

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Osimertinib (Tagrisso) til behandling av
ikke-småcellet lungekreft med T790M-
mutasjon (ID2018_057)

Oppdatert metodevurdering.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

19-11-2018

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

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling ID2018_057: «Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon» og godkjent preparatomtale, dette vil i praksis tilsvare behandling i andrelinje av pasienter med EGFR (epidermal vekstfaktor) mutasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Tagrisso er et legemiddel til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR (epidermal vekstfaktor) og EGFR T790M mutasjoner. Den generelle kliniske effekten ved behandling av mutasjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Tagrisso for lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC i Norge i år fem. Indikasjonen er tidligere vurdert i to omganger (1, 2). Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i oppdatert dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den innleverte effektdokumentasjonen vurderes som relevant i forhold til norsk klinisk praksis. Metodevurderingen tar utgangspunkt i effektdata fra fase III studien AURA3, med støtte fra den nordiske TREM studien. Behandlingsbytte fra komparatorarmen til Tagrisso-armen var tillatt ved progresjon. Dette gir trolig overestimering av komparatorarmen, dermed en usikkerhet i estimatet (hasard ratio, HR) for OS og hvilken størrelsesorden HR for Tagrisso har sammenliknet med komparatorarmen. Legemiddelverket mener at den relative effekten er godt dokumentert, men at estimatet for OS er usikkert pga. behandlingsbytte.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen behandlet med platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,5 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Tagrisso står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Hovedutfordringene i denne metodevurderingen er at det ved korreksjon for behandlingsbytte for OS heftes usikkerhet til estimatet for den korrigerede hasard ratioen (HR). Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsomme for endringer i HR for OS. Legemiddelverket mener at to scenarier basert på noe ulike antagelser for behandlingsbyttekorreksjon av

OS er plausibelt, og derfor presenteres begge scenarier og de kombineres i ett hovedscenario. Kun resultater fra det kombinerte scenarioet presenteres i oppsummeringen.

I analysen med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.) er merkostnad for Tagrisso, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi:

1,14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

945 000 per vunnet leveår.

Ved dagens tilbudte rabatt (LIS AUP ekskl. mva.) er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK, og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK.

Legemiddelverkets vurdering

I tidligere metodevurderinger har det vært knyttet usikkerhet til estimering av OS og om AURA3 resultatene er representative for en norsk klinisk praksis. Det er nå fremlagt medianverdier for OS fra AURA3 samt resultater fra den nordiske TREM studien som reduserer denne. Hovedutfordringene i metodevurderingen nå er usikkerhet i overlevelsen pga. høy grad av behandlingsbytte i komparatorarmen av AURA3. Korreksjonsmetoder for dette gir ulike HR for OS og med store utslag på resultatet. Resultater for OS er imidlertid usikkert fordi det ligger antagelser til grunn som ikke med sikkerhet kan verifiseres. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib ved behandling av NSCLC ved den aktuelle indikasjonen vil være om lag 46 millioner NOK per år i år fem (maks. AUP inkl. mva.). Tilsvarende tall for LIS AUP inkl. mva. er [REDACTED] NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av osimertinib i henhold til bestilling ID2018_057: «Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon» og godkjent preparatomtale, dette vil i praksis tilsvare behandling i andrelinje av pasienter med EGFR (epidermal vekstfaktor) mutasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at om lag 60 pasienter vil utvikle T790M mutasjonen årlig, men det vil ikke være praktisk mulig å påvise mutasjonen hos alle disse, og det antas at om lag 50 pasienter vil være aktuelle for behandling med osimertinib i år 5.

Indikasjonen hvor osimertinib benyttes i første linje ved EGFR sensitiv NSCLC skal også metodevurderes. Dersom legemiddelet finansieres i første linje forventes det at pasientgrunnlaget ved T790M mutasjon (andre linje) reduseres betraktelig.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at NSCLC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at NSCLC for denne populasjonen behandlet med platinabasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,5 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Monoterapi med EGFR-TKI (tyrosinkinasehemmer målrettet mot EGFR) er anbefalt ved påvist EGFR sensitiv NSCLC, per i dag erlotinib, gefitinib eller afatinib avhengig av anbudspris. Ved progresjon gis platinumbasert kombinasjonsbehandling (karboplatin og vinorelbin) i 3-4 sykluser. Behandlingsmotiverte pasienter kan tilbys vedlikeholdsbehandling med pemetreksed. Docetaxel og pemetreksed er godkjent som annenlinjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC, men effekten er generelt relativt begrenset.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdata fra den kontrollerte fase III studien AURA3 ligger til grunn for metodevurderingen. Den nordiske TREM studier støtter relevans i forhold til norsk klinisk praksis. Innsendt effektdokumentasjon regnes som god og relevant med signifikant og kliniske relevant økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og numerisk forbedret totaloverlevelse for osimertinib. Det var tillatt med behandlingsbytte ved progresjon fra komparatorarmen og over til behandling med osimertinib («treatment switch», ofte også kalt crossover). Det var 69,3 % som byttet til osimertinib etter RECIST progresjon, og OS resultatene kan være konfundert i favør kjemoterapiarmen på grunn av dette. Dette gir en usikkerhet i estimatet (hasard ratio, HR) for OS og hvilken størrelsesorden HR for osimertinib sammenliknet med komparatorarmen har.

Sikkerhet

Bivirkninger fra AURA3 studien inngår i analysen. Pasienter i osimertinib-armen hadde høyere forekomst av diare (41 % versus 11 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen. Kvalme var mer uttalt hos kjemoterapi-armen (49 % versus 16 %). Anemi, trombocytopeni, neutropeni og leukopeni var jevnt over betydelig lavere i osimertinib-armen. 7% av pasientene i osimertinib-armen og 10% i kjemoterapi-armen seponerte behandlingen permanent pga. bivirkninger.

Kostnadseffektivitet

AstraZeneca har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner osimertinib med kjemoterapi. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av osimertinib basert på data fra AURA3.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og gjort endringer i følgende forutsetninger:

- PFS endret fra utprøvervurdert til blindet sentral komitévurdert (BICR)
- Behandlingsvarighet endret fra PFS til TTD (distribution)
- For vinorelbin; endrer til at 40% av pasientene får p.o. navelpine på dag 8. Innebærer ikke utgifter administrasjon, men samtidig korrigerer administrasjon for i.v. behandling på dag 8.
- LIS priser
- Bruker to metoder for korreksjon for behandlingsbytte, beskrevet under.

Hovedutfordringene i denne metodevurderingen er at estimatet for OS fra AURA3 er korrigeret for å ta hensyn til behandlingsbytte, og det er usikkert hvor overlevelsen i kjemoterapiarmen er sammenliknet med osimertinib. To metoder med noe ulike antagelser gir forskjellige HR for OS. Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for selv små endringer i HR for OS. Etter en grundig gjennomgang av dokumentasjonen og tilbakemelding fra kliniske eksperter, mener Legemiddelverket det er plausibelt at langtidsoverlevelse i kjemoterapiarmen fra AURA3 ligger et sted mellom de to metodene A og B estimerer og bruker derfor begge metoder i framskrivning av kjemoterapiarmen. Legemiddelverket beregner derfor to scenarier basert på de to metodene. Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å legge mer vekt på ett scenario enn det andre, og derfor legges lik vekt på begge scenarier. Begge scenarier presenteres, før de kombineres i ett hovedscenario.

