid hos legemiddelverket.
Saksutredere:	Krystyna Hviding
Kliniske eksperter:	Kjersti Hornslien Martin Pedersen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

Forkortelse/ term	Definisjon
AE	Adverse event
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ALK+	Anaplastic lymphoma kinase positive
ALTA	ALK in Lung Cancer Trial of AP26113
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BTOG	British Thoracic Oncology Group
BSC	Best supportive care
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CPCI-S	Conference proceedings Citation Index-Science
CPK	creatine phosphokinase
CR	Complete response
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CSR	Clinical study report
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
ECGs	Electrocardiograms
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EOPE	early-onset pulmonary event
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESS	effective sample size
FDA	Food and drug administration
HIV	human immunodeficiency virus
HR	Hazard ratio
HRQL	Health-related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

INV	Investigator
IRC	Independent review committee
ITC	Indirect treatment comparison
ITT	Intention-to-treat
MAIC	Matched-adjusted indirect comparison
N	Number
NE	not evaluable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Not reported
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Objective response rate/ Overall response rate
OS	Overall survival
PF	Prognostic factors
PFS	Progression-free survival
PRISMA	Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SAE	Serious adverse event
SD	Stable disease
SF-6D	Short form 6-dimensions
TEAE	Treatment emergent adverse event
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TEAE	Treatment emergent adverse event
TTR	Time to response

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Alunbrig (brigatinib) i henhold til bestilling ID2017_086: *Behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av TAKEDA.

Brigatinib har kun fått markedsføringstillatelse for følgende indikasjon: *monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft tidligere behandlet med krizotinib* (November 2018). Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering basert på relativ effekt og sikkerhet samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen.

1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT, ALK POSITIV

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge og utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2016 ble det registrert 3 080 nye tilfeller. Ikke-småcellet lungekreft er den vanligste typen som rammer 80-85 % av lungekreftpasienter. I følge Norsk kreftregister har om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC et langkommet stadium (stadium IIIb-IV) allerede ved diagnosetidspunktet og kurativ behandling ikke er mulig. Fem-års overlevelse hos denne pasientgruppen er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på under 30 %. For ikke-småcellet lungekreft er langtidsoverlevelse ved begrenset sykdom 15 % og ved utbredt sykdom er den 0-1 %. I perioden 2007-11 var fem-års relativ overlevelse for alle stadier 12,1 % for menn og 16,8 % for kvinner. (1-3)

Translokasjoner som involverer anaplastisk lymfom kinase (ALK)-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. ALK translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men er påvist også hos røykere. Hjernemetastaser er vanlige ved ALK-positiv NSCLC og forekommer hos 30% av ny-diagnostiserte pasienter. Forekomsten kan øke til 70% hos pasienter som har progrediert på målrettet behandling i 1. linje. (4)

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG HELSETAP

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad siden dette er en forenklet metodevurdering som bygger på dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet samt prissammenligning. Legemiddelverket har tidligere vurdert at

avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft er alvorlig. Tilstanden er uhelbredelig og behandling har kun livsforlengende og palliativ effekt.

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT ALK POSITIV NSCLC

1.4.1 Behandling med brigatinib

- Indikasjon

Monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfokinasepositiv (ALK-positiv) avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

- Virkningsmekanisme

Alunbrig inneholder brigatinib og er et nytt legemiddel til behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft. Brigatinib er en tyrosinkinasehemmer rettet mot den muterte formen av ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R).

- Dosering

Anbefalt startdose av Alunbrig er 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Alunbrig bør seponeres permanent hvis pasienten ikke tolererer en dose på 60 mg én gang daglig.

Tabell 1: Anbefalte dosereduksjonsnivåer for Alunbrig

Dose	Dosereduksjonsnivåer		
	Første	Andre	Tredje
90 mg én gang daglig (de første 7 dagene)	reduser til 60 mg én gang daglig	seponer permanent	ikke relevant
180 mg én gang daglig	reduser til 120 mg én gang daglig	reduser til 90 mg én gang daglig	reduser til 60 mg én gang daglig

- Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene i studiene ($\geq 25\%$) hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime var økt ASAT, hyperglykemi, hyperinsulinemi, anemi, økt CPK, kvalme, økt lipase, redusert lymfocytall, økt ALAT, diaré, økt amylase, fatigue, hoste, hodepine, økt alkalisk fosfatase, hypofosfateremi, økt APTT, utslett, oppkast, dyspné, hypertensjon, redusert antall hvite blodceller, myalgi og perifer nevropati. De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) rapportert hos pasienter behandlet med Alunbrig med anbefalt doseregime, med unntak av hendelser relatert til neoplasmeoppgresjon, var pneumonitt, pneumoni og dyspné. (4, 5)

1.4.2 Behandlingsretningslinje ALK positiv NSCL norsk klinisk praksis

Behandlingen er ikke kurativ, men livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal være testet for EGFR- og ALK-mutasjoner. Dersom slike påvises skal pasientene tilbys målrettet behandling i første linje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling, enten med immunterapi, målrettet behandling, eller cellegift. For noen pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt. (1)

- ALK-positiv NSCLC – målstyrt behandling i første linje

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler at TKI-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon.

Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib. Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er ikke metodevurdert.

En rekke effektive medikamenter som hemmer ALK-fusjonsproteinet brukes i målstyrt behandling av pasienter: krizotinib (Xalkori), ceritinib (Zykadia), alektinib (Alescensa). De aller fleste pasienter i norsk klinisk praksis får alektinib i 1. linje etter at metoden ble innført juni 2018. Bruken av krizotinib er betydelig redusert grunnet bivirkningsprofil. Følgende anbefalinger gjelder for behandling av ALK positive NSCLC som har progrediert etter 1. linjebehandling:

Ved progresjon på alektinib er den vanligste årsaken til resistens en sekundær punktmutasjon, L1202R. Ingen av de tilgjengelige ALK-hemmerne har effekt mot denne mutasjonen. Inntil godkjenning av flere ALK-hemmere foreligger, anbefales kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-mutert NSCLC etter ceritinib eller alektinib. Immunterapi direkte etter ALK-hemmer anbefales ikke grunnet antatt lave responsrater tross eventuelt høyt PD-L1-uttrykk.

Ved progresjon på krizotinib kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis. Zykadia som monoterapi er indisert til behandling av voksne med anaplastisk lymfom kinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er til vurdering i Nye metoder, men metodevurderingen har ikke vært prioritert og beslutning er ikke fattet. Pasienter kan få tilgang til behandling etter en søknad (unntaksordning). (6) Norske klinikere har ifølge TAKEDA bekreftet at flere pasienter behandles allerede med alektinib men vi har ikke lyktes å få eksakte tall. Ceritinib blir nesten ikke brukt, mens noen pasienter behandles med kjemoterapi.

1.4.3 Komparator

TAKEDA har argumentert for at Alescensa (alektinib) er mest relevant sammenligningsalternativ basert på diskusjoner med norske kliniske eksperter. De to klinikere som Legemiddelverket har kontaktet har ikke brukt alektinib i 2. linje, men var positive til valget av alektinib som sammenligningsgrunnlag for brigatinib. Gitt at det er totalt anslått at 4-5 pasienter er aktuelle for denne behandlingen, og noen allerede var satt på alektinib, så har Legemiddelverket valgt å godta alektinib som komparator for en

prissammenligning selv om også andre legemidler kan være aktuelle. Legemiddelverket har ikke lyktes å tallfeste antall pasienter som per i dag har vært behandlet/ er under behandling med alektinib etter progresjon på krizotinib. Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er alektinib (Alecensa).

1.4.4 ALK-positive lungekreftpasienter

TAKEDA har samlet data fra Reseptregisteret for alle norske pasienter behandlet med ALK-hemmere for lungekreft i perioden 2012-2017. Det antas at om lag 3-5 % av alle NCSLC pasienter er ALK positive. Basert på norske insidenstall betyr det at om lag 50 pasienter er aktuelle for ALK behandling. Pasientene hadde gjennomsnittsalder 57,8 år. Pasienter med ALK mutasjoner har som oftest flere metastaser til hjernen. Reseptregisteret viser at i 2017 og 2018 var det henholdsvis 54 og 39 pasienter som fikk krizotinib. Dette omfatter alle indikasjoner. Antallet pasienter med progresjon etter krizotinib antas å være avtagende siden nesten ingen nye pasienter settes på krizotinib etter at alektinib ble tatt i bruk i første linje. Det er anslått at maks. 5 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med Alunbrig i henhold til post-krizotinib-indikasjonen som er godkjent i dag.

1.5 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Effektdokumentasjon for denne metodevurderingen består av resultater fra to ikke kontrollerte kliniske studie: en fase 1/2 dosejustering studie (studie 101) og en fase 2 studie (ALTA) som dannet grunnlag for gitt markedsføringstillatelse av Alunbrig. I sin prissammenligning (økonomisk analyse) bruker TAKEDA alektinib som komparator da dette synes å gjenspeile norsk klinisk praksis. I mangel på studier med direkte sammenligning av alektinib mot brigatinib har TAKEDA utført flere indirekte sammenligninger, både naive og justert (MAIC). Legemiddelverket har valgt å bare kommentere den justerte indirekte sammenligningen ved bruk av MAIC siden dette er i tråd med våre retningslinjer.

