

Oppdatert notat

Tagrisso (Osimertinib) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Vurdering av oppdatert effektdokumentasjon

31-10-2017

Statens legemiddelverk

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

Oppdatering av tidligere metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling: ID2015_020_AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft. Denne vurderingen er basert på oppdaterte effektdata fra AstraZeneca.

Bakgrunn

Tagrisso er et legemiddel til behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Tagrisso ble besluttet ikke tatt i bruk av Beslutningsforum 2016. I dette notatet er det i hovedsak oppdaterte effektdata som blir vurdert, og det henvises derfor til [Legemiddelverkets metodevurdering](#) for øvrige opplysninger. Om lag 60 pasienter er aktuelle for behandling med Tagrisso hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten AstraZeneca.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket mener at lokalavansert eller metastatisk (EGFR) T790M-mutasjonspositiv NSCLC med dagens standardbehandling er en meget alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ikke-småcellet lungekreft for denne populasjonen behandlet med platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

I de nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefales det at pasienter med EGFR-mutasjon behandles med tyrosinkinasehemmere (TKI) (erlotinib, gefitinib eller afatinib) i førstelinje inntil progresjon. I andrelinje anbefales i dag kombinasjonsbehandling med karboplatin og vinorelbin, dette er også brukt som komparator i den helseøkonomiske analysen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger fortsatt umodne effektdata på totaloverlevelse (OS).

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene som er sett for osimertinib i de kliniske studiene er diaré, reduksjon i antall blodceller og hudproblemer (utslett, kløe og tørr hud). Interstitiell lungesykdom ble sett hos 2,7 % av pasientene og var dødelig hos 4 av 211 i de kliniske studiene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til AstraZeneca bortsett fra følgende:

- Benytter PFS-data fra AURAext/2, istedenfor AURA3
- Inkludert kostnader knyttet til etterfølgende behandling
- Redusert kostnader knyttet til livets slutfase
- Justert relevante priser på legemidler

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

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	NOK 1 027 966	NOK 195 788	NOK 832 208
Totale QALYs	2,137	1,333	0,803
Totale leveår	2,782	1,817	0,965
Merkostnad per vunnet QALY			NOK 1 036 090
Merkostnad per vunnet leveår			NOK 862 476

I Legemiddelverkets hovedanalyse, med legemiddelkostnader basert på maks AUP (eks mva), er merkostnad per kvalitetsjusterte leveår for behandling av osimertinib i overkant av 1 million NOK. Merkostnad per vunnet leveår er på ca 860 000 NOK.

AstraZeneca har tilbudt en LIS-pris for osimertinib. Merkostnad for osimertnib sammenliknet med platinabasert kjemoterapi ved bruk av rabatterte pris (eks mva) er:

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib ved behandling av ikke småcellet lungekreft vil være om lag 55 millioner NOK i det femte budsjettåret (maks AUP inkl mva). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at merkostnaden per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten i analysene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
2 OPPDATERT DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	10
2.1 OPPDATERT EFFEKTDOKUMENTASJON	11
2.1.1 <i>Ettersendt støttende effektdokumentasjon.....</i>	<i>14</i>
2.2 FRAMSKRIVING AV EFFEKTDOKUMENTASJON.....	14
2.3 USIKKERHET I EFFEKTDOKUMENTASJON	15
3 ØKONOMISK ANALYSE	16
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	16
3.2 RESULTATER.....	17
3.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i>	<i>17</i>
3.2.2 <i>Legemiddelverkets analyse.....</i>	<i>17</i>
3.2.3 <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser.....</i>	<i>18</i>
3.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET	19
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	20
BUDSJETTVIRKNING	20
5 DISKUSJON	21
6 KONKLUSJON.....	22
REFERANSER.....	23
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	24
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	28

LOGG

Bestilling:	ID2015_020_AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Leverandør, AstraZeneca AS
Legemiddelfirma:	AstraZeneca
Preparat:	Tagrisso
Virkestoff:	Osimertinib
Indikasjon:	Osimertinib er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
ATC-nr:	L01XE35
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-09-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-01-2016
Ferdigstilt rapport av Legemiddelverket	22.11.2016
Oppdatert dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket etter ny bestilling	19.05.2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-10-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	04-10-2017
Notat ferdigstilt:	31-10-2017
Saksbehandlingstid:	165 dager
Saksutredere:	Christina Sivertsen Bjørn Oddvar Strøm Randi Krontveit

ORDLISTE

AIC	Akaike's Information Criterion
AUC	Arealet under kurven
AUP	Apotekets utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
EGFR	Epidermal vekstfaktor-reseptor
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
IKER	Inkrementell kostnad-effektratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstilatelse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOK	Norske kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progresdiert sykdom
PF	Progresjonsfri sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TKI	Tyrosinkinasehemmere
WHO	Verdens helseorganisasjon

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket vil i denne revurderingen kun beskrive og vurdere oppdatert effektdokumentasjon og den helseøkonomiske analysen. AstraZeneca har levert oppdaterte data fra AURA1C extension, AURA 2 og AURA 3. AURA3 er en randomisert kontrollert fase III studie, men med fortsatt umodne data for totaloverlevelse (OS).

