

Hurtig metodevurdering

Aflibercept (Zaltrap) til
andrelinjebehandling av metastatisk
kolorektal kreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28-05-2014

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. (<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>)

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av nye legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet av et legemiddel samt vurdering av eventuelle konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser men kan også omfatte organisatoriske konsekvenser eller ressursbruk.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuell 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 søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Sluttresultatene ved disse beregningene kan endres om forutsetningene som ligger til grunn for den helseøkonomiske modellen forandres på en avgjørende måte

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

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

ORDLISTE

| | |
|-----------------------|--|
| mCRC | Metastatisk kolorektalkreft |
| VELOUR | fase 3 klinisk studie (AVE0005) aflibercept vs.placebo i kombinasjon med FLIRI hos pasienter med mCRC |
| FLIRI | 5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og irinotecan (dag 1) |
| FLOX | 5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1) |
| FOLFIRI | 5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og irinotecan |
| FOLFOX oxaliplatin | 5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin |
| EGFR | Epidermal growth factor receptor |
| VEGF | Vascular epithelial growth factor |
| BSC | Best Supportive Care |
| OS | Totaloverlevelse (overall survival) |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival) |
| PICO | Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål |
| QALY | Kvalitetsjusterte leveår |
| QALE | Kvalitetsjustert forventet levetid |
| LYG | Vunne leveår |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| ORR | Objektiv Responsrate |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| HR | Hazard Ratio |
| ITT | Intention – to – treat (pasienter som mottok minst en dose studiemedisin) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus: ECOG 0 – ingen funksjonsbegrensninger ECOG 1 – kan utføre lettere oppgaver/aktiviteter selv ECOG 2 – oppegående >50 % av våken tid på døgnet ECOG 3 - sengeliggende/i stol >50 % av våken tid på døgnet ECOG 4 – sengeliggende, avhengig av hjelp |

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Aflibercept (Zaltrap) er et nytt legemiddel for annenlinjebehandling av inoperabel kolorektalkreft med spredning. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten Sanofi.

Alvorlighet og helsetap

Kolorektalkreft med spredning (mCRC) er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt av behandling

Aflibercept kan utsette videre spredning av kreften og forlenge total overlevelse med i underkant av halvannen måned sammenliknet med dagens standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Aflibercept kan være kostnadseffektiv behandling mot kolorektalkreft, sammenliknet med dagens standardbehandling. Dette forutsetter kombinasjon av aflibercept med FLIRI og seleksjon av pasienter til behandling. Legemiddelverkets beregninger viser vesentlig høyere merkostnader per vunne QALY enn legemiddelprodusentens. Dette skyldes endrede forutsetninger i analysen.

Legemiddelverket anslår kostnader per kvalitetsjusterte leveår til mellom 660 000 og 850 000 kr, avhengig av om det er FLIRI eller FOLFIRI som vil bli brukt i kombinasjon med aflibercept. Dette gjelder ved behandling av alle relevante pasienter (ITT-populasjon). Anslagene er meget usikre og antakelig for lave, idet estimatet på behandlingseffekt utover perioden i den kliniske studien antakelig er for optimistisk. Hvis behandlingen kan avgrenses til pasienter som defineres som *Better Responders* vil merkostnader reduseres.

Sluttresultatene ved disse beregningene kan endres om forutsetningene som ligger til grunn for den helseøkonomiske modellen forandres på en avgjørende måte.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddel Zaltrap (aflibercept). Legemiddelverket har vurdert data for klinisk effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet av aflibercept i norsk klinisk praksis basert på dokumentasjon innsendt av produsent (Sanofi). I tillegg har vi vurdert helsetap ved metastatisk kolorektalkreft.

Pasientene

Kolorektalkreft er den nest hyppigste kreftformen blant både menn og kvinner i Norge. Ved metastatisk kolorektalkreft har kreften spredd seg til andre deler av kroppen, som oftest lever, lunge og lymfeknuter. I overkant av 200 pasienter med metastatisk kolorektalkreft vil årlig kunne behandles med aflibercept i norske sykehus.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk kolorektalkreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Pasientene som er aktuelle for aflibercept taper i gjennomsnitt omkring 16 kvalitetsjusterte leveår ved ubehandlet sykdom. Dette helsetapet tilsvarer om lag 95 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Behandlingen har som mål å forlenge livet og å utsette sykdomsutvikling, og omfatter ulike former for kjemoterapi med og uten tillegg av biologisk agent. Aflibercept (Zaltrap) er en ny anti-VEGF behandling indisert til bruk i kombinasjon med FOLFIRI hos pasienter som har ikke-operabel metastaserende kolorektalkreft, og som er resistent mot, eller har progrediert etter et behandlingsregime som inneholder oksaliplatin. Aflibercept skal gis intravenøst hver 2. uke sammen med FOLFIRI. Behandlingen skal seponeres ved sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

Effekt

Kliniske data som brukes i analysen er hentet fra fase-III-studien VELOUR (N=1226). Det primære endepunktet i VELOUR-studien var total overlevelse (OS). Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger. En statistisk signifikant forlengelse på 6 uker av median OS ble vist i gruppen behandlet med aflibercept + FOLFIRI, sammenlignet med de som kun fikk FOLFIRI (13,5 vs 12,06 mnd). Den progresjonsfrie overlevelsen (PFS) økte også statistisk signifikant i aflibercept-armen til 6,90 måneder sammenlignet med 4,67 måneder i placeboarmen.

Bivirkninger

Sikkerheten av kombinasjonsbehandling med FOLFIRI ble undersøkt i VELOUR-studien (1). Aflibercept forårsaket flere bivirkninger som er kjent for andre VEGF-hemmere: hypertensjon, blødninger og fisteldannelse, og økte i tillegg frekvensen av bivirkninger relatert til behandlingen med FOLFIRI, herunder diare, nøytropeni og stomatitt.

Relevans for norske forhold/ overførbarhet

Aflibercept er godkjent som annenlinjebehandling etter FLOX-regimet. Om lag 30 % av pasientene i VELOUR var tidligere behandlet med bevacizumab. Disse pasientene vil i henhold til indikasjonen ikke være aktuelle i norsk klinisk praksis, da bevacizumab vanligvis ikke brukes sammen med FLOX i første linje. VELOUR-subgruppen uten bevacizumab i første linje, for alle praktiske formål, gjenspeiler den aktuelle norske populasjonen. Effekten hos eldre pasienter eller de med funksjonsstatus ECOG > 2 er ikke dokumentert. Dosering, behandlingsvarighet og valg av sammenlikningsalternativ i VELOUR er relevant for norsk klinisk praksis. FLIRI er vanlig i norske sykehus istedenfor FOLFIRI som ble brukt i VELOUR studien. Disse behandlingene anses som likeverdige i palliativ behandling, men effektdata fra VELOUR bygger på kombinasjon med FOLFIRI. Effekten av FLIRI i kombinasjon med aflibercept er ikke studert.

Selv om aflibercept ikke fortrenger noen veletablert behandling, vil behandlingen kunne være et potensielt alternativ til bevacizumab som kan benyttes i andrelinje sammen med FLIRI/FOLFIRI. Dette er ikke simulert i analysen.

Det er brukt godkjente utfallsmål for klinisk effekt: PFS, OS, objektiv responsrate.

Kostnadseffektivitet

I Sanofis hovedanalyse er det beregnet en merkostnad ved bruk av aflibercept sammenlignet med placebo på 417 000 kroner per vunnet QALY. Sanofi legger til grunn to viktige forutsetninger om bruken av aflibercept i norsk klinisk praksis:

- i) aflibercept vil brukes i kombinasjon med FLIRI kjemoterapi og
- ii) aflibercept skal kun brukes av pasienter som kan defineres som *Better Responders*.

Førstnevnte forutsetning er ikke i henhold til aflibercepts indikasjon. Den andre forutsetter at norske klinikere skal bruke aflibercept kun til pasienter med god allmenntilstand og med inntil en fjernmetastase. Dette kan potensielt være både praktisk og etisk vanskelig, men kan ivaretas med anbefalinger i retningslinjer.

Legemiddelverket har brukt samme analysemodell, men med flere endrede forutsetninger da det ikke er klart hvilken praksis norske klinikere vil følge. Vi presenterer derfor våre beregninger med 4 ulike scenarier avhengig av valg av kjemoterapikombinasjon og pasientpopulasjon (ITT vs. *Better responders*). Resultater er presentert i tabellen under.

| Kjemoterapikombinasjon | Populasjon | IKER |
|------------------------|-------------------|---------|
| FLIRI | Better Responders | 560 000 |
| FLIRI | ITT | 661 000 |
| FOLFIRI | Better Responders | 711 000 |
| FOLFIRI | ITT | 857 000 |

Våre beregninger viser vesentlig høyere merkostnader per vunne QALY enn legemiddelprodusentens.

Den viktigste forskjellen mellom Sanofis og Legemiddelverkets beregninger som har betydning for IKER er valg av framskriving av overlevelseskurvene fra VELOUR-studien utover studieperioden. Legemiddelverket har valgt en framskriving som vi mener er den minst urealistiske for den aktuelle pasientpopulasjonen. Det er likevel mulig at vårt valg av parametrisk framskriving er for optimistisk. Vi vurderer at et scenario der overlevelseskurvene konvergerer etter et gitt tidspunkt er mer sannsynlig enn den som Sanofi har valgt der framskrevne effektforskjeller mellom aflibercept- og placeboarmen fortsetter å øke fra pasientene har progrediert. Et slikt alternativt scenario har ikke vært mulig å analysere i den innsendte modellen.

Mot slutten av VELOUR-studien var det et lavt antall pasienter i live (få hendelser). Dette bidrar ytterligere til usikkerhet rundt effektestimatene for OS og PFS ved framskriving utover studieperioden. Legemiddelverket vurderer også at det er betydelig usikkerhet knyttet til livskvalitetsvektene som er brukt i Sanofis analyse fordi dokumentasjonsgrunnet for helserelatert livskvalitet hos mCRC pasienter er begrenset og identifiserte studier viser ikke konsistente resultater.

Sammenliknet med Sanofis hovedanalyse har Legemiddelverket gjort følgende valg og endringer i scenario for vår analyse:

- Inkludering av indirekte kostnader (Samfunnsperspektiv)
- ITT pasientpopulasjon fremfor subgruppen Better Responders
- Weibull- parametrisk funksjon fremfor Log Logistic for både OS og PFS
- Modellering av legemiddel- og administrasjonskostnader
- FOLFIRI i kombinasjon med aflibercept i tillegg til FLIRI

Disse endringene medfører følgende resultater:

| | Aflibercept + FOLFIRI (FLIRI) | Placebo + FLIRI | Differanse |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|
| Totale kostnader. NOK (avrundet) | 406 000 (374 000) | 265 00 | 142 00 (109 000) |
| Leveår (LYG) | 1,42 | 1,20 | 0,22 |
| QALYs | 1,07 | 0,90 | 0,17 |

Dette gir inkrementelle merkostnader per vunnet leveår (LYG) på 644 000 og inkrementelle merkostnader per vunne livskvalitetsjusterte leveår (QALY) på 857 000 kroner med kombinasjonen aflibercept + FOLFIRI. For kombinasjonen aflibercept + FLIRI blir tilsvarende beregninger 497 000 kroner per vunnet LYG og 661 000 per vunnet QALY.

Konklusjon

Kolorektalkreft med spredning (mCRC) er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Aflibercept kan utsette videre spredning av kreften og forlenge total overlevelse med i underkant av halvannen måned, sammenliknet med dagens standardbehandling.

Legemiddelverket anslår kostnader per kvalitetsjusterte leveår til mellom 660 000 og 850 000 kr, avhengig av om det er FLIRI eller FOLFIRI som vil bli brukt i kombinasjon med aflibercept. Dette gjelder ved behandling av alle relevante pasienter (ITT-populasjon). Anslagene er meget usikre og antakelig for lave, idet estimatet på behandlingseffekt utover perioden i den kliniske studien antakelig er for optimistisk. Hvis behandlingen kan avgrenses til pasienter som defineres som Better Responders vil merkostnader reduseres.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å gå fra dagens standardbehandling til behandling med aflibercept vil være om lag 9 millioner kroner per år om fem år. Dette er basert på en antatt gradvis økning av markedsandeler for aflibercept. Et annet scenario der alle potensielle pasienter får aflibercept vil gi budsjettvirkninger på om lag 20 millioner kroner årlig. Beregningene gjelder for aflibercept i kombinasjon med FLIRI.