I scenario 1 velges metode A der det antas aktiv komparator og at osimertinib inngår i en behandlingssekvens, og dette gir en IKER på 1,42 millioner NOK per QALY vunnet med listepreis (ekskl. mva). I scenario 2 velges metode B der det antas avtagende effekt av osimertinib ved seponering, og dette gir en IKER på 1,15 millioner NOK per QALY vunnet med listepreis (ekskl. mva). Scenariene 1 og 2 er vektet likt i Legemiddelverkets hovedscenario som presenteres i tabellen under. Resultatene er presentert med utgangspunkt i listepreiser.

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen med 'scenario averaging' (maks AUP ekskl. mva)

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Totale kostnader | 909 760 | 252 901 | 656 859 |
| Totale QALYs | 1,92 | 1,34 | 0,58 |
| Totale leveår | 2,50 | 1,81 | 0,70 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 136 434 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 945 121 |

Merkostnad for osimertinib sammenliknet med platinumdublett ved å bruke legemiddelets maksimal AUP ekskl. mva.) er:

1,14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

945 000 NOK per vunnet leveår.

AstraZeneza har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for osimertinib. Merkostnad for osimertinib sammenliknet med platinadublett ved bruk av rabatterte pris (ekskl. mva.) er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

AstraZenecas hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Resultater fra AstaZenecas hovedanalyse (maks AUP ekskl. mva.)

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| Totale kostnader | 764 624 | 244 460 | 520 165 |
| Totale QALYs | 1,907 | 1,276 | 0,631 |
| Totale leveår | 2,504 | 1,723 | 0,781 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 824 317 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 665 763 |

De parameterne som påvirker IKER mest er:

- OS korleksjon for behandlingsbytte fra antagelse om vedvarende effekt til antagelse om at effekten avtar ved seponering
- 'Scenario averaging'
- Behandlingsvarighet fra PFS til TTD (distribution)
- Tilbudt pris på osimertinib
- Benytter sykehusinnleggelses fra studien, heller enn end of life kostnader

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib ved behandling av NSCLC ved den aktuelle indikasjonen vil være om lag 46 millioner NOK per år i år fem (maks. AUP inkl. mva.). Tilsvarende tall for LIS AUP inkl. mva. er [REDACTED] NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I tidligere metodevurderinger har det vært knyttet usikkerhet til estimering av OS og om AURA3 resultatene er representative for en norsk klinisk praksis. Det er nå fremlagt medianverdier for OS fra AURA3 samt resultater fra den nordiske TREM studien som reduserer denne. Hovedutfordringene i metodevurderingen nå er usikkerhet i overlevelsen pga. høy grad av behandlingsbytte i komparatorarmen av AURA3. Korleksjonsmetoder for dette gir ulike HR for OS og med store utslag på resultatet. Legemiddelverket mener to metoder med noe ulike antagelser er plausible og mener derfor at OS ligger et sted mellom det de to metodene estimerer. Resultater for OS er imidlertid usikkert fordi det ligger antagelser til grunn som ikke med sikkerhet kan verifiseres.

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

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG | 5 |
| INNHALDSFORTEGNELSE | 9 |
| LOGG | 11 |
| ORDLISTE | 12 |
| 1 BAKGRUNN..... | 13 |
| 1.1 PROBLEMSTILLING..... | 13 |
| 1.2 LUNGEKREFT | 13 |
| 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 14 |
| 1.4 BEHANDLING MED OSIMERTINIB..... | 14 |
| 1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 15 |
| 1.4.2 <i>Komparator</i> | 16 |
| 1.4.3 <i>Behandling med komparator (karboplatin og vinorelbin)</i> | 16 |
| 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 18 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 19 |
| 3 PICO..... | 21 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJON | 21 |
| 3.2 INTERVENSJON | 25 |
| 3.3 KOMPARATOR..... | 26 |
| 3.4 UTFALLSMÅL | 28 |
| 3.4.1 <i>Effekt</i> | 28 |
| 3.4.2 <i>Bivirkninger</i> | 39 |
| 3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> | 42 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE | 46 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 46 |
| 4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> | 47 |
| 4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> | 47 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.2 | RESULTATER..... | 50 |
| 4.2.1 | <i>Firmaets hovedanalyse</i> | 50 |
| 4.2.2 | <i>Legemiddelverkets analyse</i> | 50 |
| 4.2.3 | <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> | 52 |
| 4.3 | LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET | 54 |
| 5 | BUDSJETTKONSEKVENSER..... | 55 |
| 5.1 | ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING | 55 |
| 5.2 | ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN | 56 |
| 5.3 | BUDSJETTVERKNING | 56 |
| 6 | OPPSUMMERING OG KONKLUSJON..... | 58 |
| | REFERANSER..... | 60 |
| | APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER | 63 |
| | APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 67 |
| | VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... | 71 |

LOGG

| | |
|--|---|
| Bestilling: | ID2018_057_ osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon- oppdatert metodevurdering. |
| Forslagstiller: | Statens legemiddelverk |
| Legemiddelfirma: | AstraZeneca |
| Preparat: | Tagrisso |
| Virkestoff: | Osimertinib |
| Indikasjon: | Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC. |
| ATC-nr: | L01X E35 |
| Prosess | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | 14-05-2018 |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 18-05-2018 |
| Klinikere kontaktet for første gang | 27-08-2018 |
| LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | 05-09-2018 |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon første gang | 14-06-2018 |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket første gang | 29-06-2018 |
| Rapport ferdigstilt: | 19-11-2018 |
| Saksbehandlingstid: | 181 dager hvorav 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. |
| Saksutredere: | Reidun Os Husteli Randi Krontveit Fredrik Holmboe |
| Kliniske eksperter: | Anne Siri Gløersen Odd Terje Brustugun Martin Petersen Kjersti Hornslien |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | |

ORDLISTE

| | |
|----------|--|
| AIC | Akaike's Information Criterion |
| AUC | Arealet under kurven |
| AUP | Apotekets utsalgpris |
| BIC | Bayesian Information Criterion |
| BICR | Blinded Independent Central Review |
| CNS | Sentralnervesystemet |
| DCO | Data Cut-Off |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Epidermal vekstfaktor-reseptor |
| EGFR-TKI | Epidermal vekstfaktor-reseptor tyrosinkinasehemmer |
| EMA | Det europeiske legemiddelkontoret |
| FAS | Fullt analyse sett |
| IKER | Inkrementell kostnad-effektratio |
| ILS | Interstitiell lungesykdom |
| KM | Kaplan-Meier |
| LIS | Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler |
| MT | Markedsføringstillatelse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NCI | National Cancer Institute |
| NOK | Norske kroner |
| NSCLC | Ikke-småcellet lungekreft |
| ORR | Objektiv responsrate |
| OS | Totaloverlevelse |
| PD | Progresdiert sykdom |
| PF | Progresjonsfri sykdom |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| PH | Proporsjonal hasard |
| QALY | Kvalitetsjustert leveår |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RPSFTM | Statistisk metode; rank-preserving structural failure time model |
| T790M | Mutasjon som gir resistens for første og andre generasjons EGFR-TKI'er |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program |
| TKI | Tyrosinkinasehemmer |
| WHO | Verdens helseorganisasjon |

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen beskrives og vurderes effektdokumentasjon og en helseøkonomisk analyse av osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (ID2018_057). Majoriteten av de aktuelle pasientene er tidligere behandlet med første eller andre generasjons EGFR-tyrosinkinasehemmer (EGFR-TKI), men enkelte pasienter kan ha en *de novo* EGFR T790M mutasjon.

Dette er en oppdatert metodevurdering, hvor AstraZeneca bl.a. har levert oppdaterte og mer modne data fra AURA3 (RCT i fase III), hvor bl.a. median OS i begge armer var nådd, og TREM studien med effektdata fra en nordisk populasjon. Legemiddelverket har tidligere vurdert osimertinib for samme indikasjon, med data fra AURA1C extension, AURA2 og AURA3 (1, 2). Ettersom man ved denne metodevurderingen har modnere effektdata fra fase III studien, og det foreligger mer erfaring fra bruk av osimertinib i norsk klinisk praksis/nordisk populasjon, har ikke Legemiddelverket nødvendigvis gjort de samme antagelsene ved bl.a. framskriving av effekt som i de tidligere metodevurderingene.

1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, mens den er mest vanlig på verdensbasis (3). I 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller i Norge, hvorav 1465 kvinner og 1615 menn. Samme år døde 2334 pasienter av denne sykdommen (4). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det har vært en økning hos kvinner. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (3). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksponering, selv etter korrigering for røykevaner.

Overlevelsesdata for lungekreft samlet kan sees i (5). De fleste langtids-overlevende er operert. Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er imidlertid ikke aktuelle for operasjon, og prognosen for disse er dårligere enn for hele lungekreftpopulasjonen samlet.

Tabell 3: Lungekreft, relativ overlevelse (%) for perioden 2012-2016 (5).

| Kjønn | 1-år | 5-år | 10-år |
|--------|------|------|-------|
| Kvinne | 49,1 | 22,0 | 15,0 |
| Mann | 41,2 | 16,0 | 9,7 |

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at de fleste tilfeller oppdages etter spredning til andre organer. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Mutasjon i EGFR er assosiert med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), og da særlig adenokarsinom som er av ikke-plateepitel histologi (6). Mutasjon i EGFR varierer med etnisitet og står bak 30-40 % av krefttilfellene hos asiatiske pasienter, mens skandinaviske pasienter trolig har lavere forekomst (7). I studier med norske pasienter er det observert EGFR mutasjoner i 7,5 % av NSCLC-tilfeller og 12,9 % i ikke-plateepitelkarsinomer (8, 9). Mutasjon i EGFR øker aktiviteten i signalveier som hemmer celledød, dette bidrar til å fremme utvikling av malignitet (10). Flere EGFR-TKI (afatinib, erlotinib og gefitinib) retter seg mot disse mutasjonene og er blitt tatt i bruk etter å ha vist effekt på progresjonsfri overlevelse (11). Imidlertid vil de fleste pasientene over tid utvikle mutasjoner som gir resistens mot EGFR-TKI. Den vanligste mutasjonen er T790M (treonin blir substituert med metionin i posisjon 790) og rammer omtrent 60 % av pasientene som behandles med EGFR-hemmere (12). I følge Gazdar og kolleger (2014) og Lou og kolleger (2016) finnes en arvelig form av T790M mutasjon som predisponerer pasienten for lungekreft, uten tidligere eksponering for EGFR-TKI. *De novo* T790M mutasjonen er estimert til å forekomme i 1 % av NSCLC tilfeller (13, 14).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (15-17).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,5 QALY.

1.4 BEHANDLING MED OSIMERTINIB

- *Indikasjon*

Osimertinib som monoterapi er indisert til:

- Førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).
- Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv NSCLC.

Denne metodevurderingen gjelder den siste indikasjonen, ved EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC.

Det er også bestilt en separat metodevurdering av osimertinib til førstelinjebehandling, altså pasienter som ikke tidligere har blitt behandlet med andre EGFR-TKI'er som afatinib, gefitinib eller erlotinib.

- *Virkningsmekanisme*

Epidermal vekstfaktor (EGF) er en vekstfaktor som binder til EGFR, en tyrosinkinasereseptor på celleoverflaten. Binding av EGF til EGFR aktiverer mange ulike prosesser som fremmer celledeling. Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI) som irreversibelt binder til EGF-reseptorer med sensitiviserende mutasjoner og T790M-mutasjonen. Osimertinib er en tredjegenasjons EGFR-TKI med langt lavere affinitet for EGFR av villtype (det vil si en reseptor uten mutasjoner) enn mutert EGFR.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 80 mg osimertinib peroralt én gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Hvis en dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 40 mg én gang daglig.

- *Bivirkninger*

Sikkerhetspopulasjonen skriver seg fra AURA studiene (EGFR T790M mutasjon) og FLAURA (EGFR behandling i førstelinje).

Svært vanlige bivirkninger som var sett for osimertinib i de kliniske studiene var diaré (49 %), hudutslett (47 %), samt redusert antall blodplater, leukocytter, lymfocytter og nøytrofile granulocytter. Interstitiell lungesykdom (ILS) eller ILS-lignende bivirkninger (f.eks. pneumonitt) var en vanlig bivirkning og ble rapportert hos 3,9 % og var fatale hos 0,4 %. Forlenget QTc intervall var mindre vanlig.

For utfyllende opplysninger se preparatomtale for Tagrisso (18).

1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I de nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefales EGFR-TKI'ene (erlotinib, gefitinib eller afatinib) som monoterapi i førstelinje inntil progresjon ved kjent EGFR mutasjon. Det er vurdert at det ikke er grunnlag for å anbefale den ene EGFR-TKI'en over den andre basert på effekt. Osimertinib har også MT i denne linjen, men det foreligger foreløpig ingen metodevurdering for denne indikasjonen. Gjennomgående er PFS med de ulike preparatene ca. 10-12 måneder. Under slik behandling med nevnte EGFR-TKI'er er utviklingen av EGFR T790M resistens-mutasjon velkjent og sees hos over 50 % av pasientene (3).