1.6 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: oversikt over innsendte studier

Studie	Studiedesign	Populasjon	Utfall
Studie 101	Fase 1/2 open-label, ikke kontrollert. USA og Spania	N = 25 Voksne NSCLC pasienter, ALK positive med progresjon på krizotinib	ORR 80% (primær effektmål) DOR 26,1 mnd PFS 16,3 mnd OS 29,5 mnd
ALTA	Fase 2, open-label, ikke kontrollert multisenterstudie	N = 112/ 222* Voksne NSCLC pasienter, ALK positive med progresjon på krizotinib	ORR 56% (primær effektmål) DOR 13,8 mnd PFS 15,6 mnd OS 34,1 mnd Intrakraniell ORR 67% Intrakraniell DOR 16,6 mnd Intrakraniell PFS 18,4 mnd

- Totalt 222 pasienter inkludert, men bare 112 fikk standarddose av brigatinib

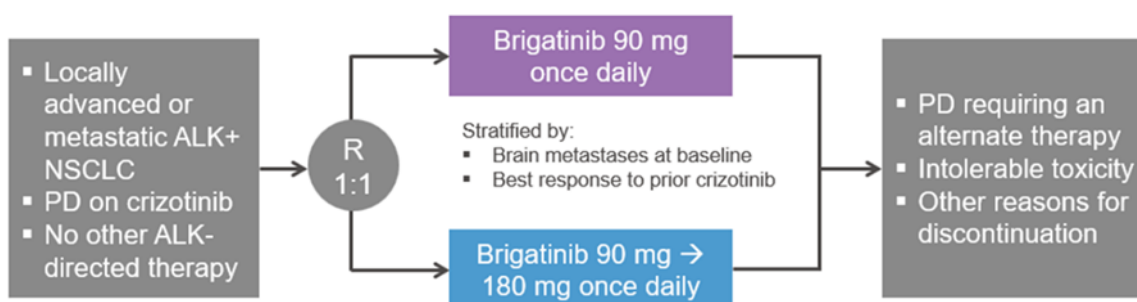
Studie 101

Dosejusteringsstudie med totalt 71 NSCLC pasienter med ALK positiv, avansert NSCLC med progresjon etter krizotinib. Bare 25 pasienter har mottatt revant dosering av brigatinib på 90 mg daglig første uken og deretter 180 mg daglig. Median alder var 54 år. ECOG status 0-1 hos 98 % og 72 % var behandlet med kjemoterapi. Median oppfølgingstid var 17,2 mnd. Resultat basert på subgruppen (n=25) viste ORR 80% (95% KI 59-93). Kaplan-Meier estimatet for DOR var 26,1 måneder, median PFS 16,3 måneder (KI 9,2-28,1) og median OS var 29,5 måneder (95 % KI ikke oppgitt). (5, 7, 8)

ALTA studien

Pågående, open-label ikke kontrollert multisenterstudie. Inkluderte 222 pasienter ble randomisert til å motta enten brigatinib 90 mg daglig (N=112) eller brigatinib i standarddoseringen 90 mg daglig i 1 uke og deretter 180 mg en gang daglig (N =110). Studien hadde ikke statistisk styrke for å sammenligne de undersøkte doseringsregimer mot hverandre. Medianalderen var 54 år og 93% hadde ECOG 0-1, 98% av pasientene hadde metastaserende sykdom (stadium IV). De vanligste steder for metastaser var hjerne (69%), skjelettet (39%) og leveren (26%). Samtlige pasienter var behandlet med krizotinib og 65% viste partiell respons. 74% var tidligere behandlet med kjemoterapi. Resultater innsendt fra TAKEDA er fra dataanlysen i september 2017 med oppfølgingstid på 24,3 måneder. (9, 10)

Figur 1: ALTA studie design



Resultater

Tabell 3: Resultater ALTA (September 2017 cut-off)

	INV (Utprøver vurdert)	IRC (Uavhengig komité vurdert)
ORR, % (95% KI)	56 (45-67)	56 (45-67)
DOR, mnd i median (95 % KI)	13,8 (10,2-19,3)	15,7 (12,8-21,8)
PFS (mnd i median (95 % KI)	15,6 (11,1-21,0)	16,7 (11,6-21,4)
OS, mnd i median (95% KI)	34,1 (27,7 – NR)	
Intrakraniell ORR, (95 % KI)	67 (41-87)	67 (41-87)
Intrakraniell DOR (95% KI)		16,6 (3,7 – NR)
Intrakraniell PFS (95% KI)		18,4 (12,6 – 23,9)

Bivirkninger

Bivirkningsprofil av brigatinib i stor grad er lik andre ALK-hemmere: mage-tarm bivirkninger, trøtthet, myalgi og neuroparier. I tillegg er det rapportert er rekke til dels alvorlige bivirkninger i lungene som pneumonitt, pneumoni, dyspne, interstitiell lungesykdom som er direkte knyttet til brigatinib. Disse bivirkninger forekommer i oppstarten av behandlingen og var rapportert i ALTA studien hos 6,4 % av pasienter.

EMA har vurdert at bivirkningene av brigatinib er håndterbare i klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den generelle kliniske effekten av brigatinib hos ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib er vurdert av EMA. EMA har vurdert nytte-risiko forholdet for brigatinib som positiv og Legemiddelverket lener seg på denne vurderingen.