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| FORORD | 2 |
| ORDLISTE | 3 |
| OPPSUMMERING | 4 |
| SAMMENDRAG | 5 |
| LOGG | 11 |
| 1 BAKGRUNN | 12 |
| 1.1 KOLOREKTALKREFT | 12 |
| 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 12 |
| 1.3 PALLIATIV BEHANDLING AV METASTASERENDE INOPERABEL KOLOREKTALKREFT | 13 |
| 1.4 PASIENTGRUNNLAGET I NORGE..... | 15 |
| 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AFLIBERCEPT (ZALTRAP) | 16 |
| 2.1 VELOUR STUDIEN..... | 16 |
| 2.2 LIVSKVALITETSDATA | 19 |
| 3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON | 20 |
| 3.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO) | 20 |
| 3.1.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P) | 20 |
| 3.1.2 Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I) | 20 |
| 3.1.3 Komparator i forhold til klinisk praksis (C) | 20 |
| 3.1.4 Utfallsmål (O)..... | 20 |
| 3.1.5 Resultater..... | 21 |
| 3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN..... | 21 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE AV AFLIBERCEPT (ZALTRAP) | 21 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 21 |
| 4.1.1 Analyseperspektiv | 22 |
| 4.1.2 Pasientpopulasjonen i modellen..... | 23 |
| 4.1.3 Intervensjon..... | 23 |
| 4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling) | 23 |
| 4.1.5 Effekt av aflibercept: Parametrisk estimering av OS og PFS..... | 23 |
| 4.1.6 Livskvalitetsvekter (QALY-vekter) i analysen..... | 25 |
| 4.1.7 Kostnader (input data)..... | 25 |
| 4.2 RESULTATER | 27 |
| 4.2.1 Kostnadseffektivitet..... | 27 |
| 4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER..... | 27 |
| 5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE | 28 |
| 5.1 RELEVANS AV ANALYSEN MHT SØKT PICO | 28 |
| 5.1.1 Populasjon..... | 28 |
| 5.1.2 Intervensjon og komparator | 28 |
| 5.1.3 Utfall – effektdata og parametrisering | 29 |
| 5.2 LIVSKVALITETSVEKTER (QALY) | 31 |
| 5.3 KOSTNADSDATA | 33 |
| 5.3.1 Resultater av Sanofis analyse | 34 |
| 5.3.2 Scenarioanalyser og sensitivitetsberegninger | 34 |
| 6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER | 34 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 7 | LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON | 36 |
| 8 | BUDSJETTKONSEKVENSER | 38 |
| 9 | REFERANSER | 41 |

LOGG

Bestilling: ID-nr 2013_015: «Aflibercept i kombinasjon med FLIRI for andrelinjebehandling ved metastatisk kolorektalkreft (mCRC)»

Bestiller: Statens legemiddelverk

Legemiddelfirma: Sanofi

Preparat: Zaltrap

Virkestoff: Aflibercept

Indikasjon: Zaltrap i kombinasjon med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) er indisert til voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) som er resistent mot eller har progrediert etter et behandlingsregime som inneholder oksaliplatin. I Norge brukes FLIRI fremfor FOLFIRI, men disse er antatt å være likeverdige.

ATC-nr: L01XX44

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 18-11-2013
Møte med kliniker: 02-05-2014
Rapport ferdigstilt: 28-05-2014
Saksbehandlingstid: 191 dager

Klinisk ekspert:
-Tormod Kyrre Guren, OUS

Kliniske eksperter

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetak. Ved sammensetting av grupper tas hensyn til både bredde- og spisskompetanse, og til regional forankring.

Klinisk ekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen slik som behandlingsforløp, valg av sammenligningsalternativ, framskrivning av studieresultater osv. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

1 BAKGRUNN

1.1 Kolorektalkreft

Kolorektalkreft (CRC) er kreft i tykk- og endetarm, og utvikles fra polypper eller små utvekster i tykktarm eller rektum. Slike utvekster er ikke synonymt med kreft, men gjennom en prosess som tar flere år kan de i noen tilfeller undergå maligne forandringer og utvikle seg til krefttumorer. Svulstene er ofte til stede i tarm i relativt lang tid før de penetrerer veggen i magesekken og sprer seg til lymfe eller andre fjerntliggende steder. 95 % av svulstene er adenokarsinomer, hvilket betegner at de stammer fra kjertelvev(2). Fokuset i den innsendte dokumentasjonen og Legemiddelverkets vurdering ligger på denne typen svulster.

I Norge er CRC den nest hyppigste kreftformen for både menn og kvinner etter prostata- og brystkreft (3). Det diagnostiseres omtrent 3500 nye tilfeller hvert år, og det synes å være en rask økning i insidensraten (4). I 2020 anslås antall nye tilfeller per år å være økt til 4500. Mellom 20 og 30 % har spredning ved diagnosetidspunktet, hyppigst til lever, intraabdominale lymfeknuter, peritoneum og lunger (4, 5). Omlag 50 % av alle pasienter med CRC utvikler metastaser og 50 % av metastasepasientene progredierer til andre- og tredjelinjebehandling.

Median overlevelse har økt progressivt de siste tiårene med introduksjon av moderne kjemoterapi, økt reseksjon av levermetastaser og tillegg av målrettet biologisk terapi.(6) Overlevelsen er sterkt avhengig av utbredelse på diagnosetidspunkt. Ved lokalisert tumor er 5 års relativ overlevelse rundt 90 %, ved lokalavansert sykdom er den 70 % og ved fjernspredning 10 %. Pasienter som er i for dårlig allmenntilstand til å motta kjemoterapi, har meget kort forventet levetid.

Medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom betraktes som palliativ behandling, med gevinster som forlenget levetid, symptomlindring og bedre/forlenget opprettholdelse av livskvalitet (5).

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Metastatisk kolorektalkreft er en meget alvorlig tilstand. Forventet gjenstående levetid for en pasient med mCRC er ifølge innsendt analyse 1,3 år med dagens standardbehandling. Til sammenligning har en person med samme snittalder en gjenstående levetid på 23 år. Dette betyr at pasienter i palliativ andrelinjebehandling av mCRC potensielt mister 95 prosent av gjenstående levetid grunnet sykdommens prognose.

For en nærmere kvantitativ beregning av anslag på absolutt og relativt prognosetap, se Vedlegg 1.

1.3 Palliativ behandling av metastaserende inoperabel kolorektalkreft

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i tykktarm og endetarm inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsmetoder (5). For de fleste pasienter med inoperable metastaser er det hensiktsmessig med palliativ kjemoterapi for å utsette progresjon, forlenge livet og opprettholde livskvaliteten. 5-FU og kalsiumfolinat kombinert med oxaliplatin (FLOX) eller irinotecan (FLIRI) er anbefalt som førstelinjebehandling for de fleste pasienter <75 år. Kombinasjonsregimer med capecitabine og irinotecan (XELIRI) har høyere toksisitet og er derfor mindre brukt. Pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) uten alvorlig komorbiditet kan tilbys bevacizumab sammen med et irinotecan-holdig regime i første linje. Spreke pasienter >75 år kan også vurderes for kombinasjonsbehandling.

Behandlingseffekten av FOLFOX eller FOLFIRI anses for sammenlignbar med FLOX og FLIRI (7). I FOLFOX og FOLFIRI administreres 5-fluorouracil både som bolus og kontinuerlig infusjon over 46 timer, i tillegg til folinsyre hhv. oxaliplatin eller irinotecan, og er det kombinasjonsregimet som vanligvis brukes utenfor Norden.

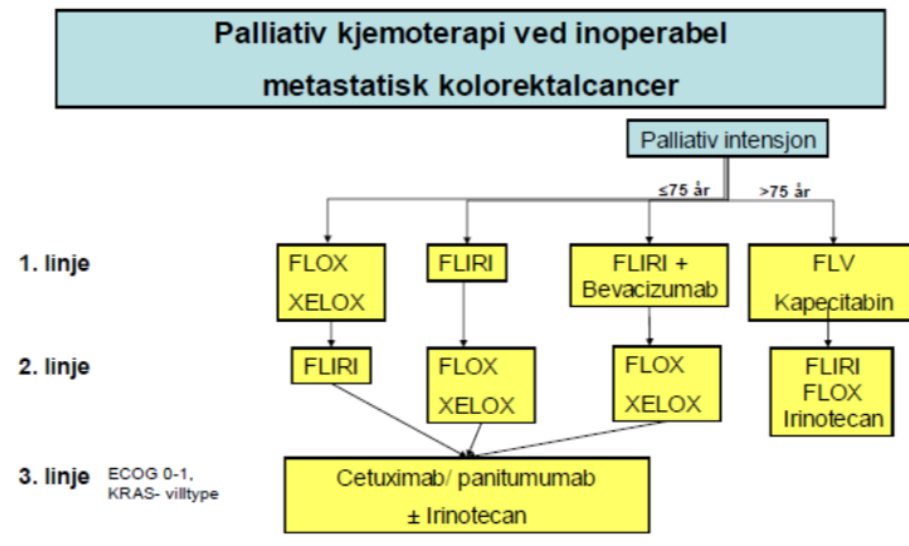
Valg av FLIRI eller FLOX/XELOX i første linje tas av behandlende lege i samråd med pasienten, bl.a. ut fra bivirkningsprofilen til de ulike regimene. Hva effekt angår regnes de som like gode alternativer (8). Ved svikt i behandlingen i første linje forsøkes det andre alternativet i andre linje.

KRAS/BRAF-status er kjente prognostiske faktorer som har betydning for responsrate og overlevelse hos pasienter med mCRC som vurderes for anti-EGFR terapi. Så langt er det ikke kjent om slike biomarkører har betydning for effekten av anti-VEGF terapi (bevacizumab, aflibercept).

For pasienter med KRAS-villtype (normal) og svært god allmenntilstand kan det være aktuelt å forsøke anti-EGFR terapi (panitumumab, cetuximab) i tredje linje.

Retningslinjene for mCRC er oppsummert i figur 1. (9)

Figur 1.



1.3.1 Behandling med aflibercept (Zaltrap)

Indikasjon

Aflibercept i kombinasjon med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) er indisert til voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) som er resistent mot eller har progrediert etter et behandlingsregime som inneholder oksaliplatin. I Norge brukes FLIRI fremfor FOLFIRI i palliativ kjemoterapi. Disse behandlingene anses som likeverdige i palliativ behandling, men effekten av denne kombinasjonen med aflibercept er ikke studert.(7, 9)

Virkningsmekanisme

Aflibercept hemmer angiogenese ved å binde vekstfaktorene VEGF-A, VEGF-B og PIGF som naturlig sirkulerer i kroppen med større affinitet enn disse respektive reseptorer (ligandfelle). Ved å blokkere aktiveringen av VEGF-reseptorer hindres vekst av nye blodårer som forsyner svulster med oksygen og næring. Tumor-vaskularisasjonen normaliseres og tumorvekst hemmes.

Dosering

Aflibercept administreres i tillegg til FOLFIRI (eller FLIRI) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først. Anbefalt dose aflibercept er 4 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver annen uke som intravenøs infusjon.

Bivirkninger

Nesten alle pasienter i VELOUR-studien har rapportert bivirkninger (99 % av pasientene behandlet med FOLFIRI og aflibercept vs. i 98 % av pasienter behandlet med FOLFIRI og placebo). Aflibercept forårsaket bivirkninger som er kjent for andre VEGF- hemmere som

hypertensjon, blødninger og fisteldannelse, og økte i tillegg frekvensen av bivirkninger relatert til behandlingen med FOLFIRI, herunder diare, nøytropeni og stomatitt. Bivirkninger grad 3 og 4 var rapportert hos 83,4 % av aflibercept pasienter vs. 62,5 % i placebogruppen. Dobbelte så mange pasienter avbrøt behandlingen pga. bivirkninger i afliberceptgruppen (27 %) sammenlignet med placebogruppen (12 %).