Andre inputdata er i hovedsak de samme som i Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering av Tagrisso. For ytterligere beskrivelser av sykdom, metode, PICO og modell henvises til [Legemiddelverkets metodevurdering fra 2016 \(1\)](#).

2 OPPDATERT DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som inngår i analysen er de samme som lå til grunn for markedsføringstillatelsen.

I opprinnelig metodevurdering var ikke fase 3-data tilgjengelige. I den oppdaterte dokumentasjonen er indirekte sammenligning med data fra AURAext/2 oppdatert med nyeste datauttrekk, i tillegg er data fra AURA3 tilgjengelig med et tidlig datauttrekk og brukt som en del av analysen. Tabellen under sammenfatter de tilgjengelige studiene.

Tabell 1 Oversikt over AURA-studiene

	AURA3 (2)	AURAext (3)	AURA2 (4)	AURA
Design	Fase III Åpen studie	Fase II Åpen studie	Fase II Åpen studie	Fase I Åpen studie
Pasientpopulasjon	Pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på førstelinje EGFR-TKI. Positive for mutasjonen T790M i EGF-reseptoren Alder ≥ 18 år (20 år i Japan) WHO-performance score = 0 eller 1 N=419 (279 fikk osimertinib, 140 kjemoterapi)	Pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI og tidligere hadde vært med i AURA-studien. Positive for mutasjonen T790M i EGF-reseptoren Alder ≥ 18 år (20 år i Japan) WHO-performance score = 0 eller 1 N=201 (61 i andrelinje, 140 i tredje eller høyere linjer)	Pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI. Positive for mutasjonen T790M i EGF-reseptoren Alder ≥ 18 år (20 år i Japan) WHO-performance score = 0 eller 1 N=210 (68 i andrelinje, 142 i tredje eller høyere linjer)	253 pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som hadde hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI
Intervensjon	80 mg osimertinib én gang daglig	80 mg osimertinib én gang daglig	80 mg osimertinib én gang daglig	20 mg – 240 mg osimertinib én gang daglig
Komparator	Karboplatin eller cisplatin gitt sammen med pemetreksed. Vedlikeholdsbehandling med pemetreksed	Ingen	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	PFS (utprøvervurdert)	Objektiv responsrate (ORR)*	Objektiv responsrate (ORR)*	
Sekundære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR)* Varighet av respons	Varighet av respons	Varighet av respons Sykdomskontrollrate	

	Sykdomskontrollrate (DCR) Totaloverlevelse Livskvalitet Bivirkninger	Tid til start av respons Progresjonsfri overlevelse (PFS) etter RECIST 1.1 Krymping av svulst Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet	Progresjonsfri overlevelse (PFS) etter RECIST 1.1 Krymping av svulst Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet Livskvalitet	
--	---	---	---	--

* Objektiv responsrate er definert som minst partiell respons (en reduksjon på minst 30 % i summen av diametrene til de viktigste lesjonene), som definert i RECIST 1.1

For å sammenligne effekten mellom platinabasert kjemoterapi og osimertinib basert på AURA2-dataene har firma utført en justert indirekte sammenligning med data fra kontrollarmen fra IMPRESS-studien. IMPRESS sammenlignet gefinitib gitt sammen med platinabasert kjemoterapi med platinabasert kjemoterapi alene hos pasienter som hadde fått progresjon på en EGF-R TKI (5).

Den indirekte sammenligningen følger samme metodikk som i forrige metodevurdering, men er nå oppdatert med nyeste tilgjengelige data. Legemiddelverket mente da som nå, at denne sammenligningen har vesentlige metodiske svakheter (1).

2.1 OPPDATERT EFFEKTDOKUMENTASJON

PFS

Oppdaterte data for progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 3. I AURA 3 ble PFS vurdert både av utprøver og gjennom blindet sentral vurdering. Begge disse er vist i tabellen under. Dataene fra AURAext/2-IMPRESS er fra den indirekte sammenligningen.

Tabell 2 Median PFS i AURA-studiene

	AURA 2 (sentral vurdering)	AURAext/ 2-IMPRESS (justert indirekte sammenligning)	AURA 3 - utprøver	AURA 3 – sentral vurdering
Osimertinib	11,0 (9,6-12,4)	10,9	10,1 (8,2-12,3)	11,0 (9,4-NR)
Platinabasert kjemoterapi		5,3	4,4 (4,2 – 5,6)	4,2 (4,1-5,6)
HR (Konfidensintervall)		0,28 (0,19-0,41)	0,30 (0,23-0,41)	0,28 (0,20 – 0,38)

Oppdatert PFS-estimat

Estimatene for PFS i oppdatert indirekte sammenligning som vist i tabellen over, er svært like sammenlignet med estimatet som ble brukt i forrige metodevurdering (11,0 måneder).

PFS målt i AURA 2, indirekte sammenligning og AURA3 (sentral vurdering) er relativt lik. PFS bedømt av utprøver i AURA 3 er derimot kortere, og det er denne som er lagt til grunn i produsentens oppdaterte modell. Valg av PFS input i modellen har betydning for kostnadseffektiviteten ettersom kortere tid i PFS

genererer lavere kostnader for osimertinib siden behandlingstidspunktet er knyttet til progresjonsstatus. På effektsiden påvirkes ikke helsegevinsten (målt i QALY) i særlig grad av PFS, sammenlignet med helsegevinsten ved livsforlengelse (OS). PFS er derfor ikke en avgjørende parameter for å kvantifisere helsegevinsten i denne analysen.