Ved progresjon på førstelinjes EGFR-behandling, anbefales per i dag kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-muterte, dvs. platinumbasert kombinasjonsbehandling hvor platinum-komponenten består av karboplatin eller cisplatin. Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin, men ettersom den kliniske relevansen av dette er usikker ved stadium IV og karboplatin er mindre toksisk, brukes gjerne karboplatin. Den andre komponenten består av et 3. generasjonsstoff som vinorelbin, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel eller pemetreksed (ikke-plateepitel histologi).

Handlingsprogrammet viser til at det er gjort flere studier som sammenligner ulike platinumdubletter. Disse viser tilnærmet lik overlevelse, men toksisitetsprofil i favør av vinorelbin. Basert på disse studiene er 3-4 karboplatin-vinorelbin kurer anbefalt som førstevalg ved både plateepitel og ikke-plateepitel histologi. Dette gjelder kjemoterapinaive pasienter med ECOG 0-2. Klinikere Legemiddelverket har konferert

bekrefter at det er karboplatin-vinorelbin som benyttes i praksis. Dersom pasienten også har PD-L1 uttrykk $\geq 50\%$ kan immunterapi tilbys ifølge kliniker.

Behandlingsmotiverte pasienter med ECOG 0-1 kan tilbys vedlikeholdsbehandling med pemetreksed, dersom de har respondert eller har stabil sykdom etter platinumdublett. Docetaxel og pemetreksed er godkjent som annenlinjes kjemoterapi ved progresjon eller residiv ved NSCLC, men effekten er generelt relativt begrenset, og bør forbeholdes pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og med respons på førstelinjes kjemoterapi (3).

Osimertinib (indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen) er i handlingsprogrammet nevnt som et alternativ til kjemoterapi etter progresjon på EGFR-behandling, men dette forutsetter finansiering (3).

1.4.2 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er karboplatin og vinorelbin. Dette er bekreftet av klinikere som Legemiddelverket har konferert.

1.4.3 Behandling med komparator (karboplatin og vinorelbin)

- *Indikasjon*

Karboplatin er ikke indisert til behandling av ikke-småcellet lungekreft. Vinorelbin er godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft sammen med cisplatin. Likevel er det kombinasjonen mellom karboplatin og vinorelbin som anbefales i de norske retningslinjene (3).

- *Virkningsmekanisme*

Karboplatin binder seg til DNA og kryssbinder de to DNA-trådene, dette fører til endring i heliksstrukturen til DNA. Denne skaden i DNA-molekylet hemmer celledeling og kan føre til celledød i celler med hyppig celledeling, som blant annet kreftceller.

Vinorelbin hemmer polymeriseringen av mikrotubuli, spesielt i forbindelse med celledeling. Ubalanse i mikrotubuli-polymeriseringen vil kunne føre til at celler under deling i stedet gjennomgår kontrollert celledød (apoptose).

- *Dosering*

Karboplatin doseres ifølge retningslinjene ut fra Calverts formel:

$$Dose (mg) = AUC \left(\frac{mg}{ml} \cdot min \right) \cdot \left(GFR \left(\frac{ml}{ml} \right) + 25 \right)$$

med en ønsket AUC på 5, gitt, hver 3. uke. Vinorelbin doseres ifølge retningslinjene og preparatomtalen intravenøst med 25 mg/m², gitt på dag 1 og 8 i en treukers syklus. Intravenøs vinorelbin kan erstattes

med tabletter der bruk av intravenøs infusjon ikke anses egnet. Anbefalt dosering er for vinorelbin 60 mg/m² p.o. Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise.

Det anbefalte doseringsregimet er vist i Tabell 4.

Tabell 4 Dosering av dagens standardbehandling mot ikke-småcellet lungekreft

| Beh. dag | Stoff | Dose |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Dag 1 | karboplatin | AUC = 5 (Calvert) |
| Dag 1 + 8 | vinorelbin | 25 mg/m ² iv |
| Ny kur gis dag 22 | | |

- *Bivirkninger*

Karboplatin og vinorelbin er begge cytotoksiske legemidler, og har en typisk bivirkningsprofil for slike legemidler. De vanligste, alvorlige bivirkningene er benmargsdepresjon med påfølgende cytopenier og økt risiko for infeksjoner, mage-tarmbivirkninger, inkludert kvalme, diaré og oppkast, og nervepåvirkning.

For utfyllende opplysninger, se preparatomtalene for karboplatin og vinorelbin (19, 20).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Osimertinib fikk markedsføringstillatelse 02-02-2016 for behandling etter progresjon på EGFR-tyrosinkinasehemmer. Indikasjonutvidelse til førstelinjebehandling ble gitt 07-06-2018.

Osimertinibs sikkerhet og effekt ved behandling etter progresjon på EGFR-TKI er undersøkt i flere studier som angitt i tabellen under.

Tabell 5 Oversikt over AURA-studiene

| | AURA3 (21) | AURAxext (22) | AURA2 (23) | AURA (24) |
|----------------------|--|---|--|---|
| Design | Fase III Åpen studie NCT02151981 | Fase I/II Åpen studie | Fase II Åpen studie NCT02094261 | Fase I Åpen studie NCT01802632 |
| Pasientpopulasjon | T790M positive, voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på førstelinje EGFR-TKI. WHO-performance score = 0 eller 1 N=419 (279 fikk osimertinib, 140 kjemoterapi) | Pasienter som tidligere har mottatt osimertinib i en AURA-studie. WHO-performance score = 0 eller 1 N=201 (61 i andrelinje, 140 i tredje eller høyere linjer) | T790M positive, voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på førstelinje EGFR-TKI. WHO-performance score = 0 eller 1 N=210 (68 i andrelinje, 142 i tredje eller høyere linjer) | T790M positive, voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på førstelinje EGFR-TKI. WHO-performance score = 0 eller 1 N=253 |
| 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 (utprøvert) | ORR** | ORR** | |
| Sekundære utfallsmål | ORR** DCR OS PFS*** Livskvalitet Bivirkninger | PFS*** Krymping av svulst OS Sikkerhet | DoR Sykdomskontrollrate PFS*** Krymping av svulst OS Sikkerhet Livskvalitet | |

PFS = progresjonsfri overlevelse, ORR = Objektiv responsrate, OS = Totaloverlevelse, DoR = varighet respons

*Pasientene i AURA studiene kunne behandles med osimertinib frem til sykdomsprogresjon, utvikling av uakseptable bivirkninger eller etter ønske fra pasient/utprøver. Pasienter kunne fortsette administrasjon etter progresjon ved klinisk nytte (utprøvervurdert).