Sanofi henviser til upublisert sikkerhetsdata fra klinisk anvendelse hos 116 pasienter til andrelinjebehandling av mCRC – ASQoP (Aflibercept Safety and Quality of Life Program). Her ser bivirkningsproblematikken ut til å være lavere enn i VELOUR studien. Forskjellen mellom de to studiene er at alle pasientene i VELOUR fikk full dose legemiddel i første syklus, mens det i ASQoP ble gitt mulighet initialt for doseredusering ut fra pasientenes allmenntilstand og hvordan de tålte førstelinjebehandlingen. Fra andre syklus var doseredusering mulig i begge studiene. (10)

Pågående kliniske studier med aflibercept (www.clinicaltrials.com)

Sikkerhet og effekt

- Aflibercept as Maintenance Therapy Following Induction With aflibercept in Combination With XELOX, as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer Patient (AMOR) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01955629
- aflibercept And Modified FOLFOX6 As First-Line Treatment In Patients With Metastatic Colorectal Cancer (AFFIRM) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00851084
- A Randomized Phase II Trial of Induction Regimen With mFOLFOX6 and Ziv- aflibercept for First-line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer Followed by Continuation Regimen with 5-FU/LV Alone or With Ziv-aflibercept Until Disease Progression. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01889680
- aflibercept and FOLFOX6 Treatment for Previously Untreated Stage IV Colorectal Cancer ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01652196

Biomarkører

Det pågår en internasjonal fase II studie med åpen design for å identifisere potensielle biomarkører for aflibercept hos pasienter med mCRC: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02045030; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02045030>

1.4 Pasientgrunnet i Norge

Årlig får om lag 3500 personer påvist kolorektalkreft. Inntil halvparten av disse har fra før, eller kommer til å utvikle metastaser. Noen av metastasene er operable, men for de fleste av disse pasientene er palliativ kjemoterapi eneste mulighet. Hvorvidt pasientene er aktuelle for kombinasjonen aflibercept + FLIRI avhenger av behandlingen de har fått i første linje, alder og allmenntilstand. Pasienter som har fått bevacizumab + FLIRI eller

FLIRI alene i første linje er ikke aktuelle kandidater for aflibercept i henhold til den godkjente indikasjon som annenlinjebehandling etter FLOX.

Sanofi anslår at potensielt 180 pasienter årlig er kandidater for FLIRI i andrelinjebehandling av kolorektalkreft (11). VELOUR studien har identifisert en subgruppe av *Better Responders* som hadde bedre effekt enn total studiepopulasjon. Dette er pasienter med ECOG score lik 0-1 og med bare en metastase. Av de 180 estimerte pasientene, antas det at 118 pasienter vil tilhøre denne gruppen. Indikasjonen for aflibercept er ikke avgrenset til slik subgruppe og det gjøres ingen differensiering mellom slike egenskaper i relevant pasientgruppe.

Legemiddelverket har valgt å legge hele pasientgruppen som er aktuelle for FLIRI i andre linje til grunn for vår estimering av antall potensielle pasienter, i tråd med indikasjonen for aflibercept. Se kapittel 5.1.1 for diskusjon rundt pasientpopulasjon.

Insidensen av kolorektalkreft er økende og antallet nye tilfeller per år er antatt å være 4500 i år 2020(4). Legemiddelverket antar at 15 % økning i forhold til dagens pasientpopulasjon om 5 år derfor er rimelig. Legemiddelverkets estimat (2019) blir dermed noe høyere enn de 180 pasienter i Sanofis anslag med i overkant av 200 pasienter årlig. Dette antallet stemmer med klinikers antagelser, men tallet er beheftet med usikkerhet (12).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR AFLIBERCEPT (ZALTRAP)

2.1 VELOUR studien

VELOUR-studien ble utført ved 176 ulike sentre i 28 land, inkludert i Norge. Effektdataene som brukes i den innsendte helseøkonomiske modellanalysen stammer fra denne studien.

Studiepopulasjon

1226 pasienter med metastatisk kolorektalkreft som tidligere hadde blitt behandlet med en platinumforbindelse (stort sett FOLFOX regimet) ble inkludert mellom november 2007 og mars 2010. Pasientene var over 18 år, ikke var aktuelle for kurativ kirurgi, men hadde god allmenntilstand (ECOG performance score 0-2). Tidligere bruk av bevacizumab ble godtatt, men tidligere behandling med irinotekan var ikke tillat. Om lag 30 % av pasientene var tidligere behandlet med en kombinasjon av oksaliplatinbasert kjemoterapi og bevacizumab. Median alder var 61 år, og omtrent 60 % var menn i hver av gruppene. De aller fleste av pasientene (97,8 %) hadde ECOG score på 0 eller 1 ved oppstarten av studien. Litt over halvparten av pasientene i begge armer hadde multiple metastasesteder med 75 og 70 % levermetastaser i henholdsvis placebo- og afliberceptarmen i baseline. Det var god fordeling i armene av studien med hensyn på prognostiske faktorer, alder og kjønn.

Følgende pasienter ble ekskludert: gravide og ammende, pasienter med akutt eller kronisk sykdom som kunne antas å påvirke muligheten til å delta, kjente eller påviste maligniteter i

hodet og pasienter som nylig har gjennomgått ukontrollert hypertensjon eller dyp venetrombose.

Studiedeltakerne ble stratifisert for randomisering ut fra ECOG-score (0 og 1 vs. 2) og om de hadde brukt bevacizumab tidligere (ja/nei). I tillegg er resultater presentert for flere subgrupper: ECOG-score, bevacizumab-bruk, pasientenes alder, kjønn, bosted, tidligere hypertensjon, antall steder med metastase, spredning begrenset til lever, og sted for primærtumor). Tabell 1 oppsummerer kort studien. Resultater er rapportert for ITT studiepopulasjon.

Tabell 1: VELOUR studien(1)

| | |
|--|--|
| Studie | VELOUR; aflibercept + FOLFIRI vs placebo + FOLFIRI |
| Design | Randomisert (1:1), dobbelt blindet, placebokontrollert, multisenter fase III studie. Utført ved 176 sentre i 28 land |
| Pasientpopulasjon | N = 1226 pasienter, 60 % menn, inoperabel mCRC, tidligere behandlet med oxaliplatin, ECOG =0-2, |
| Intervensjon (arm 1) ZALTRAP + FOLFIRI | N= 605 Aflibercept, IV, 4 mg/kg hver 2. uke Irinotecan, IV, 180 mg/m ² hver 2. uke Leucovorin, IV, 400 mg/m ² hver 2. uke FU, IV, 400 mg/m ² bolus dose, deretter 2400 mg/m ² hver 2. uke |
| Komparator (arm 2) PLACEBO + FOLFIRI | N= 604 Placebo, IV, 4 mg/kg hver 2. uke Irinotecan, IV, 180 mg/m ² hver 2. uke Leucovorin, IV, 400 mg/m ² hver 2. uke FU, IV, 400 mg/m ² bolus dose, deretter 2400 mg/m ² hver 2. uke |
| Behandlingstid i studien | Aktiv behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. <i>Kontroll:</i> hver 6 uke inntil progresjon eller død |
| Median follow-up tid | 22,28 mnd. (ITT populasjon) Inntil 36 måneder (lengst oppfølging) |
| Primære utfallsmål | <ul style="list-style-type: none"> • Total overlevelse (OS) |
| Sekundære utfallsmål | <ul style="list-style-type: none"> • Progresjonsfri overlevelse (PFS) • Objektiv Respons Rate (ORR), • Sikkerhet |
| Resultat | <p>Totaloverlevelse (OS): HR: 0.817 (95% KI; 0,713 -0,937; p= 0.003) Median total overlevelse: økt med 1,44 mnd (13,5 mnd vs. 12,06 mnd)</p> <p>Progresjonsfri overlevelse (PFS): HR: 0,758 (95 KI; 0,661 – 0,869; p< 0,0001) Median PFS tid: økt med 2,23 mnd. (6, 9 mnd vs. 4,67mnd)</p> <p>Objektiv responsrate (ORR): 19, 8 % (95 % KI; 16,4 % - 23,2 %) i aflibercept + FOLFIRI vs. 11,1 % (95 KI, 8,5% -13,8 %) i placebo + FOLFIRI;</p> |
| Legemiddel-verkets kommentar: | <i>Det er ikke utført testing for genetiske mutasjoner i tumorer hos pasienter i VELOUR. 30 % av deltagere var behandlet med bevacizumab i 1. linje. Cross-over til aflibercept var ikke tillatt i studien</i> |

Definisjon av endepunkter

- *Total overlevelse (OS)*: tid fra randomisering til død uavhengig av årsak.
- *PFS*: tid fra randomiseringen til første dokumenterte radiografisk progresjon rapportert av utprøver i henhold til RECIST kriterier, eller død uavhengig av årsak. Det som skjer først.
- *Responstrate*: vurdert etter RECIST kriterier av utprøver uavhengig gruppe
Sykdomsprogresjon var vurdert hver 6 uke. (vurdert uavhengig av utprøver)

Resultater

VELOUR studien viste liten, men statistisk signifikant økning i total overlevelse med 1,44 måneder for mCRC pasienter behandlet med aflibercept sammenlignet med placebo (begge grupper fikk i tillegg FOLFIRI). Dette tilsvarer 18,3 % reduksjon av risiko for død i aflibercept-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Sekundære endepunkter viste positiv effekt av aflibercept med 2,23 måneder forlenget progresjonsfri overlevelse og nesten dobbelt så stor objektiv responstrate: 19,8 % vs. 11,1 % i placebogruppen.

Andelen pasienter i live etter 24 måneder var 28 % (95% KI, 23,7-32,4) for gruppen behandlet med aflibercept sammenlignet med 18,7 % (95% KI, 14,9-22,5) i placebogruppen. Sannsynlighet for å overleve 30 måneder var nesten dobbelt så stor i aflibercept- som i placebogruppen med henholdsvis 22,3 % (95 % KI, 17,8-26,8) mot 12 % (95% KI, 8,0-16,0). Lavt antall pasienter på dette tidspunktet medvirker til at disse resultater bør tolkes med forsiktighet.

Effektdata på både OS og PFS i alle prespesifiserte subgrupper viste samme trenden mot forlenget OS og PFS, inkludert pasienter tidligere behandlet med bevacizumab.

Bivirkninger

En større andel av pasientene (26,8 %) avbrøt behandling i afliberceptarmen pga. bivirkninger sammenlignet med i placeboarmen (12,1 %). De vanligste bivirkningsreaksjoner er knyttet til anti-VEGF profil: hypertensjon (19 % vs. 1,5 %); blødninger og fisteldannelse. Det var flere dødsfall pga. bivirkninger hos pasienter behandlet med aflibercept/FOLFIRI sammenlignet med pasienter behandlet med placebo/FOLFIRI (2,3 % vs. 0,7 %) (13).