Valg av PFS-kilde i modell

I modellen er estimatet for median PFS ved bruk av AURAext/2-data noe høyere enn den observerte verdien (11,5 mnd mot 10,9 mnd), mens det modellerte estimatet fra AURA3 ligger noe lavere (9,9 mnd mot 10,1).

Kurvene har også ulik form, hvilket resulterer i en nokså stor forskjell i gjennomsnittlig PFS i modellen avhengig av hvilken studie som brukes. I modellen blir gjennomsnittlig PFS med AURAext/2 15,3 mnd og med AURA3 11,6 mnd, og dette fører til betydelige kostnadsforskjeller i modellen. Det er lite understøttende bevisgrunnlag for hva som er det mest riktige estimatet, men rådata tyder på at utprøvert PFS fra AURA3 kan være noe underestimert både sammenlignet med AURAext/2 og sentralvurdert AURA3 data.

Legemiddelverket foretrekker vanligvis direkte sammenlignende studier, slik som AURA3 for å dokumentere relativ effekt. I dette tilfellet derimot er PFS-dataene fra AURAext/2 betydelig mer modne, slik at det er mer informasjon om hendelser som skjer sent i forløpet i denne studien.

Ettersom den innsendte modellen er en AUC-modell, er det gunstig at effektdata kommer fra samme studie når PFS og OS-kurvene er avhengige av hverandre. Når det gjelder valg av kilde for PFS-kurven inn i modellen mener Legemiddelverket at det ikke er riktig å anvende to ulike studier for OS og PFS slik AstraZeneca har gjort ved å hente OS fra AURAext/2 og PFS fra AURA3. .

Basert på sammenligning av tidligere og oppdaterte PFS-estimerer fra AURAext/2 og AURA3 og med hensyn til at modellen bygger på OS data fra AURAext/2, mener Legemiddelverket at AURA3 ikke kan benyttes som direkte input i modellen. PFS data fra AURA3 må inngå som supplerende informasjon for å bekrefte og redusere usikkerheten forbundet med PFS-data fra AURAext/2. Legemiddelverket mener derfor PFS bør baseres på data fra AURAext/2 i hovedanalysen.

OS

OS data fra AURAext/2 har modnet noe sammenlignet med opprinnelig metodevurdering, og det er nå mulig å estimere median OS, til omtrent 26 måneder. Det er fortsatt ikke mulig å estimere en median basert på den indirekte sammenligningen grunnet de justeringene som inngår i denne.

I tillegg til oppdaterte AURAext/2, er første uttrekk fra AURA3 tilgjengelig slik at det nå forligger OS data fra en randomisert fase III studie som kan bidra til å bekrefte OS data fra AURAext/2 og redusere den totale usikkerheten i effektdokumentasjonen. OS-data i AURA3 er umodne (26 %) og studien tillot behandlingsbytte ved progresjon (67 % overkryssning etter progresjon). AstraZeneca mener derfor at OS-data fra AURA3 ikke er egnet som input i den helseøkonomiske modellen på nåværende tidspunkt.

Legemiddelverket er enig i at det ikke er mulig å legge de tilgjengelige overlevelsedataene fra AURA3 til grunn for en helseøkonomisk analyse, og at dette gjør konklusjonene fra analysen usikker. De tilgjengelige

OS-dataene fra AURA3 samsvarer med dataene fra den justerte indirekte sammenligningen, og Legemiddelverket legger derfor dataene fra den indirekte sammenligningen til grunn for den videre analysen, til tross for de store metodiske svakhetene ved denne analysen.

Helsenytte

Helsenytten knyttet til stadiene PFS og OS i modellen er hentet fra AURA3. Differansen av nyttevektene mellom stadiene har økt sammenlignet med opprinnelig metodevurdering. Nyttevekten i stadiet progresjonsfri er høyere, samtidig er nyttevekten i stadiet progrediert lavere, sammenlignet med opprinnelig metodevurdering. Disse nyttevektene gir bedre estimater da de er basert på flere målinger og har en lavere standardfeil sammenlignet med tidligere metodevurdering. Legemiddelverket har derfor godtatt de oppdaterte nyttevektene. Konsekvensen av dette er en mindre forbedring i IKER. De oppdaterte nyttevektene og nyttetap er presentert i tabellen under.

Tabell 3 Behandlingsuavhengige nyttevekter fra AURA3

Health state	n	Mean utility	Standard deviation
Progression-free	275	0.823	0.1734
Post-progression	153	0.727	0.2527

I oppdatert analyse er også nyttetap forbundet med bivirkninger oppdatert og inkluderer flere bivirkninger av grad 3 og 4 enn tidligere. Legemiddelverket har godtatt disse oppdateringene. De har imidlertid liten betydning for resultatene.