Legemiddelverket mener at eksisterende evidensgrunnlag for en metodevurdering er svakere fordi effekten av brigatinib er kun basert på fase 2 studier utført med relativ få pasienter og uten kontrollarm. Resultater viser effekt på objektiv responsrate (ORR) som var primært utfall, hos 80 % av pasientene. PFS og OS var sekundære utfallsmål men viser positiv effekt.

Dokumentasjon for relativ effekt består at indirekte sammenligninger av brigatinib vs. alektinib. Dette er diskutert i detalj i neste kapittel – PICO.

2 PICO¹ - RELATIV EFFEKT VURDERING

2.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at om lag 5 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med Alunbrig i henhold til den godkjente indikasjonen i Norge. Dette skyldes at krizotinib ikke lenger er anbefalt første linje behandling av ALK positive NSCLC pasienter og de fleste pasienter behandles med alektinib i første linje. Antallet relevante pasienter for behandling med Alunbrig etter krizotinib forventes derfor å minske ytterligere.

Legemiddelverket mener at pasienter fra de kliniske studiene er representative for relevante norske pasienter.

2.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Behandling med brigatinib representerer nytt behandlingstilbud til ALK-positive NSCLC pasienter som har progrediert etter krizotinib. Per i dag er det kun ceritinib som er anbefalt i norske retningslinjer etter progresjon på krizotinib, men alektinib er også markedsført for samme indikasjonen og benyttes i denne linjen utfra tilbakemeldinger fra norske klinikere til TAKEDA. Markedsføringstillatelsene fra EMA er gitt på bakgrunn av resultater fra studier uten kontrollarm basert på observert effekt på objektiv responsrate (ORR). Dette gjør det utfordrende å plassere brigatinib i rekken av andre ALK-hemmere da det ikke finnes studier med direkte sammenligning av effekt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Bruk av brigatinib i studiene gjenspeiler anbefalinger for dosering i Preparatomtalen. Brigatinib skal gis som monoterapi og anbefalt dosering er 180 mg per dag etter en oppstartsperiode med 90 mg per dag. Det kan være behov for dosereduksjon opptil 60 mg per dag eller seponering.

Norsk klinisk praksis vs. innsendt dokumentasjon

Brigatinib har ikke blitt tatt i bruk i Norge i påvente av en beslutning.

TAKEDA ønsker å bruke alektinib som komparator siden legemiddelet har indikasjon for bruk post-krizotinib og anvendes i klinisk praksis. Salgstall tyder på at flere pasienter behandles med alektinib. Utfordringen er at denne indikasjonen har ikke blitt metodevurdert hverken for ceritinib eller alektinib.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

2.2.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære utfallsmålet i kliniske studier var ORR, mens PFS og OS var kun sekundære utfall. Studiene som ligger til grunn for MT viser positiv effekt på samtlige utfallsmål i tillegg til effekt på hjernemetastaser.

2.2.2 Relativ effekt

TAKEDA har utført en rekke indirekte sammenligninger mot alektinib (både justerte og ujusterte). Legemiddelverket har valgt å beskrive kun MAIC analysen. I MAIC analysen sammenlignes: ORR, PFS og OS i tillegg til bivirkningsrisiko. MAIC analyse er riktig nok anbefalt i våre retningslinjer i tilfeller hvor det er behov for indirekte sammenligninger, men med utgangspunkt i enarmede studier blir resultater svært usikre.