Tabell 3 oppsummerer rapporterte bivirkninger (1).

| AEs | Aflibercept + FOLFIRI n=611 | | | Placebo + FOLFIRI n=605 | | |
|--|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|
| | All grades | Grade 3 | Grade 4 | All grades | Grade 3 | Grade 4 |
| Any | 99.2 | 62.0 | 21.4 | 97.9 | 45.1 | 17.4 |
| Diarrhoea (PT) | 69.2 | 19.0 | 0.3 | 56.5 | 7.6 | 0.2 |
| Asthenic conditions (HLT) | 60.4 | 16.0 | 0.8 | 50.2 | 10.4 | 0.2 |
| Stomatitis and ulceration (HLT) | 54.8 | 13.6 | 0.2 | 34.9 | 5.0 | - |
| Nausea (PT) | 53.4 | 1.8 | - | 54.0 | 3.0 | - |
| Infections and infestations (SOC) | 46.2 | 11.0 | 1.3 | 32.7 | 6.1 | 0.8 |
| Hypertension | 41.4 | 19.1 | 0.2 | 10.7 | 1.5 | - |
| Haemorrhage | 37.8 | 2.8 | 0.2 | 19.0 | 1.7 | - |
| Epistaxis | 27.7 | 0.2 | - | 7.4 | - | - |
| GI and abdominal pains (HLT) | 34.0 | 5.1 | 0.3 | 29.1 | 3.1 | 0.2 |
| Vomiting (PT) | 32.9 | 2.6 | 0.2 | 33.4 | 3.5 | - |
| Decreased appetite (PT) | 31.9 | 3.4 | - | 23.8 | 1.7 | 0.2 |
| Weight decreased | 31.9 | 2.6 | - | 14.4 | 0.8 | - |
| Alopecia (PT) | 26.8 | - | - | 30.1 | - | - |
| Dysphonia (PT) | 25.4 | 0.5 | - | 3.3 | - | - |
| Constipation (PT) | 22.4 | 0.8 | - | 24.6 | 1.0 | - |
| Headache (PT) | 22.3 | 1.6 | - | 8.8 | 0.3 | - |
| Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome | 11.0 | 2.8 | - | 4.3 | 0.5 | - |
| Other anti-VEGF-associated events | | | | | | |
| Arterial thromboembolic event | 2.6 | 0.8 | 1.0 | 1.5 | 0.5 | - |
| Venous thromboembolic event | 9.3 | 3.1 | 4.7 | 7.3 | 2.6 | 3.6 |
| Fistula from GI origin | 1.1 | 0.3 | - | 0.3 | 0.2 | - |
| Fistula from other than GI origin | 0.3 | - | - | 0.2 | - | - |
| GI perforation | 0.5 | 0.2 | 0.3 | 0.5 | 0.2 | 0.2 |
| Biological abnormalities | | | | | | |
| Haematological | | | | | | |
| Anaemia | 82.3 | 3.3 | 0.5 | 91.1 | 3.5 | 0.8 |
| Neutropenia | 67.8 | 23.1 | 13.6 | 56.3 | 19.1 | 10.4 |
| Neutropenic complications | 6.5 | 4.4 | 1.3 | 3.0 | 1.7 | 1.2 |
| Thrombocytopenia | 47.4 | 1.7 | 1.7 | 33.8 | 0.8 | 0.8 |
| Non-haematological | | | | | | |
| Proteinuria | 62.2 | 7.5 | 0.3 | 40.7 | 1.2 | - |
| ALT increased | 47.3 | 2.5 | 0.2 | 37.1 | 2.2 | - |

Grade 3 (severe AE) or Grade 4 (life-threatening or disabling AE): AE = adverse event; GI = gastrointestinal; HLT = High Level Term; PT = preferred term; SOC = system organ class; VEGF = vascular endothelial growth factor; *Grade 3 hypertension defined as: requiring more than one drug or more intensive therapy than previously and Grade 4 hypertension is defined as: life-threatening consequences (e.g. hypertensive crisis)

Reference: Van Cutsem et al. 2012

2.2 Livskvalitetsdata

Det er ikke målt livskvalitet i VELOUR studien. Sanofi har utført en systematisk oversikt av relevante studier for å finne verdier på livskvalitet i aktuell pasientpopulasjon. I tillegg

er det lagt ved upubliserte resultater fra en observasjonsstudie. Vi viser til kap. 4.1.7 for beskrivelse og vår vurdering av livskvalitetsdata/nyttevekter som brukes i den innsendte analyse.

3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

3.1.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Pasientpopulasjonen i VELOUR studien er noe yngre og friskere enn pasienter som potensielt vil kunne vurderes for behandling med aflibercept. En høyere andel pasienter var forbehandlet med bevacizumab i 1. linje enn det som er praksis ved norske sykehus. Allikevel har norske kliniske eksperter vurdert at populasjonen i stor grad er representativ for norsk klinisk praksis og dermed kan anvendes som baseline for modellering.

3.1.2 Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Den anbefalte doseringen i SPC bygger på VELOUR-studien. Det er denne doseringen som også brukes i den helseøkonomiske analysen. Per i dag finnes ikke annen relevant klinisk erfaring enn studiedata. Det virker derfor rimelig at analysen bygger på doseringen som ble brukt i VELOUR-studien og som videre er anbefalt i godkjent preparatomtale. Det kan være problematisk at den godkjente indikasjonen er for kombinasjon med FOLFIRI mens det er vanlig i norsk praksis å bruke FLIRI i palliativ kjemoterapi, se diskusjon i kapittel 5.1.2.

3.1.3 Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I søkers analyse sammenlignes kombinasjonsbehandling med aflibercept og FLIRI med placebo i kombinasjon med FLIRI. I VELOUR-studien ble det brukt en kombinasjon med FOLFIRI. Placebokontroll kan godtas fordi aflibercept representerer nytt behandlingstilbud som ikke fortrenger annet etablert behandling i henhold til eksisterende norske retningslinjer.(9)

Et alternativ til aflibercept/FOLFIRI som andrelinjes behandling vil kunne være en irinotekan-basert kombinasjon, FLIRI eller FOLFIRI, med bevacizumab. Dersom det er kontraindikasjoner for bruk av bevacizumab i førstelinjes terapi, vil heller ikke medikamentet benyttes i 2. linje.

EGFR-hemmere (cetuximab eller panitumumab) i kombinasjon med kjemoterapi er per i dag anbefalt som 3. linje behandling og brukes kun i liten grad i 2. linje behandling ved norske sykehus.

3.1.4 Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene.

3.1.5 Resultater

Kombinasjonsbehandling med aflibercept og FOFIRI har gitt forlengelse av total overlevelse og progresjonsfri overlevelse hos pasienter med mCRC sammenlignet med placebo + FOLFIRI. Sanofi bruker resultater fra subgruppen *Better Responders* og ikke resultater fra ITT populasjon i sin helseøkonomiske analyse. *Better Responders* er definert som pasienter med ECOG-score 0 eller ECOG-score 1 forutsatt kun en fjernmetastase. Denne subgruppen var ikke prespesifisert, men analysert post hoc. Se kapittel 5.1.1 for vår vurdering av ITT vs. *Better Responders*.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Sanofi har gjennomført en systematisk oversikt av effekt og sikkerhetsstudier utført med mCRC pasienter behandlet i 2. linje. Det var definert spesifikke inklusjons- og eksklusjonskriterier for identifiserte studier, søkestrategi var oppgitt og søket var utført i relevante databaser. Søkeperioden er fra januar 1992-desember 2012. Totalt 27 studier ble inkludert i oversikten. Oversikten er av god metodisk kvalitet.

VELOUR studien ble identifisert som den viktigste med hensyn på effekt- og sikkerhetsdata for aflibercept. Data fra VELOUR studien brukes i den helseøkonomiske analysen. VELOUR er utført som en placebokontrollert, dobbeltblind, randomisert studie med god metodisk kvalitet, og er vurdert til å ha lav risiko for bias for alle hoved utfallsmål. Inklusjons og eksklusjonskriterier var tydelig beskrevet og vurderes som relevante. Det var bruk adekvat metode for randomisering av pasienter, og baseline pasientkarakteristikk var godt fordelt mellom begge behandlingsarmene. Pasientpopulasjonen var tilstrekkelig stor og cross-over var ikke tillatt. Det er utført analyse på ITT populasjon samt for flere subgrupper.

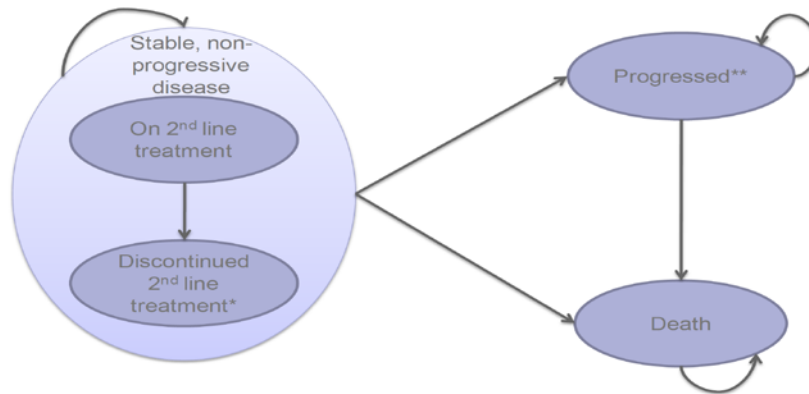
4 ØKONOMISK ANALYSE AV AFLIBERCEPT (ZALTRAP)

I Sanofis innsendte helseøkonomiske analyse sammenliknes aflibercept med placebo (begge i kombinasjon med FLIRI). Det beregnes kostnader per vunne leveår (LYG) og per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

4.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har Sanofi benyttet en såkalt arealet-under-kurven (AUC)-modell. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «Stabil, ikke-progressiv sykdom» (progresjonsfri), «Progrediert» og «Død». Tilstanden «Stabil, ikke-progressiv sykdom» kan igjen deles inn i de pasientene som får behandling med aflibercept og de pasientene som avslutter behandling av andre grunner enn progresjon. Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus. Hver syklus har en varighet på 2 uker.

Figur 2: Modellstruktur. Kilde: Sanofi



*Patients who stopped second-line treatment due to AEs, or physician or patient preference

**At least a 20% increase in the sum of the longest diameter of target lesions or unequivocal increase in the size of non-target lesions, or the appearance of one or more new lesions; includes both third-line and BSC patients who can be differentiated by costs and utilities

Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelevanter livskvalitet. Framtidige kostnader, levealder og kvalitetsjusterte levealder neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge (14).

På grunn av strukturen i en arealet-under-kurven-modell flytter ikke pasientene seg eksplisitt mellom helsestadiene i modellen. I stedet angis for hver syklus andelen pasienter i hvert helsestadium basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. Ved VELOUR-studiens slutt etter 36 måneder var det flere pasienter i begge behandlingsarmer som fortsatt levde. Sanofi har derfor framskrevet overlevelseskurvene ved bruk av ulike fordelingsfunksjoner. Denne metoden kalles parametrisering av overlevelseskurvene.

Andelen pasienter i tilstanden «progresert» angis i hver syklus som differansen mellom OS- og PFS-kurvene.

Følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Parametrisering av OS- og PFS-kurvene fra VELOUR
- Nytteverdi for pasientenes livskvalitet i tilstanden «Progresert»
- Samfunnsperspektiv fremfor helsetjenesteperspektiv.
- FOLFIRI som kombinasjonsbehandling med aflibercept fremfor FLIRI

For en beskrivelse av Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektivitet se www.legemiddelverket.no/bla-a-resept-og-pris

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv, men åpner også for helsetjenesteperspektiv.

Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene.
Tidsperspektivet er 15 år i hovedanalysen fra Sanofi.

4.1.2 Pasientpopulasjonen i modellen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i VELOUR-studien, dvs. voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft (mCRC) som er resistent mot eller har progrediert etter et behandlingsregime som inneholder oksaliplatin. I Sanofis hovedanalyse benyttes pasientpopulasjonen definert som *Better Responders*. Dette er pasienter med ECOG PS=0 eller ECOG PS=1 forutsatt kun en metastase.

4.1.3 Intervensjon

I Norden brukes hovedsakelig FLIRI fremfor FOLFIRI i palliativ kjemoterapi. Begge inneholder folinsyre, men mens FLIRI gis med bolus 5-FU + folinsyre dag 1 + 2, gis FOLFIRI/FOLFOX med 5-FU bolus og en vesentlig høyere folinsyredose dag1, etterfulgt av kontinuerlig 5-FU over 2 døgn.

VELOUR studien brukte kombinasjonen FOLFIRI + aflibercept vs. FOLFIRI + placebo. Behandlingseffekt ved bruk av kombinasjonsbehandling FLIRI + aflibercept er antatt å være tilsvarende, men dette er ikke dokumentert. Problemstillingen er nærmere diskutert i kap. 5.1.2.

Anbefalt dosering av aflibercept er 4 mg/kg kroppsvekt gitt som intravenøs infusjon i løpet av en time, etterfulgt av FOLFIRI-regimet. Dette regnes som én behandlingssyklus. Behandlingssyklusen gjentas hver 2. uke. Sanofi har benyttet den gjennomsnittlige dosen fra VELOUR-studien på [REDACTED] mg/kg kroppsvekt i den helseøkonomiske modellen. Pasientene ble behandlet i gjennomsnittlig [REDACTED] sykluser.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

I modellens kontrollarm behandles pasientene med placebo, i tillegg til FLIRI. Valg av placebo som komparator er begrunnet med gjeldende anbefalinger i nasjonalt handlingsprogram for behandling av pasienter med tykk- og endetarmskreft. Se i kapittel 3.1.3 for diskusjon rundt valg av komparator.