Tabell 4 Nyttetap forbundet med bivirkninger

Adverse event	Disutility	Source
Diarrhoea	0.047	(6)
Rash (grouped term)	0.032	(6)
Nausea	0.048	(6)
Decreased appetite	-	
Platelet count decreased	0.05	Assumption – based on Nintedanib NICE Appraisal (7)
Alanine aminotransferase increased	-	
Fatigue / asthenia	0.073	(6)
Oedema peripheral	0.05	Assumption
Constipation	0.05	Assumption
Cough	0.05	Assumption
Stomatitis	0.05	Assumption
Vomiting	0.048	(6)
Anaemia	0.073	Assumed to be same as Fatigue/asthenia event

Adverse event	Disutility	Source
Dyspnoea	0.05	Assumption – based on Nivolumab NICE Appraisal (8)
Upper respiratory tract infection	-	
Headache	0.05	Assumption
Febrile neutropenia	0.090	(6)
Neutropenia	0.090	(6)
Pain (musculoskeletal and back)	-	
Hyperglycaemia	-	

2.1.1 Ettersendt støttende effektdokumentasjon

AstraZeneca har ettersendt ytterligere supplerende effektdokumentasjon for å validere relativ effekt av behandling med osimertinib. Legemiddelverket gjengir en kort oppsummering og vurdering av denne innsendelsen. Disse dataene inngår ikke i den helseøkonomiske modellen.

AstraZeneca har levert et nytt datauttrekk av AURA2/ext og sammenlignet resultatene med en enkeltarms observasjonsstudie fra klinisk praksis i fem nordiske land (TREM studien). Pasientene i TREM studien er sammenlignbare med pasientene i AURA studiene, men andelen med metastaser er lavere i TREM studien sammenlignet med AURA-studiene. TREM-studien inkluderte både T790M-positive og negative pasienter, og viser en betydelig forskjell i effekt, avhengig av mutasjonsstatus. Median PFS i TREM er 10,8 mnd (8,2-13,4) for T790M-positive pasienter (9), og dette understøtter progresjonsfri overlevelse som vist i tabell 3 over AURA-studiene.

Dette bidrar til å validere punkttestimatet for PFS som inngår i den helseøkonomiske modellen, og reduserer noe av usikkerheten som er reist rundt pasientpopulasjon da TREM ikke har den høye andelen asiatiske pasienter som i AURA-studiene.

De siste oppdaterte OS-dataene fra AURA 2/ext (nå 56,1 % modne) indikerer en lavere mortalitet enn predikert med den Weibullparametriserte OS-kurven i den helseøkonomiske modellen fram til 24 mnd, men disse tallene er ikke helt sammenlignbare ettersom modellen er basert på en justert indirekte sammenligning.

2.2 FRAMSKRIVING AV EFFEKTDOKUMENTASJON

Valg av parametrisk funksjon ble gjort på grunnlag av statistiske kriterier (AIC/BIC) og visuell kurvetilpasning til Kaplan-Meier data fra studiene. AstraZeneca valgte Weibull som parametrisk funksjon til å framskrive OS og PFS for osimertinib og platinabasert kjemoterapi. Valgene ble begrunnet som en samlet vurdering av beste kurvetilpasning.

Legemiddelverkets vurdering

Det er vanskelig å bedømme hvilken funksjon som passer best til de relativt umodne data som er tilgjengelig.

Valget av kurve for totaloverlevelse vil derfor i stor grad basere seg på en vurdering av troverdigheten til de ulike alternativene. For totaloverlevelse fremstår Weibull som det eneste alternativet som gir et plausibelt bilde av overlevelse over tid. Både generalisert gamma og Gompertz førte til at det var flere langtidsoverlevende med kjemoterapi enn med osimertinib, mens log-normal og log-logistic gir en urealistisk stor andel langtidsoverlevende i osimertinibarmen, og samtidig en svært lav langtidsoverlevelse i komparatorarmen.

Parametriseringen av PFS med Weibullfunksjon gir en god tilpasning til de tilgjengelige kliniske data for osimertinib. For komparatorarmen var generalisert gamma og log-normal bedre tilpasset iht. AIC og BIC. Visuell kurvetilpasning for disse vises imidlertid ikke. Weibull ser ut til å underestimere komparatorarmen. Hvorvidt log-normal og generalisert gamma funksjon gir bedre visuell tilpasning for komparatorarmen, kan ikke vurderes fordi kurvene ikke er vist. Siden PFS i modellen i hovedsak er avgjørende for legemiddelkostnadene, og disse er størst for osimertinib legger vi mest vekt på tilpasning til denne armen. Som hovedregel bør begge armene i en modell parametriseres med samme funksjon for å unngå uønskede artefakter (10), og Legemiddelverket er derfor enig i at Weibull er en egnet framskrivning.

Legemiddelverket godtar framskrivning av PFS og OS med Weibullfunksjon for osimertinib og platinabasert kjemoterapi, basert på dagens tilgjengelige data.

2.3 USIKKERHET I EFFEKTDOKUMENTASJON

Usikkerhetsmomenter som er redusert i oppdatert analyse:

I den nye analysen er dataene fra AURA2 oppdatert og det er tilgjengelig data fra AURA 3, som er en randomisert kontrollert fase 3-studie. Disse oppdaterte dataene er mer robuste og gir mer informasjon til underliggende antakelser. Data fra AURA3 støtter også opp om retningen på effektstørrelsen. Dette gjør at usikkerheten knyttet til den relative effekten er noe redusert sammenlignet med forrige metodevurdering.