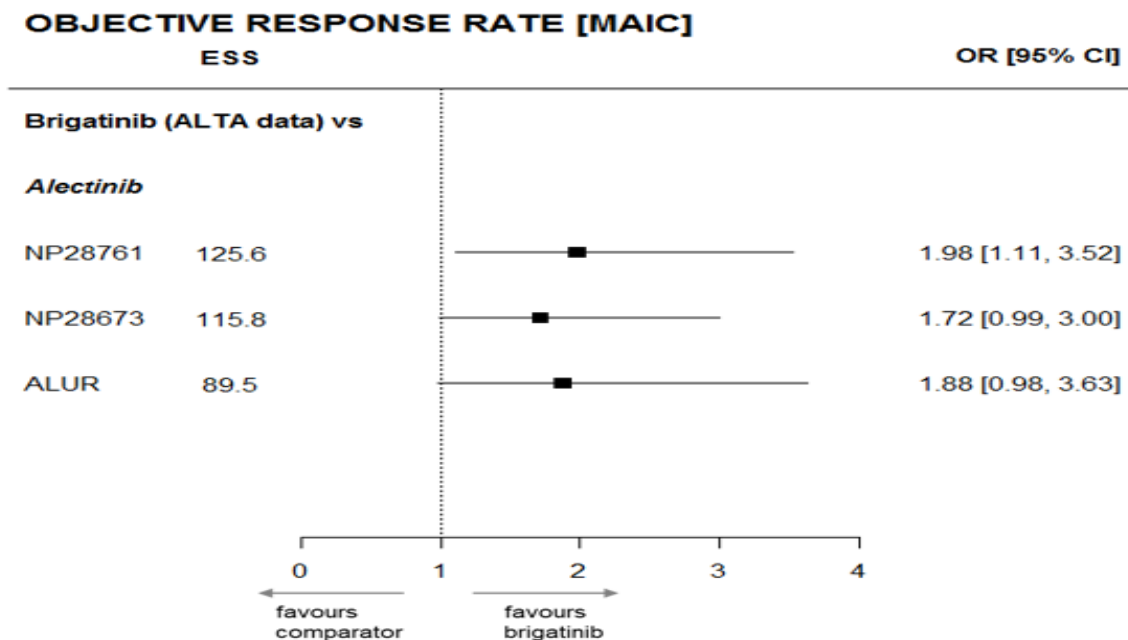
Effekten av alektinib hos pasienter med ALK positiv NSCLC er dokumentert i to fase 2 studier uten kontrollarm (NP28673 -studie og NP28761- studie) og delvis en fase 3 studier (ALUR) utført med kjemoterapi som kontrollarm. Indirekte sammenligninger er utført både mot data fra ALTA studien alene eller sammenslåtte data fra ALTA og 101-studien. Følgende prognostiske faktorer ble justert for: ECOG status, røking, krizotinib som siste behandling, alder, kjønn, beste respons på behandling med krizotinib, tidligere kjemoterapi, hjernemetastaser, antall tidligere behandlinger. Det var ikke mulig å justere for andre faktorer siden samtlige studier var utført uten kontrollarm. Under vises resultater fra MAIC utført mot ALTA-studien (TAKEDA).

Tabell 4. Sammenligning av ORR, PFS and OS før og etter matching (datakilde for brigatinib: ALTA).

	NP28761			NP28673			ALUR		
	Alectinib (N=87)	Brigatinib Pre- Match (N=110)	Brigatinib Post-Match (ESS=101.5)	Alectinib (N=138)	Brigatinib Pre- Match (N=100*)	Brigatinib Post- Match (ESS=65.2)	Alectinib (N=72)	Brigatinib Pre- Match (N=110)	Brigatinib Post- Match (ESS=72.6)
ORR in % Response rate, [95%CI]	40.2 ^a [29.9, 50.5]**	56.4 ^a [47.0, 65.3]	57.1 ^a [47.2, 66.5]	44.9 ^a [36.6, 53.2]**	56.4 ^a [47.0, 65.3]	58.4 ^a [45.7, 70.1]	37.5 ^b [26.0, 50.0]	56.4 ^b [47.0, 65.3]	53.1 ^b [41.4, 64.4]
PFS in month Median, [95%CI]	8.2 ^a [6.3, 12.6]	16.7 ^a [12.6, 22.8]	17.5 ^a [12.6, 22.8]	8.9 ^b [5.6, 12.8]	15.6 ^b [11.1, 22.3]	21.0 ^b [11.1, 26.0]	9.6 ^b [6.9, 12.2]	15.6 ^b [11.1, 22.3]	15.6 ^b [11.1, 24.0]
OS in month Median, [95%CI]	22.7 [17.2, NE]	34.1 [27.7, NE]	34.1 [27.7, NE]	26.0 [21.5, NE]	34.1 [27.7, NE]	34.1 [27.6, NE]	12.6 [9.7, NE]	34.1 [27.7, NE]	NE [34.1, NE]

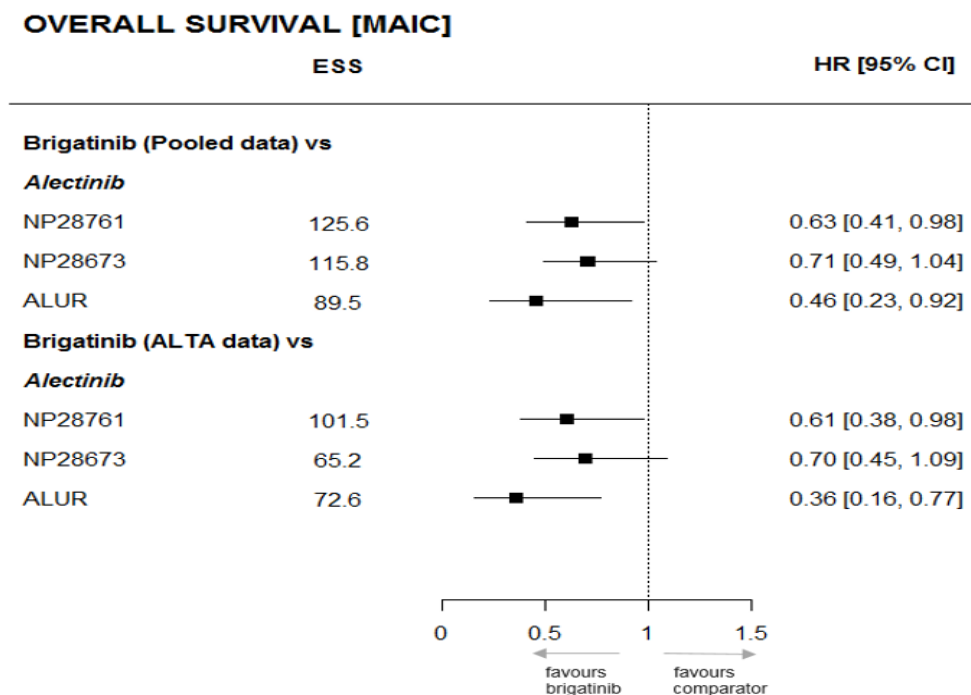
Key: ESS, effective sample size; N, sample size; CI, confidence interval; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; NE, not evaluable.
 Notes: *, when adjusting to NP28673 the pre-match sample size for brigatinib was 100. 10 patients were not included in the MAIC analyses due to covariate data not reported for best prior response to crizotinib in the ALTA study. **, % and CI calculated using intention-to-treat population as the reported % and CI used response evaluable population. a, Independent Review Committee-assessed. b, Investigator-assessed.