4.1.5 Effekt av aflibercept: Parametrisk estimering av OS og PFS

Sanofi har fremskrevet kurvene for total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) for pasientene definert som *Better Responders* utover oppfølgingsperioden i VELOUR-studien. Sanofi har valgt et langtidsperspektiv på 15 år. De parametriserte effektestimaterne har blitt brukt for hele modellsimuleringsperioden, dvs. både før og etter oppfølgingsperioden i VELOUR-studien.

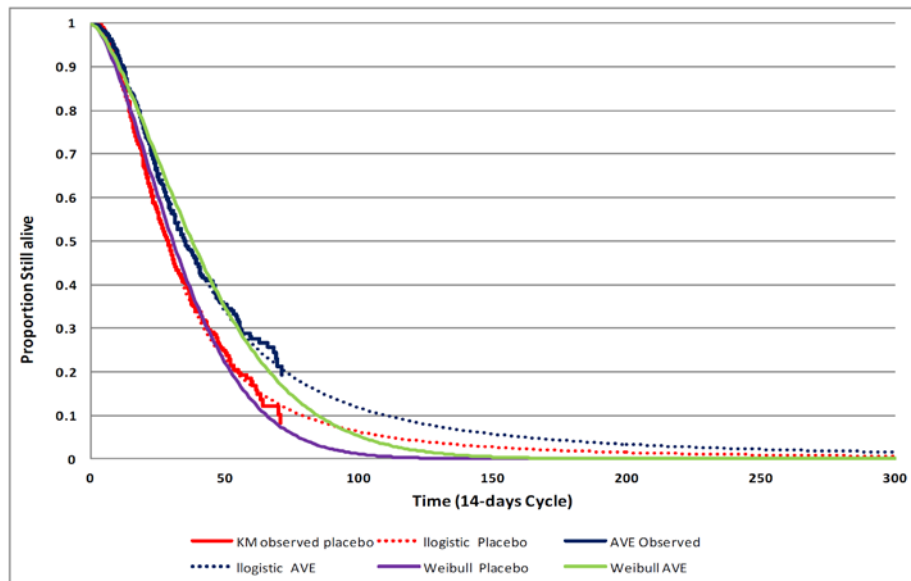
OS-kurven

VELOUR-studien var ikke lang nok for å måle total overlevelse for alle pasientene. Sanofi har brukt en Log-Logistic overlevelsesfunksjon for begge behandlingsarmer. Denne ble

testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criteria (AIC) og Bayesian information criterion (BIC) uavhengig for hver behandlingsarm.

Log Logistic gir beste tilpasning når begge armer analyseres samtidig med behandling som prediktor.

Figur 3: Kaplan-Meier data og estimerte distribusjoner for OS brukt i modellen (Better responders populasjon)



Kurve for Better responders: kilde Sanofi

Populasjonen *Better Responders* omfatter kun 66 % av den opprinnelige ITT-populasjonen. Etter 20 måneder var antallet pasienter som fortsatt står i fare for å dø veldig liten. Dette innebærer at en lav andel av den opprinnelige populasjonen har påvirket valg av parametrisk funksjon. Power av studien er imidlertid beregnet for hele ITT populasjonen. Dette frembringer en bias som øker i takt med at antallet pasienter minsker over tid og dermed fører til enda større usikkerhet rundt estimeringen av overlevelsedata.

PFS-kurven

Ekstrapoleringen for PFS ble basert på en Weibull-parametrisk funksjon for begge modellarmene og ikke på Log Logistic. Weibull-funksjonen ble valgt etter statistisk testing basert på AIC/BIC score. Men, i motsetning til OS, hvis man velger behandling som prediktor vil en lognormal funksjon gi en bedre tilpasning.

Valg av parametrisk funksjon og tidshorisont vil være svært utslagsgivende for resultatene i modellen. Som figur 3 viser, vil de to ulike fordelingsfunksjonene av total og progresjonsfri overlevelse gi svært ulike effektresultater.

4.1.6 Livskvalitetsvekter (QALY-vekter) i analysen

Behandling med aflibercept gir gevinster både som forlenget levetid og noe bedre livskvalitet ved at pasienter holder seg lenger i progresjonsfri tilstand.

Sanofi har gjennomført en livskvalitetsundersøkelse (upublisert) blant 71 pasienter fra Nederland og Storbritannia basert på EQ-5D spørreskjema for å estimere livskvalitetsgevinst ved aflibercept-behandling. Alle pasientene var aktuelle for behandling med aflibercept i henhold til godkjent indikasjon. QALY-vekter brukt i hovedanalysen vises i tabell 4.

Tabell 4: Nyttevekter knyttet til definerte helsetilstander

| Helsestadium | QALY-vekt |
|---|-----------|
| Progresjonsfri | 0,779 |
| Progresjonsfri – avsluttet behandling før studieslutt | 0,779* |
| Progredierte | 0,733 |
| Død | 0** |

*Det var kun 3 pasienter i undersøkelsen med denne helsetilstanden. Sanofi har derfor antatt samme livskvalitet for disse pasientene.

**Antagelse

Bivirkninger av behandlingene gir pasientene et helsetap i en begrenset periode. Dette er inkludert i modellen ved at pasientene får et livskvalitetstap i en syklus. Livskvalitetsvekter av mulige bivirkninger er hentet fra publiserte studier (15-18) og henvisninger til ekspertuttalelser. Studiene er fra andre krefttyper, men Sanofi antar at bivirkningene vil gi tilsvarende helsetap for kolorektalkreftpasienter. Sanofi har beregnet et vektet gjennomsnittlig livskvalitetstap per bivirkningshendelse fra fordeling og lengde av hendelsene i VELOUR-studien og multiplisert denne med en sannsynlighet for hendelse per syklus.

4.1.7 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

I Sanofis hovedanalyse er kombinasjon av aflibercept og FLIRI analysert og prisene som inngår i hovedanalysen er gjengitt under. Sanofi har hentet legemiddelpriser fra LIS for aflibercept:

- 4ml/100 mg [redacted] kroner
- 4ml/200 mg [redacted] kroner

- FLIRI
 - Folinsyre 3,37 kroner pr. ml.
 - 5FU 0,03 kroner pr. ml
 - Irinotecan 0,49 kroner pr. ml.

Se kapittel 5.1.2 for diskusjon rundt bruk av FOLFIRI eller FLIRI som kombinasjonsbehandling med aflibercept.

Sanofi har benyttet en gjennomsnittlig dose på [REDACTED] mg per kg fra VELOUR-studien. Videre har de beregnet en vektet gjennomsnittlig legemiddelpris per person etter vektclassene fra studien. Dette gir en gjennomsnittlig pris per person på [REDACTED] kroner. Denne prisen er nedjustert etter etterlevelsen (compliance) i VELOUR-studien, som var 76 % av optimal etterlevelse. Samlet sett endte de opp med en gjennomsnittlig pris per person på [REDACTED] kroner for aflibercept.

Tilsvarende pris for FLIRI er 1296 kroner per behandlingssyklus.

Sanofi har addert denne gjennomsnittlige prisen per person for de ulike legemiddelbehandlingene i hhv. [REDACTED] sykluser for aflibercept og 11,7 sykluser for placebo, etter gjennomsnittlige behandlingssykluser i VELOUR-studien for Better Responders-pasientene.

I tillegg inneholder modellen kostnader tilknyttet de respektive helsetilstandene. Kostnadsdata er hentet fra Ullevål sykehusapotek.

- ressursbruk i sykehus til administrasjon av legemidlene og monitorering av behandlingen;
- behandling av bivirkninger;
- laboratorietester,
- kostnader til CT
- ressursbruk til omsorgstjenester ved livets slutt

Pasienter som har avsluttet behandling eller som har progrediert får i modellen etterbehandling. Kostnadspostene oppsummert over gjelder også for disse pasientene, men ressursbruken ved etterbehandlingen kan være noe ulik. De direkte behandlingkostnadene til denne etterbehandlingen kommer i tillegg.

Basert på ekspertuttalelse (19) antar Sanofi følgende fordeling av etterbehandling for hhv. progresjonsfrie pasienter som har avsluttet behandling og pasienter som har progrediert:

Tabell 5 (fra Sanofi)

| | | |
|--------------------------------------|------------------------|--------|
| Progresjonsfri, avsluttet behandling | Irinotecan + Cetuximab | 1,67 % |
| | Cetuximab monoterapi | 1,67 % |
| | Panitumab monoterapi | 1,67 % |
| | Best Supportive Care | 95 % |
| Progrediert | Irinotecan + Cetuximab | 90 % |
| | Panitumab monoterapi | 10 % |

Indirekte kostnader

Sanofi har inkludert reisekostnader til og fra behandlingssted, kostnader av tapt arbeidstid for pårørende og hotellovernatningskostnader i forbindelse med behandling.

4.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapitlet er fra søkers analyser. Legemiddelverket har gjort egne analyser basert på søkers modell. Disse resultatene vises lenger ned i denne rapporten.

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Tabell 6 viser resultatene i Sanofis hovedanalyse. Modellen er simulert deterministisk. Kostnadene og livskvalitet gjelder per pasient og er diskontert med en rate på 4 % per år.

Tabell 6: Inkrementell kostnad per vunnet leveår og vunnet OALY (fra Sanofis analyse). Kostnadstallene er avrundet.

| | Aflibercept + FLIRI | Placebo + FLIRI | Differanse |
|--|---------------------|-----------------|------------|
| Totale kostnader. NOK | 477 000 | 344 000 | 133 000 |
| Leveår | 1,88 | 1,46 | 0,43 |
| QALYs | 1,41 | 1,09 | 0,32 |
| IKER – Inkrementell kostnad per vunnet leveår (LYG). NOK | | | 312 000 |
| IKER – Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). NOK | | | 417 000 |

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Resultatene i tabell 6 er basert på et helsetjenesteperspektiv. Med et samfunnsperspektiv, ved å inkludere de indirekte kostnadene, øker behandlingskostnadene til 436 000 kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår (IKER). Bakgrunnen for dette er at aflibercept utsetter progresjon og pasientene i aflibercept-armen får dermed flere behandlinger totalt, samtidig som hver behandling er tilknyttet ekstra indirekte kostnader.

Søker har utført enveis sensitivitetsanalyser og probabilistiske analyser.

Den probabilistiske analysen gir en kostnad per QALY på under kr 500 000 i 90 % av simuleringene.

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

5.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

5.1.1 *Populasjon*

Better responders eller Intention to treat?

I hovedanalysen brukes resultater fra gruppen *Better Responders* og ikke resultater fra ITT-populasjonen. Det er ikke identifisert biomarkører for aflibercept og OS- og PFS-forlengelse er vist på tvers av alle subgrupper. Legemiddelverket er derfor usikker på om resultater fra VELOUR studien gir tilstrekkelig grunnlag for slik pasientseleksjon i norsk klinisk praksis. God funksjonsstatus og fjernmetastaser avgrenset til lever gir generelt bedre prognose for pasientene og dermed noe bedre behandlingsresultater.

ITT- populasjonen i VELOUR-studien er i henhold til godkjent indikasjon.

Legemiddelverket mener denne best reflekterer den potensielle pasientpopulasjon i Norge og har derfor valgt å bruke data fra hele studiepopulasjonen i vår vurdering (ITT-analyse).

Sanofi modellerer en betydelig større overlevelseseffekt for gruppen *Better responders* gjennom den parametriske simuleringen. I denne simuleringen fremskrives resultater observert i en 30 måneders periode 12 år frem i tid. Legemiddelverket mener at denne ekstrapoleringen er basert på resultater av relativ få individer. Dette bidrar til betydelig usikkerhet sammenlignet med data fra ITT populasjonen. Parametriseringen er diskutert i mer detalj i kapitel 5.1.3.

5.1.2 *Intervensjon og komparator*

I Norden brukes hovedsakelig FLIRI fremfor FOLFIRI i palliativ kjemoterapi. I VELOUR-studien fikk imidlertid pasientene aflibercept eller placebo i kombinasjon med FOLFIRI. Dette danner grunnlaget for godkjent indikasjon av aflibercept. Et scenario der aflibercept kombineres med FOLFIRI vil således være best i tråd med både studiedata og gjeldende indikasjon.

Effekten mellom FLIRI- og FOLFIRI-regimene er antatt å være lik i palliativ kjemoterapi. Det er imidlertid ikke dokumentert at effekten ved kombinasjon med aflibercept også vil være den samme.