I både AURA2 og AURA3 er det en betydelig bedre effekt hos pasienter av øst-asiatisk etnisitet enn hos europeiske pasienter. Flertallet av pasientene i begge studiene var fra Øst-Asia, og dette gjør at effektestimater og kostnadseffektiviteten kan være overestimert. Data fra TREM-studien tyder imidlertid på en liknende PFS i en nordisk populasjon (9), og Legemiddelverket mener derfor at effektestimater fra AURA2/ext er overførbart til den norske pasientpopulasjonen.

Usikkerhetsmomenter som består i oppdatert analyse:

Legemiddelverket var i forrige rapport kritisk til den innsendte indirekte sammenligningen. Det er den samme indirekte sammenligning som ligger til grunn i oppdatert analyse. Legemiddelverket mener

fortsatt at den har svakheter som gjør den dårlig egnet til å trekke konklusjoner om relativ effekt mellom osimertinib og platinabasert kjemoterapi, og at det er stor fare for at det er introdusert systematiske skjevheter i denne sammenligningen. Siden de foreløpige data fra AURA3 støtter resultatene fra den indirekte sammenligningen, velger Legemiddelverket likevel å legge den til grunn for analysen.

Det er usikkert hvilken behandlingens lengde som vil gjelde i klinisk praksis, siden AURA2/ext og AURA3 gir såpass ulikt estimat i modellen.

Legemiddelverkets vurdering av oppdatert effektdokumentasjon

Det er fortsatt usikkerhet knyttet til relativ effekt av osimertinib sammenlignet med platinabasert kjemoterapi. Likevel mener Legemiddelverket at data fra AURA3 i tilstrekkelig grad støtter den indirekte sammenligningen, slik at denne legges til grunn for analysen av totaloverlevelse.

Når det gjelder valg av kilde for PFS-kurven inn i modellen mener Legemiddelverket at det ikke er passende å anvende to ulike studier for OS og PFS på denne måten i en AUC - modell. PFS data fra AURA3 må derfor inngå som støttende og supplerende informasjon for å redusere usikkerheten forbundet med PFS-data fra AURAext/2.

Median PFS i AURA2, i den indirekte sammenligningen og i AURA3 basert på sentral vurdering er svært like, men median AURA3 utprøvert PFS er noe kortere og gir en kortere gjennomsnittlig behandlingens lengde i modellen, sammenlignet med de andre punkttestimatene.

Oppsummert mener Legemiddelverket at fortsatt er betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra den helseøkonomiske analysen, men at usikkerheten er noe redusert i forhold til metodevurderingen fra 2016.

3 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske modellen sammenlignes osimertinib med platinabasert kjemoterapi til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Analysen bygger på en «area under the curve» (AUC) modell med tre stadier:

- PF (progresjonsfri)
- PD (progresdiert sykdom)
- Død

Modellen går over 15 år, og har en sykluslengde på 1 uke i AstraZeneca sin hovedanalyse. Hele populasjonen begynner ved modellens start i PF. Etter hver syklus kan populasjonen enten forbli i initialt stadium, eller gå over i et verre stadium. Død er modellert som er absorberende stadium.

3.2 RESULTATER

3.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 5: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	NOK 792 863	NOK 166 284	NOK 626 579
Totale QALYs	2,109	1,344	0,764
Totale leveår	2,782	1,817	0,965
Merkostnad per vunnet QALY			NOK 819 653
Merkostnad per vunnet leveår			NOK 649 368

3.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i AstraZenecas analyse bortsett fra følgende:

- Det benyttes PFS-data fra AURAext/2, istedenfor AURA3
- Inkludert kostnader knyttet til etterfølgende behandling
- Redusert kostnader knyttet til livets slutfase
- Justert relevante priser på legemidler

Resultater fra Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under.

Tabell 6: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	NOK 1 027 966	NOK 195 788	NOK 832 208
Totale QALYs	2,137	1,333	0,803
Totale leveår	2,782	1,817	0,965
Merkostnad per vunnet QALY			NOK 1 036 090
Merkostnad per vunnet leveår			NOK 862 476

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad per kvalitetsjusterte leveår for behandling av osimertinib i overkant av 1 million NOK når legemiddelkostnadene er basert på maks AUP (eks mva). Merkostnad per vunnet leveår er på ca 860 000 NOK.