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

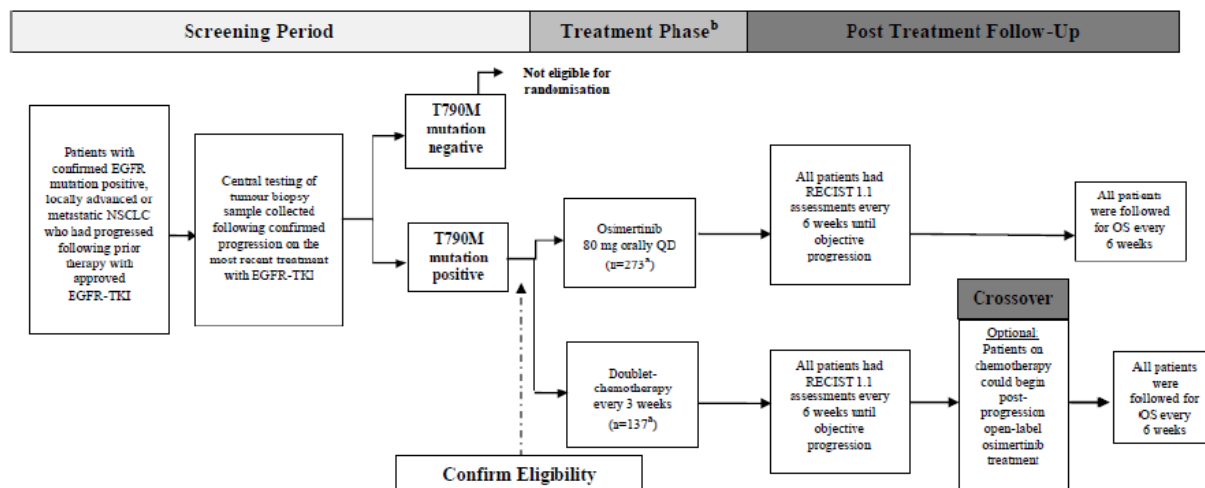
***Per RECIST v 1.1

Som støtte for overførbareheten av resultatene fra AURA3 til norsk populasjon har AstraZeneca lagt ved resultater for PFS fra TREM studien. 78 pasienter med positiv T790M mutasjon fra Danmark, Finland, Litauen, Norge og Sverige var inkludert i studien. Median alder var 65 år. Pasientene mottok behandling med osimertinib tilsvarende som i AURA3 studien; dvs. 80 mg daglig frem til progresjon, uhåndterlige bivirkninger eller frem til tap av klinisk nytte (utprøvervurdert).

AstraZeneca har utført et litteratursøk i aktuelle databaser for å identifisere andre relevante studier som kunne adressere effektforskjeller mellom osimertinib og relevant komparator. Produsenten baserer sin effektdokumentasjon hovedsakelig på den kliniske dokumentasjonen fra AURA3.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Denne metodevurderingen gjelder pasienter som tidligere er behandlet med EGFR-TKI og som har fått påvist T790M mutasjonen. Aktuell komparator i Norge karboplatin kombinert med vinorelbin. Legemiddelverket regner AURA3 som relevant hovedstudie for denne metodevurderingen. AURA3-studien er en åpen fase 3-studie hvor osimertinib blir sammenlignet med platinadublett kjemoterapi (pemetreksed kombinert med enten cisplatin eller karboplatin). Pasientene som ble inkludert i denne studien hadde hatt progresjon på førstelinjes EGFR-TKI, men hadde ikke fått ytterligere behandling. Studien er randomisert 2:1 mellom osimertinib og kjemoterapi og tillot terapibytte ved progresjon. Totalt ble det inkludert 419 pasienter i studien, hvorav 279 i osimertinib-armen og 140 i kjemoterapiarmen. Figuren under illustrerer studiedesignet til AURA3.



a Approximately 410 patients were to be randomized into the trial; of the 410 patients, approximately 273 patients were to be treated with osimertinib and approximately 137 patients were to be treated with platinum-based doublet chemotherapy (Protocol Amendment 2, Section 5.8.1).

b Patients were considered in "Treatment phase" at the time osimertinib/doublet chemotherapy (study treatment) was started. Patients randomised to osimertinib could continue to receive osimertinib as long as they continued to show clinical benefit, as judged by the investigator, and in the absence of discontinuation criteria. Patients randomised to the platinum-based doublet chemotherapy arm who had objective radiological progression according to RECIST v1.1 as determined by the investigator and confirmed by BICR of imaging were given the opportunity to begin treatment with osimertinib, 80 mg once daily (Protocol Amendment 2, Section 5.8.1).

Figur 1 AURA3 studiedesign

I AstraZenecas basecase i den helseøkonomiske modellen inngår kun effektdata fra AURA3. I AURA3 var det tillatt med behandlingsbytte (crossover) fra placeboarmen og til osimertinib etter progresjon, og i basecase er det justert for dette. Placeboarmen (platinumbasert kjemoterapidublett pluss placebo, 60 pasienter med positiv T790M status) fra IMPRESS-studien er referert til som støtte for å estimere langtidseffekt på totaloverlevelse (OS) i komparatorarmen av AURA3 (IMPRESS AstraZeneca [data-on-file] 2014). AstraZeneca har i den innsendte dokumentasjonspakken lagt ved sammenslåtte analyser av studiene AURA Extension (AURAext) og AURA2 som benyttes for å støtte crossover-justeringen. I tillegg er TREM og ASTRIS EU-kohorten beskrevet i dokumentasjonspakken fra AstraZeneca, disse er her benyttet for å bekrefte de kliniske resultatene for osimertinib i europeiske populasjoner. Kapittel 3.4.1 beskriver hvilke vurderinger som er hensyntatt i Legemiddelverkets hovedanalyse med tanke på relativ effekt mellom osimertinib og komparator, samt ved framskrivning av langtidseffekt.

Pågående studier

Firma har ikke presentert om andre pågående studier enn AURA3 er relevante i denne sammenhengen

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Den aktuelle pasientpopulasjonen er pasienter med avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft og T790M-mutasjonen i EGFR. Flertallet av NSCLC-pasientene med EGFR mutasjoner har adenokarsinom, som er en type ikke-plateepitelkarsinom (6). Gjennomsnittsalderen ved diagnose hos pasienter med lungekreft (totalpopulasjonen) i Norge (2012-2016) var 71 år (5), men den aktuelle populasjonen med T790M er yngre, median 65 år iht. til TREM studien og tilbakemelding fra norske klinikere. I en studie av Brustugun og kolleger (2012) ble det funnet EGFR-mutasjon hos 11,6 % av de 1035 testede lungekreftpasientene. Av 923 pasienter med morfologisk ikke-plateepitel NSCLC var 12,9 % av pasientene positive for EGFR-mutasjon. Mutasjonen ble funnet å være tre ganger så hyppig hos kvinner som hos menn (8).

Osimertinib har en indikasjonsordlyd som ikke påkrever tidligere behandling med EGFR-TKI. Andelen pasienter med påvist T790M-mutasjon som er ubehandlet med EGFR-TKI er under 1% (12). Ettersom det ikke rutinemessig testes for T790M mutasjonen ved oppstart av EGFR-TKI behandling vil tilnærmet alle de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis være tidligere behandlet med EGFR-TKI. I førstelinje er erlotinib, gefitinib (førstegenerasjons EGFR-TKI) eller afatinib (andregenerasjons EGFR-TKI) ansett likeverdige, pris avgjør hvilken som benyttes (3).