Behandling med FOLFIRI representerer høyere legemiddelkostnader og høyere administrasjonskostnader. De høyere legemiddelkostnadene er hovedsakelig grunnet en mye høyere dose folinsyre ved første dag av behandlingen. Dette øker legemiddelkostnadene ved hver behandling med om lag 900 kroner per syklus.

I tillegg utgjør kostnader til administrasjon en større kostnadsforskjell mellom FOLFIRI og FLIRI. Dette er hovedsakelig grunnet bruk av 5FU infusjonspumpe og ekstra kostnader til

klargjøring av kalsiumfolinat. Administrasjonskostnadene øker med 1600 kroner ved hver behandling.

Sanofi antar at norske klinikere vil fortsette å bruke FLIRI istedenfor FOLFIRI også i kombinasjon med aflibercept. Det er på nåværende tidspunkt ikke klart om norske klinikere vil følge den tradisjonelle behandlingspraksisen ved å bruke FLIRI eller om de vil følge indikasjonen til aflibercept som spesifiserer kombinasjon med FOLFIRI. I våre beregninger har vi analysert begge scenarier. Såfremt det ikke er noen effektforskjeller vil aflibercept i kombinasjon med FLIRI være det klart mest kostnadseffektive alternativet, da bytte til FOLFIRI vil øke IKER med om lag 200 000 kroner per QALY.

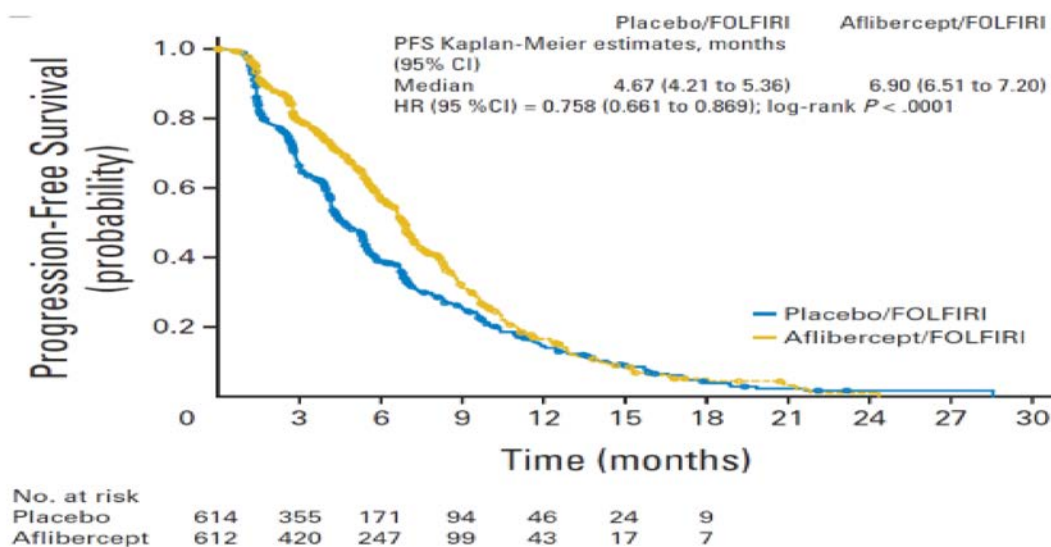
I placeboarmen er fortsatt FLIRI i kombinasjon med placebo riktig komparator. Behandling med FLIRI alene er innenfor godkjent indikasjon og norsk behandlingspraksis. Sanofi har tilrettelagt modellen for begge scenarioene.

5.1.3 Utfall – effektdata og parametrisering

Parametrisering av OS- og PFS-kurvene

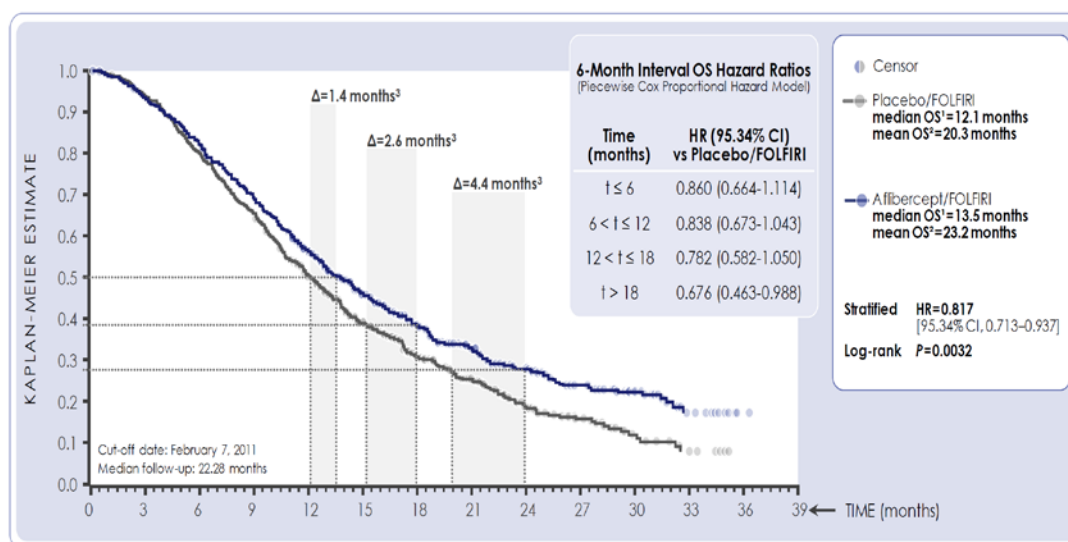
Legemiddelverket vurderer at modellens tidshorisont på 15 års overlevelse for pasienter med mCRC er for lang. Modellen tar dessuten ikke hensyn til at effektgevinst av behandling ikke nødvendigvis fortsetter utover perioden etter at behandling har stoppet. Kaplan-Meier- kurvene for PFS viser en effektgevinst opp til 12 måneder før kurvene konvergerer (Figur 4). Sanofi antar, imidlertid, at OS- kurvene ikke konvergerer etter at pasientene har progrediert. Kaplan-Meier-kurvene vises i figur 4 og 5.

Figur 4: PFS i ITT populasjon; VELOUR studie; Kilde: Sanofi



CI = confidence interval; HR = hazard ratio
Reference: Van Cutsem et al. 2012

Figur 5: OS i ITT populasjon; VELOUR studie; Kilde: Sanofi



¹ Joulain, et al. ASCO 2012. abstract 3602.

² Van Cutsem, et al. Ann Oncol. 2011; 22(suppl 5)

³ Ruff, et. al., Abstract # 451, (C7), ASCO- Gastrointestinal Cancers Symposium, 2013

Mot slutten av VELOUR-studien var det kun et fåtall pasienter i live. Dette øker usikkerheten av langtidsresultatene i overlevelseskurvene. Bredden i konfidensintervallene for hazard ratio (HR) illustrerer denne usikkerheten, vist i figur 5 (6 måneders trinn).

Sanofi har diskutert problematikken rundt den potensielle overestimeringen av OS og modellen gir mulighet å bruke en 15 års cut-off. Dette simulerer at samtlige pasienter som fortsatt er i live i modellen dør etter eksakt 15 år. Median OS-forskjell mellom armene i VELOUR-studien var kun 1.44 måneder (ITT-populasjon). Av tabellen under kan man se at alle de forskjellige parametriske funksjonene estimerer betydelig større OS-gevinster enn det som er dokumentert i VELOUR.

Tabell 7:ITT-populasjon

| | Mean overall survival (months) | | |
|--|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| | Aflibercept + FOLFIRI | Placebo + FOLFIRI | Difference (95% CI) |
| ITT population | | | |
| Best fit: loglogistic | 25.5 | 18.9 | 6.6 (2.4;11.6) |
| Loglogistic with cutoff applied (15 years) | 22.8 | 18.1 | 4.7 (2.1;6.1) |
| Weibull | 17.9 | 14.9 | 3.0 (1.2;4.2) |

Dette tyder på at den Log-Logistiske framskrivningen overestimerer en mulig gevinst i OS og dette skyldes først og fremst den alt for lange halen funksjonen frembringer. Uten mulighet for å kunne simulere at OS-kurvene konvergerer må alle scenarioene derfor ansees som usikre og resultatene kan bare tolkes som en indikasjon på kostnadseffektiviteten av aflibercept.

Weibull-kurvene predikerer en maksimal overlevelse på 5-6 år. Dette er mer i overenstemmelse med den forventede maksimale overlevelsen for pasienter med mCRC. Dette bekreftes av vår kliniske ekspert. Det er viktig å framheve at valg av Weibull funksjon fortsatt overestimerer en potensiell OS eller PFS gevinst og derfor bare representerer den minst urealistiske scenario modellen tillater oss å simulere.

Ved å endre den parametriske funksjonen fra Log-Logistic til Weibull, som Legemiddelverket mener gir et mer realistisk bilde av framskrevne overlevelsesgevinster, og i tillegg å benytte ITT-populasjon øker IKER med 185 000 kroner. Et scenario der OS-kurvene konvergerer på samme måte som PFS-kurvene ville høyst sannsynlig vært enda mindre kostnadseffektivt.

5.2 Livskvalitetsvekter (QALY)

Sanofi samlet ikke inn data fra VELOUR-studien på pasientenes livskvalitet, og modellen inneholder derfor data på livskvalitet som er basert på andre pasientpopulasjoner. Sanofi har gjort en systematisk oversikt av tilsammen 4 identifiserte relevante studier med HRQoL ved 2. linje behandling av mCRC. Hensikten var å dokumentere hvordan sykdommen og behandlinger i 2. linje mCRC påvirker pasientens livskvalitet («clinical burden»). Resultater av denne oversikten er ikke konklusive da inkluderte studier var veldig ulike.

I modellen er det lagt til rette for å velge to ulike sett med livskvalitetsvekter. Det ene er fra en publisert rapport av Corrie (20) som innhentet livskvalitetsvekter fra MABEL-studien i forbindelse med en helseøkonomisk vurdering av bevacizumab. Sanofi har i tillegg fått gjennomført en egen observasjonsstudie av om lag 70 pasienter i Storbritannia og Nederland.

Sanofi har brukt EQ-5D- metode for å finne livskvalitetsestimaterne for de aktuelle pasientene. Dette er en av standardmetodene for å estimere livskvalitet (QALY). Sanofis nyttestudie undersøker et utvalg i to helsetilstandene: «stabil og progresjonsfri» (36 pasienter) og «progresdiert» (32 pasienter). Dette utvalget er svært lite og estimerte nyttevekter er derfor beheftet med mye usikkerhet.

Livskvalitetstapet ved å få progresjon er svært lav i følge Sanofis livskvalitetsrapport. Dette tilsvarer differansen i livskvalitetsvekter mellom tilstandene «stabil, ikke-progressiv sykdom» og «progresdiert». Sanofi begrunner dette i at progresjon for denne tilstanden er radiologisk fremfor symptomatisk. Hovedgrunnen til det lave tapet ved progresjon er at

pasienter i den britiske populasjonen som har progrediert har et høyere gjennomsnittlig QALY-vekt enn de som ikke enda har progrediert. Dette virker kontraintuitivt. Den nederlandske populasjonen (om lag 1/3) rapporterer, i motsetning, et stort livskvalitetstap ved progresjon.

Livskvalitetsvekten som benyttes på tilstanden «progrediert» har stor betydning for resultatet av kostnadseffektivitetsberegningene. Dette er fordi pasientene i Sanofis analyse forventes å kunne leve i mange år etter tidspunkt for progresjon, jf. diskusjon i kap. 5.1.1.

National institute of clinical excellence (NICE) har vurdert helseøkonomi av aflibercept (Single Technology Appraisals) for NHS i England. NICE har nedjustert livskvalitetsvekten for pasienter i tilstanden «progrediert» (tabell 8) Dette begrunnes med at pasientene som har progrediert fra andrelinjebehandling gradvis vil bli dårligere frem til pasienten dør. I den innsendte modellen antar Sanofi at livskvaliteten til pasientene er konstant fra progresjonstidspunkt til pasienten dør. NICE argumenterer derfor for at pasientene i Sanofis rapport har høyere livskvalitet enn en gjennomsnittlig britisk pasient med metastatisk kolorektalkreft i tredje linjebehandling. NICE bruker livskvalitetsvekt på 0,6 basert på data fra en vurdering av flere nye småmolekylære legemiddelbehandlinger mot kolorektalkreft (21). Dette er betydelig lavere nyttevekt enn det som er brukt i analysen levert til Legemiddelverket.