AstraZeneca har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for osimertinib. Merkostnad for osimertnib sammenliknet med platinabasert kjemoterapi ved bruk av rabattert pris er:

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

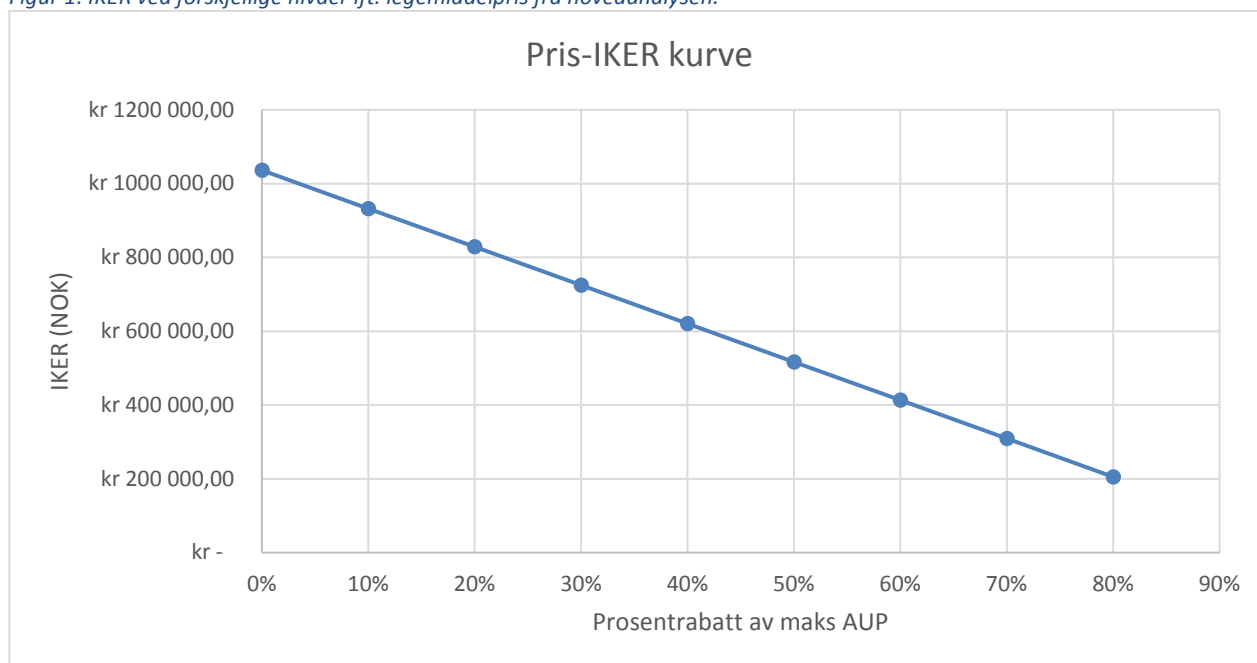
3.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Scenarioanalyse basert på PFS data fra AURA 3

Data fra AURA3 vil utgjøre et bedre beslutningsgrunnlag når disse er tilstrekkelig modne til at OS-dataene kan benyttes. Imidlertid er PFS-datene relativt modne og kan inngå i en analyse. Selv om median PFS mellom AURA2 og AURA3 er nokså like, utgjør det en betydelig forskjell på kostnadssiden fordi de medfører ulik gjennomsnittlig behandlingsslengde i den helseøkonomiske modellen . Med Legemiddelverkets endringer i hovedanalysen, men med ujusterte AURA3 data som kilde til PFS-kurven er merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ca 866 000 NOK. Med siste tilbudte rabattert pris er merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår i dette scenarioet ca ██████████ NOK.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

Figur 1: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra hovedanalysen.



3.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av osimertinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad for osimertinib sammenlignet med platinabasert kjemoterapi:

1 036 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva).

862 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva)

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens tilbudt prisrabatt for osimertinib.
 ■ NOK per vunnet leveår med dagens tilbudt prisrabatt

Hovedutfordringen i denne analysen er effektdata fra ukontrollerte fase II studier. Dette nødvendiggjorde indirekte sammenligning med store metodologiske svakheter. Dette gir stor usikkerhet i framskriving av effektdata. Imidlertid er usikkerheten noe redusert sammenlignet med den forrige metodevurderingen fordi AURA- studiene nå har lengre oppfølgingstid.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at Tagrisso ikke er en kostnadseffektiv behandling for behandling av lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), gitt usikkerheten og sykdommens alvorlighetsgrad.

4 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

BUDSJETTVIRKNING

De oppdaterte dataene medfører ingen betydelig endring i budsjettkonsekvensen ved innføring av Tagrisso. Legemiddelverket viser derfor til vår forrige metodevurdering for detaljer i budsjettberegningene, inkludert pasienttall.

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 8.

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tagrisso (osimertinib)	46 326 416	50 991 231	52 457 610	53 950 078	55 469 034
Platinabasert kjemoterapi	384 291	395 456	406 820	418 387	430 158
Budsjettvirkning av anbefaling	45 942 125	50 595 775	52 050 789	53 531 691	55 038 875

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 55 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Med tilbudt LIS-pris (inkl mva) blir budsjettkonsekvensen XXXXXXXXXX

5 DISKUSJON

Osimertinib representerer et fremskritt innen behandling av ikke-småcellet lungekreft med god effekt for pasienter med T790M mutasjonen i EGF-reseptoren.

Det er fortsatt stor usikkerhet knyttet til estimatene for klinisk effekt, spesielt for totaloverlevelse, men også for progresjonsfri overlevelse. Data for totaloverlevelse fra AURA3 er svært umodne, noe som gjør at analysene må basere seg på en indirekte sammenligning mellom AURA2 og IMPRESS. Legemiddelverket mente i den forrige metodevurderingen at denne indirekte sammenlikningen har store metodiske svakheter, slik at usikkerheten knyttet til relativ effekt og kostnadseffektivitet er stor. AstraZeneca har ikke forbedret metoden i den indirekte sammenligningen siden forrige innsendelse.