Ved progresjon på EGFR-TKI tilbys pasienter med ECOG 0-2 platinum-dublett. Denne metodevurderingen undersøker om det er kostnadseffektivt å erstatte platinum-dublett med osimertinib (en tredjegerasjons TKI (25)) ved T790M mutasjon.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det er bare pasientdata fra AURA3 populasjonen som inngår direkte i modellen, men i den innsendte dokumentasjonspakken fra AstraZeneca presenteres også bl.a. den nordiske TREM studien som støtter opp om relevansen av AURA3 i norsk klinisk praksis.

AURA3

Pasientene i AURA3 studien har avansert NSCLC med EGFR-T790M mutasjon. Pasientene har progrediert på eller etter førstelinjebehandling med EGFR-TKI, tilnærmet alle pasientene (>99%) hadde ikke-plateepitel histologi, og ca. 8% av pasientene hadde fått kjemoterapi ved tidligere sykdom, men ingen ved avansert NSCLC (22). Tabell 6 under viser pasientkarakteristika fra AURA3.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6 Pasientkarakteristika fra AURA3 (22).

| Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.* | | |
|---|-------------------------|--------------------------------|
| Characteristic | Osimertinib (N= 279) | Platinum–Pemetrexed (N=140) |
| Median age (range) — yr | 62 (25–85) | 63 (20–90) |
| Female sex — no. (%) | 172 (62) | 97 (69) |
| Race — no. (%)† | | |
| White | 89 (32) | 45 (32) |
| Asian | 182 (65) | 92 (66) |
| Other | 8 (3) | 3 (2) |
| No history of smoking — no. (%) | 189 (68) | 94 (67) |
| Disease classification — no. (%) | | |
| Adenocarcinoma histology not otherwise specified | 232 (83) | 122 (87) |
| Metastatic disease | 266 (95) | 138 (99) |
| CNS metastases‡ | 93 (33) | 51 (36) |
| Extrathoracic visceral metastases§ | 145 (52) | 80 (57) |
| Type of EGFR mutation — no. (%)¶ | | |
| T790M | 275 (99) | 138 (99) |
| Exon 19 deletion | 191 (68) | 87 (62) |
| Exon 21 L858R | 83 (30) | 45 (32) |
| G719X | 4 (1) | 2 (1) |
| S768I | 1 (<1) | 1 (1) |
| Exon 20 insertion | 1 (<1) | 2 (1) |
| No. of previous anticancer regimens for advanced disease — no. (%)** | | |
| 1 | 269 (96) | 134 (96) |
| 2 | 9 (3) | 6 (4) |
| 3 | 1 (<1)†† | 0 |
| Previous EGFR-TKI therapy — no. (%) | 279 (100) | 139 (99) |
| Gefitinib | 166 (59) | 87 (62) |
| Erlotinib | 96 (34) | 49 (35) |
| Afatinib | 20 (7) | 4 (3) |

* CNS denotes central nervous system, EGFR epidermal growth factor receptor, and TKI tyrosine kinase inhibitor.

† Race was self-reported. The category of “other” includes black, American Indian, and Alaska Native.

‡ CNS metastases were determined from baseline data for the CNS lesion site, medical history, surgery, or radiotherapy. One patient was identified as having locally advanced disease in the brain.

§ Extrathoracic visceral metastases were determined on the basis of baseline data for which the disease site was described as adrenal, ascites, brain or CNS, gastrointestinal, genitourinary, hepatic (including gallbladder), liver, other CNS, pancreas, peritoneum, or spleen. Also included were other metastatic sites, such as those occurring in the eye and thyroid, as identified as extrathoracic visceral sites by AstraZeneca physicians.

¶ EGFR mutations were identified by means of the cobas EGFR Mutation Test from a biopsy sample obtained after confirmation of disease progression while the patient was receiving the most recent treatment regimen.

| Six patients (four in the osimertinib group and two in the platinum–pemetrexed group) did not have centrally confirmed T790M mutation–positive status that was documented in the trial database. Three patients (two in the osimertinib group and one in the platinum–pemetrexed group) were subsequently found to have positive results on testing for the T790M mutation. Therefore, three patients (two in the osimertinib group and one in the platinum–pemetrexed group) were T790M-negative in the tumor sample and underwent randomization in error. One of the three patients who had T790M-negative results in the tumor sample had T790M-positive results in plasma.

** Patients were classified as having received more than one previous line of therapy if they received any of the following: adjuvant or neoadjuvant chemotherapy administered less than 6 months before the start of EGFR-TKI therapy; more than one EGFR-TKI (switching from a first-generation EGFR-TKI to a second-generation EGFR-TKI, or restarting EGFR-TKI after >12 months off treatment) administered sequentially; or the addition of anticancer agents such as cytotoxic chemotherapy or a c-Met monoclonal antibody toward the end of a previous monotherapy EGFR-TKI regimen.

†† One patient in the osimertinib group was treated with fulvestrant followed by letrozole before starting EGFR-TKI.

I AURA3 populasjonen inngår det flere pasienter med asiatisk etnisitet (ca. 65%, jf. Tabell 6) enn hva man kan forvente i norsk klinisk praksis. I tidligere metodevurderinger av osimertinib for denne indikasjonen (1, 2) har det vært vurdert at denne populasjonen med overvekt av asiatiske pasienter bidrar til usikkerhet i den helseøkonomiske analysen, ettersom pasienter med asiatisk etnisitet tilsynelatende har bedre effekt av legemiddelet, når det sammenlignes med kjemoterapi, enn ikke-asiatiske pasienter. AstraZeneca har derfor levert støttende data fra den nordiske TREM studien, en fase II enkeltarmstudie hvor effekten av osimertinib undersøkes i en nordisk populasjon med lignende forutsetninger for behandling som i AURA3.

Pasientkarakteristika fra TREM vises i tabellen under:

Tabell 7 Pasientkarakteristika fra den nordiske TREM studien (kilde AstraZeneca dokumentasjonspakke).

| Baseline characteristics | T790M-positive (n = 78) |
|---|----------------------------|
| Median age (range) - years | 65 (38-86) |
| Gender | |
| Male | 24 (31 %) |
| Female | 54 (69 %) |
| Smoking history | |
| Never-smoker | 42 (55 %) |
| Former smoker | 32 (42 %) |
| Current smoker | 3 (4 %) |
| ECOG status | |
| ECOG 0 | 31 (41 %) |
| ECOG 1 | 30 (40 %) |
| ECOG 2 | 15 (20 %) |
| EGFR mutation before first line TKI treatment | |
| Exon 18 | 4 (5 %) |
| Exon 19 | 53 (71 %) |
| Exon 20 | 2 (3 %) |
| Exon 21 | 19 (25 %) |
| Extent of disease (distant metastases) | |
| CNS | 20 (26 %) |
| Intrathoracic | 75 (99 %) |
| Extrathoracic visceral | 30 (40 %) |
| Bone | 36 (47 %) |

Source: Eide et al. (2017)

Med unntak av etnisitet er populasjonene i AURA3 og TREM jevnt over sammenlignbare. 20 % av TREM pasientene hadde ECOG 2, mens samtlige pasienter i AURA3 hadde ECOG 0-1, men samtidig var det færre CNS metastaser i TREM (26%) sammenlignet med AURA3 (33%).