Sanofi viser til en studie av Batty (2012) på pasienter med *avansert melanoma* som viser at pasientene ikke får redusert livskvalitet ved progresjon. Først de siste to månedene før pasienten dør faller livskvaliteten dramatisk (22). Sanofi viser til samtaler med kliniske eksperter som bekrefter at resultatene fra Batty (2012) er overførbare til *metastaserende kolorektalkreft*. En brå reduisering av livskvalitet ved livets slutfase vil gjelde i begge behandlingsarmer.

Vår kliniske ekspert beskriver et sykdomsbilde som sammenfaller med Sanofis antagelse (12). Han beskriver at det vanligvis er den siste progresjonen, hvor det ikke lenger foreligger noe aktuelt behandlingstilbud, og som da av naturlige årsaker kommer i tilslutning til livets slutfase, at allmenntilstand og livskvalitet betydelig blir redusert. Legemiddelverket vil derfor ikke overprøve Sanofis valg av livskvalitetsestimater, men understreker den betydelige usikkerheten ved disse estimatene.

I tabellen under har vi oppsummert livskvalitetsdataene fra Sanofis livskvalitetsstudie, Corrie (20) og NICE. Tabellen viser at valg av livskvalitetsvekter gir store utslag på kostnadseffektivitetsbrøken (IKER). Modellen beregner en mer kostnadseffektiv behandling med Sanofis valgte livskvalitetsestimater enn med de andre livskvalitetsestimaterne.

Tabell 8- livskvalitetsvekter

| | Progresjonsfri | Progresjonsfri (stopp av behandling) | Progrediert | IKER ¹ |
|--|----------------|--------------------------------------|-------------|-------------------|
| Sanofis livskvalitetsrapport - korrigert for levermetastaser | 0,779 | 0,779 ² | 0,733 | 621 000 |
| Corrie et al (2010) | 0,73 | 0,75 | 0,64 | 680 000 |
| NICE | 0,75 | 0,75 ² | 0,6 | 701 000 |

- 1) IKER ved, FLIRI i kombinasjon med aflibercept, ITT-populasjon, samfunnsperspektiv og Weibullfordeling for OS-kurvene.
- 2) Antatt likt som «progresjonsfri»

5.3 Kostnadsdata

Legemiddelverket mener Sanofi har gjennomgått de ulike kostnadskomponentene ved behandling av metastaserende kolorektalkreft svært grundig. Dette gjelder både de direkte behandlingstkostnadene, diagnostisering, ressursbruk til behandling, monitorering og oppfølging av pasientene.

Legemiddel- og administrasjonskostnader

Sanofi har modellert legemiddel- og administrasjonskostnadene ved å beregne gjennomsnittlige kostnader per syklus ganget med gjennomsnittlig antall sykluser i behandling fra VELOUR-studien. Dette innebærer at legemiddel- og administrasjonskostnadene ikke følger antallet pasienter som befinner seg i den respektive helsetilstanden «stabil i behandling».

I avsnitt 5.1.3 diskuterte vi hvordan de ulike parametriske fordelingsfunksjonene gir ulike effektresultater. Andelen pasienter som befinner seg i de ulike helsetilstandene er m.a.o. avhengig av hvilken parametriske funksjon som benyttes.

Sanofis modellering av disse kostnadene er konstant og uavhengig av hvilken parametriske funksjon som er valgt. Ved å justere legemiddelkostnadene med andelen pasienter som faktisk får aktiv behandling i enhver syklus vil ressursbruken bedre gjenspeile effektresultatene som er brukt i modellen. En slik justering øker de totale legemiddel- og administrasjonskostnader i begge armer. Dette øker totalt sett IKER med om lag 37 000 kroner per QALY.

Stopp av behandling

I VELOUR-studien har rundt 60 % av pasientene som har stoppet behandlingen fått minst en aktiv behandling, med enten kjemoterapi eller småmolekylære behandlinger. Effektdataene som er brukt inkluderer dermed alternative valg av tredjelinjebehandling. Optimalt skulle modellen inkludert tredjelinjebehandlinger som er brukt i VELOUR-studien for pasienter som stopper aktiv andrelinjebehandling. Det kommer ikke tydelig

klart frem i Van Cutsem et al (1) hvilken tredjebehandling pasientene har fått dersom de har progrediert eller stoppet med behandling av andre grunner.

Basert på ekspertuttalelser fra Sørbye (19) har Sanofi antatt at 95 prosent av pasientene som slutter med behandling av andre grunner enn progresjon blir tilbudt Best Supportive Care (BSC). De resterende får aktiv behandling. Sanofi antar videre at alle pasienter som har progrediert vil få aktiv tredjelinjebehandling med enten panitumumab (10 %) eller cetuximab (90 %).

Vi mener denne antagelsen ikke tar hensyn til om pasientene har KRAS villtype eller mutasjon. I følge vår kliniske ekspert har om lag 60 % KRAS villtype, og om lag halvparten av disse vil bli tilbudt tredjelinjebehandling med de foreslåtte legemidlene (12).

Ved å redusere aktiv tredjelinjebehandling til at om lag 1/3 av pasientene får tilbudt dette vil IKER øke marginalt.

5.3.1 Resultater av Sanofis analyse

Legemiddelverket mener Sanofi har grundig gjennomgått de ulike variablene i modellen som de bygger sin analyse på. Modellen er fleksibel, og gir muligheter for å analysere ulike scenarier.

Vi mener likevel det er flere av Sanofis antagelser som brukes i base-case scenario i analysen som ikke stemmer overens med VELOUR-studien eller norsk klinisk praksis. Dette gjelder hovedsakelig input-data basert på *Better Responders*-populasjonen, valg av terapiregime (FLIRI vs FOLFIRI) og parametrisering av overlevelseskurven. I tillegg mener vi det er betydelig usikkerhet knyttet til de livskvalitetsestimaterne som er brukt i analysen.

5.3.2 Scenarioanalyser og sensitivitetsberegninger

Sanofi har gjort en rekke sensitivitetsberegninger, både deterministiske og probabilistiske. I tillegg åpner modellen for å kunne analysere flere ulike scenarier. Dette er en styrke ved modellen. Vi savner likevel muligheten til å kunne analysere utfall der effektforskjellene mellom aflibercept- og placeboarmen ikke øker fra det tidspunkt da pasientene befinner i tilstanden «progrediert». Vi vurderer at et scenario der overlevelseskurvene konvergerer etter et gitt tidspunkt er sannsynlig.

6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket har gjort egne analyser med Sanofis helseøkonomiske modell. Beregningene er analysert deterministisk. Forutsetningene er de samme som i Sanofis hovedanalyse bortsett fra følgende variablene som er nærmere diskutert i kapittel 4 og 5:

- Inkludert indirekte kostnader (Samfunnsperspektiv)
- ITT-populasjon

- Weibull-funksjon ved parametrisering av overlevelseskurven
- Legemiddel- og administrasjonskostnader følger andelen pasienter som fortsatt får behandling i hver syklus
- Aflibercept i kombinasjon med FOLFIRI

Tabell 10

| | Aflibercept + FOLFIRI (FLIRI) | FLIRI | Differanse |
|--|-------------------------------|--------|------------------|
| Totale kostnader. NOK | 406 000 (374 000) | 265 00 | 142 00 (109 000) |
| Leveår | 1,42 | 1,20 | 0,22 |
| QALYs | 1,07 | 0,90 | 0,17 |
| | | | |
| IKER LYG Aflibercept + FOLFIRI | | | 644 000 |
| IKER QALY-Aflibercept + FOLFIRI | | | 857 000 |
| IKER LYG - Aflibercept + FLIRI | | | 497 000 |
| IKER QALY- Aflibercept +FLIRI | | | 661 000 |

IKER LYG : Inkrementell kostnad per vunnet leveår.

IKER QALY: Inkrementell kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår.

Legemiddelverket har også simulert dette scenarioet probablistisk (5000 simuleringer). I tabellen under (tabell 11) er sannsynligheten for at behandling med aflibercept er kostnadseffektiv vist som andelen simuleringer som er ved gitte grenser for betalingsvillighet.

Tabell 11

| Betalingsvillighet | Andel simuleringer med IKER under betalingsvillighet | |
|--------------------|--|---------------------|
| | Aflibercept + FOLFIRI | Aflibercept + FLIRI |
| 500 000 NOK | 0 % | 9 % |
| 600 000 NOK | 4 % | 33 % |
| 700 000 NOK | 18 % | 59 % |
| 800 000 NOK | 39 % | 77 % |
| 900 000 NOK | 58 % | 87 % |
| 1 000 000 NOK | 73 % | 93 % |

Ved å benytte Better Responders, som i Sanofis analyse, vil IKER kunne reduseres med om lag 100 000 kroner per vunnet QALY sammenlignet med ITT populasjonen. Dette forutsetter at kriteria for valg av relevante pasienter er definert slik at de er gjennomførbare i klinisk praksis.

7 LEGEMIDDELVERKETS DISKUSJON

Metastatisk kolorektalkreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Pasientene som er aktuelle for aflibercept taper i gjennomsnitt omkring 16 kvalitetsjusterte leveår på grunn av sykdommen, tilsvarende om lag 95 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Aflibercept ble godkjent av EMA i februar 2013 i kombinasjonsbehandling med FOLFIRI for behandling av mCRC etter progresjon på oksaliplatin-basert terapi.

Dokumentasjon for klinisk effekt av aflibercept sammenliknet med placebo (begge i kombinasjon med FOLFIRI) bygger på kliniske data fra VELOUR-studien. Resultatene fra denne viste at aflibercept kan utsette videre spredning av kreften med 2,2 måneder og forlenge total overlevelse med 1,44 måneder, sammenliknet med dagens standardbehandling. De positive resultatene i afliberceptarmen må imidlertid veies opp mot høyere forekomst av grad 3- og 4-bivirkninger, inkludert dobbelt så mange fatale reaksjoner (n=13 vs. 6). Flere pasienter i aflibercept-armen avsluttet behandling pga. bivirkninger og flere hadde behov for dosemodifisering.

Sanofi har antatt i sin analyse at norske klinikere vil kombinere aflibercept med FLIRI fordi dette er den mest brukte behandling fremfor FOLFIRI i palliativ kjemoterapi. Det antas at FLIRI og FOLFIRI har like god effekt i kombinasjon med aflibercept, men dette er ikke dokumentert. Det er derfor en viss usikkerhet om FLIRI kan sidestilles med FOLFIRI i kombinasjonsbehandling med aflibercept. Bruken av FOLFIRI-regimet fremfor FLIRI vil øke legemiddelkostnader og bruk av ressurser.

Legemiddelverket mener at det ville vært hensiktsmessig å inkludere i analysen en sammenligning av aflibercept mot bevacizumab i tillegg til sammenligning mot placebo. Det er ikke gjennomført studier med direkte sammenligning av den alternative VEGF-hemmeren bevacizumab og aflibercept i relevant pasientgruppe. Sanofi har imidlertid vurdert at den foreliggende dokumentasjon ikke gir grunnlag for en god sammenligning av effektdata i relevant pasientgruppe. Det bør også nevnes at Nasjonalt handlingsprogramms retningslinjer for kolorektalkreft ikke anbefaler å bruke *bevacizumab* i andrelinjebehandling som standard terapi fordi den dokumenterte effekten anses som for liten. Median overlevelse med bevacizumab hos mCRC-pasienter er på 2,1 måneder (5, 23) som er bedre enn for aflibercept.

Sanofi har identifisert en subgruppe av *Better Responders* i VELOUR-studien bestående av pasienter med god funksjonsstatus (post hoc analyse). Det er usikkert om slike kriterier for seleksjon av pasienter vil kunne brukes i norsk klinisk praksis gitt at samme studien har vist positiv effekt på overlevelse i alle de på forhånd definerte subgruppene og det ikke er kjent om det finnes spesielle biomarkører for aflibercept. Legemiddelverket tror at det kan være vanskelig å avgrense tilbudet til pasienter som tilsvarende *Better Responders*.