Selv om progresjonsfri overlevelse er en viktig klinisk parameter har det i denne analysen relativt liten betydning for helsegevinsten sammenlignet med totaloverlevelse. PFS-kurven har imidlertid betydning for behandlingstkostandene knyttet til osimertinib. Basert på tilbakemeldinger fra klinikere i den forrige metodevurderingen valgte Legemiddelverket å legge til grunn PFS som behandlingstid for osimertinib istedenfor observert behandlingstid (TTD). I både AURA2 og AURA3 ble det åpnet for behandling etter progresjon, dersom det ble vurdert at pasienten ville ha nytte av behandling. Observert behandlingstid i AURA2 var betydelig lenger enn PFS. Ved å velge PFS kurven framfor TTD er konsekvensen at den mulige helsegevinsten ved å behandle etter progresjon er fanget opp i modellen, uten at de medfølgende kostandene er inkludert.

Legemiddelverket mener det er rimelig at behandlingstkostnader henger sammen med behandlingseffekter, og at de viktigste kostnads- og effektestimatene kommer fra samme kilde. Siden overlevelsedataene fra AURA3 dessverre ikke er modne nok til å basere en analyse på, innebærer det at data fra den indirekte sammenligningen mellom AURA2/ext og IMPRESS er den eneste kilden som har begge disse inputverdiene.

Usikkerhet i datagrunnlaget kan påvirke betalingsvilligheten for et nytt legemiddel (11). Høy usikkerhet kan således resultere i lavere betalingsvillighet. PFS data fra AURA3 kan styrke antagelser om klinisk effekt som inngår i modellen, redusere usikkerhet forbundet med umodne data og indikere at IKER kan være noe lavere, dersom behandlingstiden er kortere. Usikkerheten er også redusert grunnet at oppdaterte data fra AURAext/2 peker i samme retning. Dette har resultert i at IKER i hovedanalysen er noe lavere enn i opprinnelig metodevurdering. Samlet sett reduserer dette usikkerheten sammenliknet med den opprinnelige metodevurderingen.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene er det sannsynlig at merkostnadene ikke står i et rimelig forhold til mervytten behandling med osimertinib gir.

Statens legemiddelverk, 31-10-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Christina Sivertsen
Bjørn Oddvar Strøm
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Tagrisso 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%C3%B8konomiske%20rapporter/T/Tagrisso_NSCLC_2016.pdf].
2. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):629-40.
3. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96.
4. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1643-52.
5. Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 16(8):990-8.
6. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
7. NICE. Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. 2015.
8. NICE. Nivolumab for treating metastatic, squamous, non-small-cell lung cancer after chemotherapy [ID811] 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506>].
9. Eide IJZ, Helland Å, Borrisova S, Ekman S, Cicenias S, Koivunen J, et al. Osimertinib in relapsed EGFR-mutated, T790M-negative non-small cell lung cancer patients: results from the TREM-study. *World Conference on Lung Cancer; Yokohama, Japan2017*.
10. Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data 2013 [Available from: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>].
11. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2016.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Notat fra AstraZeneca vedrørende Legemiddelverkets oppdaterte metodevurdering av Tagrisso.

Tagrisso ble medisinsk godkjent i Norge april 2016 på grunnlag av fase 2 data - etter dette har vesentlige ny dokumentasjon tilkommet. Legemiddelverket (SLV) har nå gjennomført en oppdatert metodevurdering av Tagrisso basert på de siste tilgjengelige datacut fra både fase 2 (AURA2) og fase 3 (AURA3) studiene samt den Nordiske utprøveriniserte TREM-studien, der 70 norske pasienter inngår. Selv om det fortsatt er usikkerhet relatert til den helseøkonomiske analysen, er denne betydelig redusert siden den første metodevurderingen ble gjennomført. Utfordringen nå er i større grad knyttet til at det brukes ulike studier for å belyse de sentrale endepunktene i analysen.

Langt på vei følger vi SLVs vurderinger i den oppdaterte rapporten, men mener det i konklusjonen i for liten grad tas hensyn til de relativt modne fase 3 dataene som foreligger på PFS. Dette gjør at ICER overestimeres.

SLV baserer sin hovedanalyse på data fra AURAext/2, og argumenter samtidig for at estimatene på både OS og PFS som brukes i hoved analysen bør komme fra samme studie.