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

Pasientdata fra AURA3 populasjonen inngår i modellen i AstraZenecas basecase. Det justeres for behandlingsbytte (crossover), dette drøftes i kapittel 3.4.1.

Andre datasett basert på de poolede AURA studiene med og uten IMPRESS justering er også tilgjengelige i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar modellering av OS for osimertinib armen basert på pasientdata fra AURA3. Legemiddelverket vurderer at OS data for osimertinib er tilstrekkelig modne fra AURA3 studien, og velger å beholde AstraZenecas basecase hvor det ikke inngår poolede data fra flere AURA studier.

Det er betydelig flere pasienter med asiatisk etnisitet i begge sammenligningsarmene av AURA3 enn hva vi finner i norsk klinisk praksis. Forekomsten av sensitiverende EGFR-mutasjoner er betydelig høyere blant øst-asiater enn i vestlig populasjon (26). Data fra det amerikanske kreftregisteret (SEER) viser at asiatiske pasienter har lavere dødelighet av lungekreft sammenlignet med andre etnisiteter. Aldersjusterte dødsfall i den totale lungekreftpopulasjonen (perioden 2011-2015) per 100 000 personer er 31,2 (menn) og 17,8 (kvinner) hos asiater mot tilsvarende 53,9 og 35,4 hos hvite (27). Dette medfører at man ikke nødvendigvis kan anta lik effekt hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter.

For osimertinib-armen har det imidlertid nå kommet data som tyder på lignende effekt av legemiddelet ved T790M mutasjon mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter. Median utprøvervurdert PFS hos nordiske pasienter med mutasjonen som ble behandlet med osimertinib i TREM studien var sammenlignbar med utprøvervurdert PFS i AURA3 studien (se kap. 3.4.1). Dette bidrar til å validere punkttestimatet for PFS i osimertinib-armen som inngår i den helseøkonomiske modellen, og reduserer noe av usikkerheten som i tidligere metodevurderinger har vært reist rundt pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket mener at TREM populasjonen er representativ for norsk klinisk praksis, og antar at etnisiteten i TREM speiler en nordisk populasjon ettersom det kun var benyttet nordiske/baltiske studiesentre i studien. Populasjonen i AURA3 har med unntak av etnisitet lignende pasientkarakteristika som populasjonen i TREM. Armene i AURA3 studien var godt balanserte.

Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener videre at det er rimelig å anta at effekten på PFS og OS ved behandling med kjemoterapi vil være relativt lik mellom de ulike etniske gruppene, begrunnet med at det trolig er andelen mutasjonsforandringer som er av betydning når man overordnet ser ulik dødelighet mellom gruppene (jf. SEER). Kjemoterapi er ikke målrettet behandling mot denne mutasjonen.

Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at det er sannsynlig at effektresultatene fra både osimertinib- og kjemoterapi-armen fra AURA3 studien er relevante for en norsk populasjon.

Legemiddelverket godtar at effektdata fra AURA3 populasjonen brukes i den helseøkonomiske analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I følge godkjent preparatomtale skal osimertinib 80 mg doseres én gang daglig inntil progresjon eller intolerabel toksisitet oppstår. Dersom pasienten opplever alvorlige bivirkninger kan behandlingen avbrytes i inntil 3 uker, om bivirkningene da bedrer seg kan behandlingen gjenopptas med samme dose eller en redusert dose på 40 mg én gang daglig.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det inngår data fra to ulike data cutoff (dco) i analysen, for PFS er nyeste dco 15. april 2016 og for OS er nyeste dco 15.11.2017.

I AURA3 ble osimertinib dosert i henhold til preparatomtalen, men pasientene hadde mulighet til å bli behandlet etter progresjon dersom de var klinisk stabile, og dette ble gjort i relativt stor utstrekning. Median behandlingstid (TTD) for osimertinib var 13,0 md. i AURA3 studien, dette er 2 md. lengre enn median PFS (BICR vurdert) som var 11,0 md. Ved DCO 15.11.2017 var median OS (26,8 md.) nådd i osimertinib-armen.

Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener at det også i norsk klinisk praksis vil kunne være relevant å behandle med osimertinib etter sykdomsprogresjon. Dette begrunnes med at pasienter kan ha resistensutvikling og medfølgende progresjon i enkeltsvulster, samtidig som det ikke er sett resistens i andre lesjoner og disse er stabile eller i regresjon. Den totale tumormassen kan dermed være heterogen i forhold til utvikling av resistens. Det vil i flere tilfeller være mulig å behandle enkeltsvulstene med lokal behandling som strålebehandling, samtidig som man holder resten av sykdommen i sjakk med osimertinib.

Ved data cut 15. april 2016 hadde 77 av 279 pasienter som startet direkte på osimertinib progrediert (utprøvert). 67 pasienter hadde byttet til behandling med annen terapi enn osimertinib (av disse fikk 48 pasienter platinaholdig kjemoterapi) (21).

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

Det er benyttet en partitioned survival modell med de tre helsetilstandene PFS, PD og død. Denne beskrives ytterligere i kapittel 4.1.

I AstraZenecas basecase inngår effektdata fra osimertinib-armen av AURA3 studien alene. Effektdataene (inkludert OS) som benyttes skriver seg fra faktisk behandlingstid i AURA3 studien, og spiller dermed effekt i en setting hvor pasientene fikk behandling også etter progresjon. Utprøvert PFS er modellert i basecase fra firma, og behandlingstid er modellert etter denne parameteren og ikke faktisk behandlingstid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket velger å benytte faktisk behandlingsvarighet i sin analyse, ettersom utfallsmålet OS er knyttet til denne parameteren. Klinikere som Legemiddelverket har konferert mener det er relevant å bruke faktisk behandlingstid fra AURA3 som mål for behandlingsvarighet, ettersom det også i norsk klinisk praksis vil være relevant å benytte osimertinib frem til tap av klinisk nytte.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I henhold til de norske retningslinjene (3) for behandling av lungekreft anbefales det at aktuelle pasienter med plateepitel eller ikke-plateepitel EGFR-NSCLC og ECOG 0-2, som har progrediert på tidligere EGFR-TKI gis følgende behandling:

Tabell 8 Dosering vinorelbin/karboplatin dublett (3)

| Beh. dag | Stoff | Dose |
|-------------------|-------------|-------------------------|
| Dag 1 | karboplatin | AUC = 5 (Calvert) |
| Dag 1 + 8 | vinorelbin | 25 mg/m ² iv |
| Ny kur gis dag 22 | | |

Dublett med vinorelbin og karboplatin gis i 3-4 kurer à 21 dager iht. handlingsprogrammet, dette er bekreftet av klinikere som Legemiddelverket har konferert. Intravenøs vinorelbin kan erstattes med tabletter, anbefalt dosering av vinorelbin er da 60 mg/m² p.o (Navelbine tabletter). Særlig kan dette være hensiktsmessig dag 8 slik at pasienten slipper én reise. Det er ifølge klinikerne noe ulik praksis mellom sykehusene i forhold til administrering av vinorelbin, men det antas at det på dag 8 peroral vinorelbin til 50-80% av pasientene. Kombinert anslår klinikerne at ca. 40% av vinorelbinen som gis administreres peroralt.