Figur 2. Objektiv Responstrate (ORR) – MAIC analyse. ALTA studien vs. alektinib

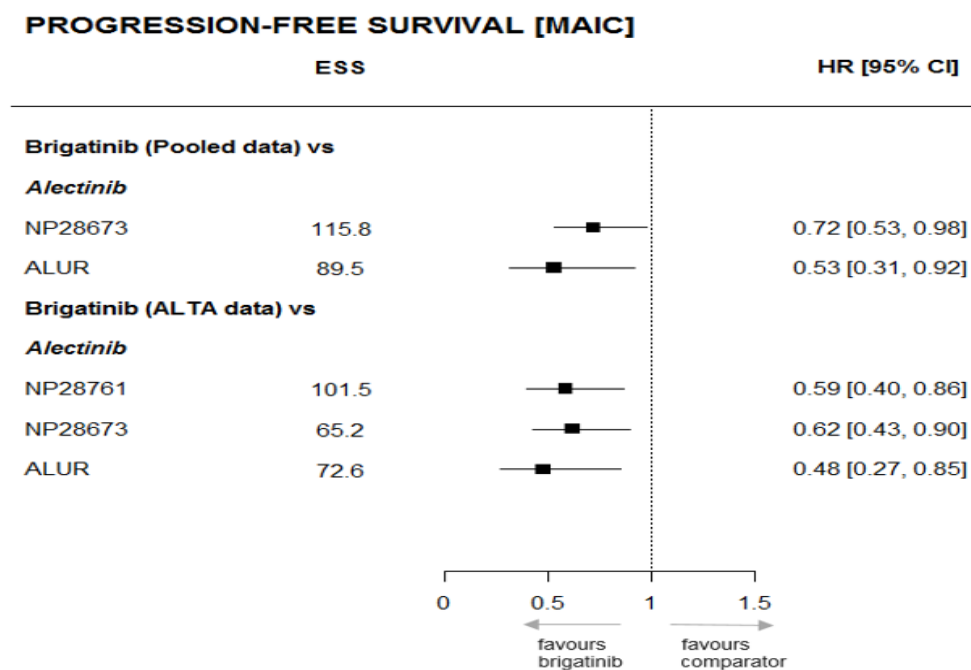


Indirekte sammenligning av OS og PFS er utført både som sammenligning mot populasjonen i ALTA studien og pooled populasjon fra ALTA og 101 studien med brigatinib, se figur 3 og 4.

Figur 3: Indirekte sammenligning av Total overlevelse (OS) – MAIC analyse (TAKEDA)



Figur 4: Indirekte sammenligning av PFS – MAIC analyse (TAKEDA)



Resultater fra den indirekte justerte sammenligningen (MAIC) viser følgende:

- **ORR** – brigatinib er ikke dårligere enn alektinib

Sammenlignbar ORR mellom brigatinib og alektinib mot studiene NP28673 og ALUR, og bedre effekt av brigatinib mot alektinib mot NP 28761 studien

- **PFS** – brigatinib er ikke dårligere enn alektinib

Bedre effekt mot samtlige alektinib studier

- **OS** – sammenlignbar eller bedre effekt mot alektinib

Bedre effekt mot NP28761 studien og ALUR

2.2.3 Bivirkninger

Rapporterte bivirkninger fra studier med brigatinib tyder på akseptabel bivirkningsprofil gitt alvorligheten av sykdommen. Den positive nytte-risiko vurderingen gjenspeiles i gitt markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket er enig i TAKEDA sin vurdering at bivirkningsprofil og sikkerhetsrisiko synes sammenlignbar mellom alektinib og brigatinib med unntak for pulmonale bivirkninger. Tabellen under viser resultatet av sammenligningen av rapporterte bivirkninger i ALTA studien vs. alektinib studiene utført av TAKEDA.