PFS / behandlingsslengden er en sentral størrelse ved beregning av kostnadseffektiviteten. Resultatene fra alle de ulike studiene er konsistente, men det er små variasjoner i PFS (median) resultatene mellom studiene AURA2 (11.0), AURA3 (10,1) og TREM (10,8). Vi mener hovedanalysen bør legge til grunn det mest troverdige estimatet på PFS. Etersom AURA3 er den randomiserte fase 3-studien med relativt modne PFS data, og samtidig at utprøvervurdert PFS kan forventes å være nærmere klinisk praksis enn blindet uavhengig sentral radiologisk vurdering (BICR), mener vi at AURA3 er det naturlige valget for PFS i hovedanalysen. Det nest beste valget, og kanskje et logisk hovedscenario i den nåværende situasjonen, ville etter vår mening være en PFS-kurve som vektet mellom AURAext / 2 og AURA3. Denne kurven vil også være svært nær PFS-kurven fra TREM-studien, noe som gir ytterligere støtte til dette som et godt alternativt scenario

SLV beskriver i sin rapport et alternativ til sin hovedanalyse der PFS fra AURA3 legges til grunn. I dette scenarioet estimeres ICER til å være betydelig lavere enn i deres hovedanalyse, og også vesentlig under den ICER som normalt aksepteres i Norge (beregnet med LIS-pris). Det er grunn til å tro at det mest sannsynlige estimat på ICER ligger et sted mellom SLVs hovedanalyse og SLVs beskrevne alternative analyse.

Vårt hovedanliggende er at all relevant dokumentasjon bør hensyntas og bakes inn i analysen for å gi et så riktig beslutningsgrunnlag som mulig. Både bruk av PFS fra den relativt modne fase 3 studien og bruk av PFS fra den nordiske TREM-studien vil bedre kostnadseffektiviteten betydelig og ned til et nivå som klart ligger under det man normalt er villig til å akseptere i Norge. Ved å veie disse resultatene inn i hoved analysen får man et mer troverdig estimat på kostnadseffektiviteten.

Om man skulle legge SLVs hovedanalyse til grunn for beslutning vil dette innebære en svært konservativ tilnærming til usikkerhet i beslutningsgrunnlaget. Ved å legge til grunn for konservative antagelser risikerer man å ta beslutninger som gjør at man går glipp av betydelige helsegevinster for pasienter med svært alvorlig sykdom.

Det er videre flere aspekter som ikke er dekket i de helseøkonomiske beregningene som gjør estimeringen av kostnadseffektiviteten konservativ. Disse aspektene er beskrevet i vårt tilsvarende utkastet til SLVs rapport, og

inkluderer sykehusinnleggelser og nye CNS-metastaser.¹ Disse elementene er ikke inkludert i modelleringen da ressursbrukdataene fra AURA3 ikke er spesifikke for Norge, men er fortsatt faktorer som kan være av betydning i praksis og er relevante også i det norske helsevesenet. Med kostnadsforskjellene på grunn av sykehusinnleggelser og nye CNS-metastaser inkludert, ville ICER reduseres med mer enn 90 000 kroner/QALY.

TREM - studien

TREM-studien, som i Norge pågår ved Radiumhospitalet og St Olavs hospital med Odd Terje Brustugun som hovedutprøver, har nå inkludert nærmere 70 norske pasienter av i alt nærmere 200 på Tagrisso. TREM-studien har gjort at norske pasienter har hatt tilgang til Tagrisso mens metodevurderingen har pågått, og samtidig også bekreftet resultatene fra Aura 2 og 3 i en nordisk setting. TREM er snart fullrekruttert (etter at studien ble utvidet tidligere i år). Norske pasienter vil derfor ikke ha mulighet for å få behandling med Tagrisso ved nok et negativt vedtak i Beslutningsforum. Det medisinske behovet for Tagrisso er betydelig for pasienter i en svært alvorlig tilstand. Den alternative behandlingen for disse pasientene med den aktuelle mutasjonen er tradisjonell kjemoterapi med dårligere PFS og OS.

Status for Tagrisso i andre land

Flere av våre naboland har allerede besluttet i ta i bruk Tagrisso. Vi kan nevne at i Danmark har Tagrisso vært i full bruk siden slutten av april i 2016. Sverige var sist ute med positiv beslutning om innføring av Tagrisso i oktober 2017. Tagrisso har imidlertid i utstrakt grad vært brukt og finansiert av sykehusene i Sverige siden det ble godkjent i 2016. I England kom det en positiv beslutning om å ta i bruk Tagrisso fra NICE i begynnelsen av oktober 2016. Tyskland fattet også helt nylig beslutning om å ta Tagrisso i bruk.

<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-new-drug-osimertinib-for-hundreds-of-people-with-lung-cancer>

¹ Blant 279 pasienter i Tagrisso-armen var det 288 sykehusopphold, med et gjennomsnitt på 4,6 dager per sykehusinnleggelse. Blant 140 pasienter i kjemoterapiarmen var det 327 sykehusopphold, med et gjennomsnitt på 5,5 dager per sykehusinnleggelse. Gjennomsnittlig antall sykehusdager per pasient er $288 * 4,6 / 279 = 4,7$ for Tagrisso og $327 * 5,5 / 140 = 12,8$ for kjemoterapi. Med en kostnad per sykehusdag på 9928 NOK, gir disse tallene en gjennomsnittlig kostnad per pasient på 47 142 NOK for Tagrisso og 127 539 NOK for kjemoterapi. Dette representerer en forskjell i sykehuskostnader på 80 397 kroner, ikke tatt i betraktning i den helseøkonomiske modellen. Kostnadene per døgn for sykehuspleie i onkologiklinikker (SAMDATA Specialisthelsetjeneste 2010 [justert med KPI]: 9928 kroner) ble tatt fra norske prislister.