Det lave antallet pasienter i live (få hendelser) mot slutten av VELOUR-studien bidrar til usikkerhet rundt effekttestimatene for OS og PFS ved ekstrapolering utover studieperioden. Sanofis modell antar implisitt at effekten av aflibercept øker etter at pasientene har progrediert. Legemiddelverket vurderer at denne modelleringen av OS og PFS ikke belyser alle relevante scenarier.

I Sanofis innsendte analyse er de inkrementelle kostnadene per vunnet livskvalitetsjusterte leveår (IKER) i overkant av 400 000 kroner per QALY. Analysen tar utgangspunkt i populasjonen Better Responders, Log-Logistic parametrisering og afliberceptbehandling i kombinasjon med FLIRI. I våre beregninger har vi endret valg av populasjon til ITT. Vi har også valgt Weibull-funksjon, som vi mener er en mer realistisk, men antakelig fortsatt for optimistisk, framskrivning av overlevelsesdata. I tillegg har vi gjort mindre endringer i kostnadsdataene. Vi har også sett på to ulike scenarier der aflibercept kombineres med hhv. FOLFIRI eller FLIRI. Vi mener at disse antagelser gjenspeiler mulig klinisk praksis.

Med disse endringene gir analysen inkrementelle kostnader per vunnet livskvalitetsjusterte leveår (IKER) på 857 000 kroner per QALY med FOLFIRI, og 661 000 med FLIRI.

Ved å benytte Better Responders-populasjon vil IKER reduseres med om lag 100 000 kroner per QALY. Behandlingen kan dermed være noe mer kostnadseffektiv i en selektert pasientgruppe gitt at klinisk praksis vil bekrefte data fra VELOUR studien.

De beregnede resultatene virker lite robuste fordi kostnadseffektiviteten endres betydelig selv ved mindre endringer i enkelte forutsetninger for analysen. Dette gjelder spesielt valg av populasjon (ITT vs. Better Responders) og valg av parametrisert funksjon for framskrivning av overlevelsesdata. Legemiddelverket synes også at estimering av livskvalitetsvekter er beheftet med en viss usikkerhet. Det er derfor usikkert om aflibercept gir en kostnadseffektiv behandling mot kolorektalkreft, sammenlignet med dagens standardbehandling.

Andre europeiske land har konkludert ulikt vedrørende kostnadseffektivitet av aflibercept.

- National Institute of Clinical Excellence (NICE) NICE konkluderer med at aflibercept ikke er kostnadseffektivt og vektlegger spesielt framskrivning av parametriserte overlevelseskurver og usikkerhet ved valg av livskvalitetsvekter (24).
- The Scottish Medicines Consortium (SMC) har i første omgang vurdert aflibercept som ikke kostnadseffektiv, men deretter har godtatt bruk i Skottland etter prisforhandlinger gjennom en såkalt Patient Access Scheme (PAS) (25). Lavere pris kan bidra til økt kostnadseffektivitet.
- Tandvård- och Läkemiddelförmanarna (TLV) i Sverige har vurdert kostnadseffektiviteten av aflibercept i en kostnadsminimeringsanalyse mot bevacizumab, cetuximab og panitimumab, da svenske behandlingsretninglinjer åpner

for alle disse behandlingene i andre linje. TLV forutsetter lik effekt mellom disse behandlingsregimene. Behandling med aflibercept er rimeligere per syklus enn med sammenligningsalternativene. TLV mener på bakgrunn av dette at aflibercept er kostnadsminimerende.

Konklusjon

Kolorektalkreft med spredning (mCRC) er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Aflibercept kan utsette videre spredning av kreften og forlenge total overlevelse med i underkant av halvannen måned, sammenliknet med dagens standardbehandling.

Legemiddelverket anslår kostnader per kvalitetsjusterte leveår til mellom 660 000 og 850 000 kr, avhengig av om det er FLIRI eller FOLFIRI som vil bli brukt i kombinasjon med aflibercept. Dette gjelder ved behandling av alle relevante pasienter (ITT-populasjon). Anslagene er meget usikre og antakelig for lave, idet estimatet på behandlingseffekt utover perioden i den kliniske studien antakelig er for optimistisk. Hvis behandlingen kan avgrenses til pasienter som defineres som Better Responders vil merkostnader reduseres.

8 BUDSJETTKONSEKVENSER

Vi benytter ITT-populasjonen som utgangspunkt for potensielle brukere av aflibercept, jf. diskusjon i kap. 5.1.1. Dose og antall administreringer er basert på en gjennomsnittlig pasient på 75 kg. Gjennomsnittlig antall sykluser per pasient er hentet fra VELOUR-studien.

Tabell 12: Legemiddelkostnadene som inngår i budsjettberegningen.

| | Kostnader aflibercept + FLIRI | Kostnader FLIRI | Kilde |
|---|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Gjennomsnittlig antall sykluser for ITT-populasjon | █ | 11,3 | VELOUR-studien |
| Pris per syklus, gjennomsnittlige doseringer. | █ | 1976 | LIS-AUP-priser, VELOUR-studien |
| Totale legemiddelkostnader per gjennomsnittlige pasient | █ | 22301 | |

Vi viser til kap. 1.4 for en diskusjon rundt pasientgrunnlaget i Norge. Vi tar i budsjettberegningene utgangspunkt i at totalt 180 pasienter potensielt kan få aflibercept per år. Dette tilsvarer antall pasienter i Sanofis antatte pasientgrunnlag. Vi antar videre en 15% økning i løpet av 5 år. Dette tilsvarer 207 pasienter i 2019. Markedsandeler for aflibercept tilsvarer Sanofis antatte markedsandeler for denne pasientgruppen og er basert på en

antagelse om en beslutning om at aflibercept skal tas i bruk av RHFene basert på Legemiddelverkets analyse.

Dersom RHFene beslutter å ta i bruk aflibercept kan det tenkes at markedsandelen blir mye høyere enn Sanofis anslag. Dette er fordi det er relativt lite miljø og få pasienter som potensielt kan få denne behandlingen. Vi har derfor inkludert et scenario der alle pasientene går over til å bruke aflibercept, som en indikasjon på maksimale budsjettvirkninger.

Tabell 13 Budsjettvirkninger beregnet av Legemiddelverket

| År | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Pasientgrunnlag | 180 | 185 | 191 | 196 | 202 | 207 |
| Markedsandel | 0 | 17 % | 33 % | 36 % | 39 % | 43 % |
| Antall pasienter som får Aflibercept | 0 | 31 | 63 | 71 | 79 | 89 |
| Kostnader for aflibercept + FLIRI | 0 | 3900000 | 8000000 | 8900000 | 9900000 | 11200000 |
| Kostnader FLIRI | 0 | 700000 | 1500000 | 1600000 | 1800000 | 2000000 |
| Budsjettkonsekvenser | 0 | 3200000 | 6500000 | 7300000 | 8100000 | 9200000 |
| Kostnader for aflibercept + FLIRI (hele populasjonen) | 0 | 23000000 | 24000000 | 24600000 | 25400000 | 26000000 |
| Kostnader FLIRI samme pasientpopulasjon (hele populasjonen) | 0 | 4000000 | 4200000 | 4300000 | 4500000 | 4600000 |
| Budsjettkonsekvenser | 0 | 19000000 | 19700000 | 20200000 | 20800000 | 21400000 |

Vi har ikke regnet på eventuelle budsjettkonsekvenser ved å bruke FOLFIRI som standard behandling i kombinasjon med aflibercept.

Budsjettkonsekvenser for helseforetakene etter vår budsjettberegning er på 9,1 millioner kroner. Vi vil understreke at dette er usikre beregninger. Maksimalt vil budsjettvirkningene for helseforetakene være 21,4 millioner kroner.

Dette dokumentet er godkjent elektronisk

Statens legemiddelverk, 28-05-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Rita Hvalbye
Krystyna Hviding
Einar Andreassen
Saksbehandlere

9 REFERANSER

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499-506. Epub 2012/09/06.
 2. Kufe D, Pollock RE, Weichselbaum R. *Holland-Frei Cancer Medicine* 2003.
 3. HF OU. Oncolex - om kreft i tykktarm/endetarm. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Tykkarm.aspx>.
 4. Sorbye H, Braendengen M, Balteskard L. [Palliative chemotherapy and radiotherapy for metastatic colorectal cancer]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2008;128(2):194-7. Epub 2008/01/19. Palliativ kjemoterapi og stralebehandling ved metastatisk kolorektal cancer.
 5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. 2013.
 6. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clinical colorectal cancer*. 2011;10(3):178-82. Epub 2011/08/23.
 7. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-37. Epub 2003/12/06.
 8. Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:61-3. Epub 2009/07/10.
 9. Helsedirektoratet, editor. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av tykk- og endetarmskreft. 3 ed. Oslo: Helsedirektoratet. Avd. for sykehustjenester; 2013.
 10. Sobrero A, Bordonaro R, Frassineti L. Aflibercept in combination with FOLFIRI for the second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: interim safety data from the global Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program (AsQoP and AFEQT studies) Available in September 2013 after presentation at ESMO. 2013.
 11. Sanofi. Documentation submission for Single Technology Assessment (STA) of ZALTRAP (aflibercept) as a new second-line treatment in combination with FLIRI for adults with metastatic colorectal cancer (mCRC) that are resistant to or have progressed after an oxaliplatin-containing regimen. 2013.
 12. Guren TK. Intervju med klinisk ekspert oppnevnt av helseforetakene. 2014.
 13. CHMP E-. European public assessment report (EPAR) for Zaltrap. Mars 2013 ed2013.
-

14. Legemiddelverk S. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. 2012; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Sider/default.aspx.
15. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.03.019. Epub May 8.
16. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*. 2013;14(5):749-59. doi: 10.1007/s10198-012-0419-2. Epub 2012 Sep 1.
17. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683-90.
18. 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):84.
19. Sorbye H. Intervju/spørreskjema med klinisk ekspert. 2014.
20. Corrie P. The MABEL study. In Roche Submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. An open, uncontrolled, multicentre, phase II study of Erbitux (cetuximab) in combination with irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma expressing the epidermal growth factor receptor and having progressed on a defined irinotecan-based regimen as most recent treatment 2005. 2013.
21. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The use of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. TA118. NIHR HTA Programme. Sheffield: The University of Sheffield; : 2006.
22. Batty A, Winn B, Lebmeier M, Rowen D, Lee D. CA4 A Comparison of Patient and General-Population Utility Values for Advanced Melanoma in Health Economic Modelling. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(7):A285.
23. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.
24. NICE. Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: A Single Technology Appraisal. CRD and CHE Technology Assessment Group. 2013; Available from:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14474/67002/67002.pdf>.
25. SMC Advice - aflibercept (Zaltrap) Re-submission. Scottish Medicines Consortium (SMC), 2014.
26. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. 2006; Available from:

[http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4sorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4sorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).

27. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from:

<https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.

28. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from:

<https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.

Vedlegg 1:

Kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad og prognosetap

Metastatisk kolorektalkreft er en meget alvorlig tilstand. Dette underbygges av følgende tentative anslag på *absolutt-* og *relativt prognosetap* knyttet til tilstanden.

Absolutt prognosetap er en beregning av det faktiske helsetapet målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden. *Relativt prognosetap* viser tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen.

Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittsbefolkningens forventede livskvalitet uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE). Prognosetapet tilsvarer forskjellen mellom QALE og prognose med sykdom som behandles med dagens standardbehandling (komparator).

For å beregne QALE har vi benyttet svenske livskvalitetsdata (26) som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (27)

Median alder hos pasientgruppene inkludert i VELOUR-studien var 61 år. Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 61-åring i Norge er 23 år. Forventet gjenstående kvalitetsjusterte leveår er 17 QALYs.

De aktuelle pasientene som får andrelinjebehandling med dagens standardbehandling (FLIRI) har en forventet gjenstående levetid på 1,3 år og gjenstående kvalitetsjusterte leveår tilsvarende 1 QALY i følge den innsendte modellen.

Absolutt prognosetap blir da $17 \text{ QALYs} - 1 \text{ QALYs} = 16 \text{ QALYs}$. Det relative QALY-prognosetapet blir $17/16 = 95 \%$.

Disse tallene er grove og usikre. Men tallene underbygger likevel en meget høy alvorlighetsgrad for tilstanden til pasientene i denne rapporten. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012(28).