Tabell 5. Sikkerhet – relativ bivirkningsprofil brigatinib vs. alektinib

Trial ID	Brigatinib	Alectinib		
	ALTA (N=110)	NP28673 (N=138)	NP28761 (N=87)	ALUR (N=70)
Median follow up, months (range)	24.3 (0.1-39.2)	21.0 (0.6-30.0)	17.0 (1.1-28.6)	6.5 (4.7-8.2)
Median dose intensity, %	98,2	97	92**	NR
Grade \geq 3 TEAEs, N (%)	50 (45.5)	NR	36 (41.0)	19 (27.1)
Serious TEAEs, N (%)	20 (18.2)	NR	3 (15.0)***	13 (18.6)
Discontinuation due to TEAEs, N (%)	12 (10.9)	12 (9.0)	2 (2.3)	4 (5.7)
Dose reductions due to TEAEs, N (%)	32 (29.1)	39 (28)*	24 (28)*	3 (4.3)
Abbreviations: TEAEs, treatment-emergent adverse events; NR, not reported; *Dose reduction was not reported separately in the updated safety data. The total percent of patients with dose modification and/or interruption due to TEAEs is presented. **Only mean dose intensity was reported. ***The percent of SAEs is presented from preliminary data cut off due to lack of reported SAEs data from updated data extraction.				

Frekvensen av rapporterte grad \geq 3 TEAEs og alvorlige bivirkninger var sammenlignbar for brigatinib i ALTA studien og alektinib med noe høyere frekvens for brigatinib. Andelen pasienter som har avbrøt behandling pga. bivirkninger var lavere i alektinib studiene ALUR og NP28761 enn i ALTA studien. Dette kan potensielt forklares med ulik median follow-up tid (6.5 and 17.0 vs 24.3 mnd for ALTA).

Legemiddelverkets vurdering

Godkjenning av brigatinib i post-krizotinib setting er basert på studier uten kontrollarm, akkurat som for alektinib og ceritinib. Dette gjør det vanskelig å tolke resultater for PFS og OS i primære studiene og MAIC resultater er beheftet med ytterligere usikkerhet som ikke kan kontrolleres med statistiske metoder. Resultater fra indirekte sammenligninger (MAIC) tyder på at effekten på både PFS og OS er ikke dårligere enn for alektinib. Positiv effekt på objektiv responsrate og varighet av denne responsen tyder på klinisk relevant effekt. Brigatinib har god respons på hjernemetastaser som er svært viktig.

Innsendt økonomisk analyse (kost-minimering) bygger på en antagelse om tilsvarende effekt og sikkerhet av brigatinib vs. alektinib og det gjøres kun en direkte prissammenligning. Legemiddelverket har i samråd med kliniske eksperter akseptert denne tilnærmingen. Også LIS onkologi spesialistgruppe har gjort samme vurdering. Dette støttes av nylig publiserte resultater fra en systematisk oversikt. (11)

2.3 KOMPARATOR

Dagens etablert praksis: Ifølge nasjonale retningslinjer for behandling av ALK+ NSCLC kan både ceritinib og alektinib brukes for pasienter som progredierte på krizotinib. Ingen av disse er metodevurdert for 2. linje behandling av ALK positive NSCLC pasienter.

Ceritinib ble refundert på individuell stønad (§3), men ble i 2016 overført til RHF finansiering. Metodevurdering av Alektinib i post-krizotinib setting ble utsatt i påvente av en hurtig metodevurdering av alektinib i 1. linjebehandling. Alektinib brukes per i dag til post-krizotinib pasienter etter unntaksordningen, se kommentar fra Beslutningsforum (29.11.2017): «Beslutningen skal forstås slik at alectinib (Alecensa) til bruk i andrelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft ennå er til metodevurdering. Metoden skal derfor ikke nyttes nå, men det kan søkes om unntak (link).» <https://nyemetoder.no/metoder/alectinib-alecensa>

Norske klinikere har skriftlig bekreftet til TAKEDA at alektinib ble brukt til behandling av denne pasientgruppen.

I konkurransegrunnlag i kommende åpne anbudskonkurranse LIS 2007 Onkologi sammenlignes Alektinib og brigatinib med hverandre i 1. linjebehandling av ALK+ lungekreft.

1907e Lungekreft

- Gefitinib, erlotinib og afatinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Alektinib og brigatinib vil bli sammenlignet med hverandre i 1. linjebehandling av ALK+ lungekreft
- Crizotinib og ceritinib vil bli sammenlignet med hverandre i 1. linjebehandling av ALK+ lungekreft for pasienter som ikke kan få alektinib eller brigatinib

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at alektinib (Alescensa) er en relevant komparator for denne metodevurderingen. Legemiddelverket godtar valg av alektinib som komparator for videre kost-minimeringsanalyse.

3 ØKONOMISK ANALYSE

3.1 PRISSAMMENLIGNING

Det er levert en direkte prissammenligning av dagskostnader for behandling med brigatinib vs. alektinib basert på rene legemiddelkostnader. Alle andre kostnader antas å være like.

Det kommer et eget prisnotat fra LIS basert på levert pristilbud fra TAKEDA.

3.2 KOSTNADER

Tabell 6 og 7 viser godkjent maksimalpris for Alunbrig og Alescensa

Tabell 6: Alunbrig- prisoversikt (AIP og AUP)

Virkestoff	Styrke, mg	Pakning størrelse	AIP per pakning, NOK	AUP per pakning, NOK
Brigatinib	90 mg*7 + 180 mg*21	28	48 714,41	62 147,10
Brigatinib	180	28	48 714,41	62 147,10
Brigatinib	90	28	36 551,45	46 639,30
Brigatinib	30	28	12 640,17	16 152,50

Tabell 7: Alektinib – prisoversikt (AIP og AUP)

Virkestoff	Styrke, mg	Pack size, units	AIP per pakning, NOK	AUP per pakning, NOK
Alektinib	150	224	52 709,55	67 240,90

Tabell 8. Behandlingskostnad per dag med anbefalt dosering for brigatinig og alektinib (basert på AUP uten mva)

Virkestoff og styrke mg	Pakning	Dose	Antall tabletter per dag	Pris per pakning, NOK AUP eks. mva	Kostnad per dag NOK	Kostnad per 30 dager NOK
Brigatinib 180 mg	28 tabletter	180 mg	1	49 717,68	1 775,63	53 268,94
Alektinib 150 mg	224 tabletter	1200 mg	8	53 792,72	1 921,17	57 635,06

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Prissammenligning basert på maksimalpris av behandlings kostnader per dag tyder på at eventuell innføring av brigatinib vil ikke ha effekt på budsjett siden prisen er noe lavere.

TAKEDA har levert pristilbud til LIS. LIS leverer eget Prisnotat.

Oppsummering

Effekt og sikkerhet av brigatinib som monoterapi behandling hos denne pasientgruppen er tidligere vurdert av EMA og dokumentert gjennom gitt markedsføringstillatelse. Antall relevante pasienter er antatt å være lav med inntil 5 pasienter per år.

Legemiddelverket har akseptert bruken av alektinib som komparator siden kliniske eksperter har bekreftet til TAKEDA at dette gjenspeiler klinisk praksis for en del av aktuelle pasienter.

Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon fra TAKEDA for relativ-effekt og sikkerhet av brigatinib vs. alektinib i behandlingen av ALK positive NSCLC pasienter som har progrediert etter krizotinib. TAKEDA har utført flere ulike typer indirekte sammenligninger, men Legemiddelverket har valgt å fokusere på den justerte indirekte sammenligningen utført som MAIC analyse siden dette gjenspeiler våre anbefalinger. Resultater tyder på at effekt og sikkerhet av brigatinib er ikke dårligere enn alektinib hos pasienter som har progrediert på krizotinib. Samtlige studier var utført uten kontrollarm og dette vanskeliggjør tolkning av resultater for PFS og OS. Objektiv responsrate (ORR) og varighet av responsen (DOS) er ikke dårligere enn for alektinib. Objektiv responsrate på 80% antas å være en klinisk relevant utfall. I tillegg har brigatinib studiene vist positiv effekt på hjernemetastaser.

Bivirkningsprofil er relativ lik med større andel pasienter med pulmonale bivirkninger. En nylig publisert systematisk oversikt viser resultater som støtter antagelsen om tilsvarende effekt og sikkerhet. (11)

Prissammenligning basert på maksimalpris av behandlings kostnader per dag tyder på at eventuell innføring av brigatinib vil ikke ha effekt på budsjett siden prisen er noe lavere. Sykehusinnkjøp HF har etter prisforhandling mottatt et pristilbud på brigatinib i forbindelse med metodevurderingen.

Denne metodevurderingen gjelder kun for behandling av pasienter som har progrediert etter krizotinib og gjenspeiler ordlyden i den godkjente indikasjonen. Dette bør fremgå tydelig i eventuelle anbefalinger.

Statens legemiddelverk, 20-09-2019

Elisabeth Bryn

enhetsleder

Saksutreder

Krystyna Hviding

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet; 2018.
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2017 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. . Kreftregisteret, 2018.; 2018.
3. Oncolex. Lunge. 2019. p. <http://oncolex.no>
4. EMA. Preparatomtale (SPC) Alunbrig. 2018.
5. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1683-96.
6. metoder N. Alectinib (Aescensa). Andrelinjebehandling av LK positiv ikke små-cellet lungekreft. 2018 (15.11.18).
7. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT, et al. Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2693-701.
8. Bazhenova LAGSLCea. Brigatinib (BRG) in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small lung cancer (NSCLC): long term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial. *Annals of Oncology.* 2017.
9. Huber RM. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ non-small cell lung cancer: efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline brain lesion status. *J Clin Oncol.* 2018.
10. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490-8.
11. Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Current medical research and opinion.* 2019;35(4):569-76.