Alternativt regime med pemtreksed/karboplatin dublett tilbys kun pasienter med ikke-plateepitelkarsinom:

Tabell 9 Dosering pemtreksed/karboplatin dublett (3)

| Beh. dag | Stoff | Dose |
|-------------------|-------------|--------------------------|
| Dag 1 | karboplatin | AUC = 5 (Calvert) |
| Dag 1 | pemtreksed | 500 mg/m ² iv |
| Ny kur gis dag 22 | | |

Motiverte pasienter med ikke-plateepitelkarsinom og en lavere ECOG (0-1) med respons og stabil sykdom, kan motta vedlikeholdsbehandling med pemtreksed alene etter platinum-dubletten.

I følge retningslinjene benyttes cisplatin heller enn karboplatin når behandlingen har kurativ intensjon. I platinumdublett doseres da cisplatin med 75 mg/m² hver 3. uke. Cisplatin kan være et alternativ til karboplatin også ved behandling av avansert NSCLC. Cisplatin gir en noe lengre overlevelse enn karboplatin, men ettersom OS-gevinsten er liten er det usikkert om den har klinisk relevans ved sykdom i stadium IV, og behandling med karboplatin (som er mindre toksisk) er derfor ansett som akseptabel.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I AURA3 studien er komparator pemetreksed 500 mg/m² kombinert med cisplatin 75 mg/m² eller karboplatin (AUC5). Pasienter som ikke hadde progresjon etter 4 sykluser med platinum-dublett, kunne også fortsette på pemetreksed monoterapi. Median antall sykluser med cisplatin eller karboplatin var 4,0 i AURA3, mens tilsvarende var 6,0 for pemetreksed (22).

Pemetreksed kombinert med cisplatin er ikke en vanlig kombinasjon for tilsvarende populasjon i norsk klinisk praksis, men Legemiddelverket vurderer at doseringen er iht. praksis dersom regimet likevel benyttes.

I følge norske retningslinjer tilbys vinorelbin til pasienter med både plateepitel og ikke-plateepitel histologi, og dersom pemetreksed benyttes er det kun til pasienter med ikke-plateepitelkarsinom. Videre gis karboplatin heller enn cisplatin som beskrevet over.

I AURA3 studien kunne pasientene med bekreftet progresjon i kjemoterapi-armen bytte over til behandling med osimertinib (21). Ved siste data cut for PFS 15. april 2016 hadde 83 av 136 pasienter som startet behandling med dublett-kjemoterapi progrediert (utprøvert) og 82 pasienter hadde krysset over til osimertinib-behandling. I tillegg hadde 11 pasienter skiftet til annen EFGR-TKI og 7 pasienter til ikke-platinabasert kjemoterapi (21).

AstraZeneca har vurdert cross-over justeringen av kjemoarmen i AURA3 opp mot OS resultater i kjemoarmen av IMPRESS studien. Pasientdata fra IMPRESS studien inngår ikke i basecase i modellen, men er benyttet som støtte ved vurderingen av cross-over justering. I IMPRESS studien ble det benyttet et tilsvarende kjemo-regime som i AURA3, men med den forskjellen at det bare var cisplatin som var tilgjengelige platinum-komponent.

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

I den innsendte modellen er den observerte effekten fra platinumdublett-armen fra AURA3 studien modellert, mens det er benyttet utgifter som fra det norske regimet. Vinorelbin + karboplatin (norsk regime) benyttes altså som proxy for effekten fra pemetreksed + karboplatin/cisplatin. Det er iht. Legemiddelverkets retningslinjer å benytte etablert praksis som komparator i analysen (28).

Det var mulig å benytte flere metoder for å justere for cross-over i kjemo-armen av AURA3, valg av metode diskuteres nærmere i kapittel 3.4.1.

Modellert komparator er karboplatin, gitt etter Calverts formel med et behandlingsmål (AUC) på 5 min *mg/ml karboplatin og 25 mg per m² vinorelbin. I modellen er det antatt en GFR på 150 ml/min, men formelen er angitt noe annerledes enn i SPC for karboplatin, slik at reell GFR er 125 ml/min.

Legemiddelverkets vurdering

Pemetreksed har kun NSCLC-indikasjoner ved ikke predominant plateepitelhistologi (29), noe tilnærmet alle (>995) pasientene i AURA3 hadde, og behandlingen er dermed relevant. Det finnes ingen studier som direkte sammenligninger cisplatin og pemetreksed med karboplatin og vinorelbin. En indirekte sammenligning fant at det ikke var noen signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom disse to behandlingsregimene, men at det var en svak tendens i retning av at pemetreksed og cisplatin ga bedre overlevelse (30).

I det norske handlingsprogrammet (3) er det vurdert at karboplatin gis heller enn cisplatin, ettersom det er usikkert om den noe bedre OS-effekten som er sett for cisplatin er klinisk relevant ved sykdom i stadium IV, samtidig som karboplatin er forbundet med mindre toksisitet enn cisplatin. Bruken av det mer toksiske legemiddelet cisplatin i AURA3-studien har her ikke ført til tidligere seponering av kjemoterapi enn hva man ser i tilsvarende norsk populasjon; pasientene i kjemo-armen av AURA3 fikk median 4,0 platinum sykluser (cisplatin eller karboplatin), mens pasienter i norsk klinisk praksis til sammenligning mottar 3-4 kurer med karboplatin. Legemiddelverket har etter en totalvurdering akseptert at karboplatin og vinorelbin er brukt som en proxy for studieregimet i modellen.

Som diskutert i kapittel 3.1, antar Legemiddelverket at pasienter av ulik etnisitet behandlet med kjemoterapi for EGFR-T790M sensitiv NSCLC vil ha sammenlignbar effekt på PFS og OS.

Effektestimatet for platinum-dubletten i kjemoterapi-armen av AURA3 er usikkert som følge av at ca. 70 % av pasientene byttet behandling til osimertinib etter progresjon. Dette diskuteres nærmere i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverket godtar at effektdata fra kjemo-armen AURA3 inngår i modellen, og aksepterer at karboplatin/vinorelbin settes som proxy for dubletten som inngikk i studien. Kostnader for behandling med karboplatin/vinorelbin benyttes i modellen og i budsjett.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

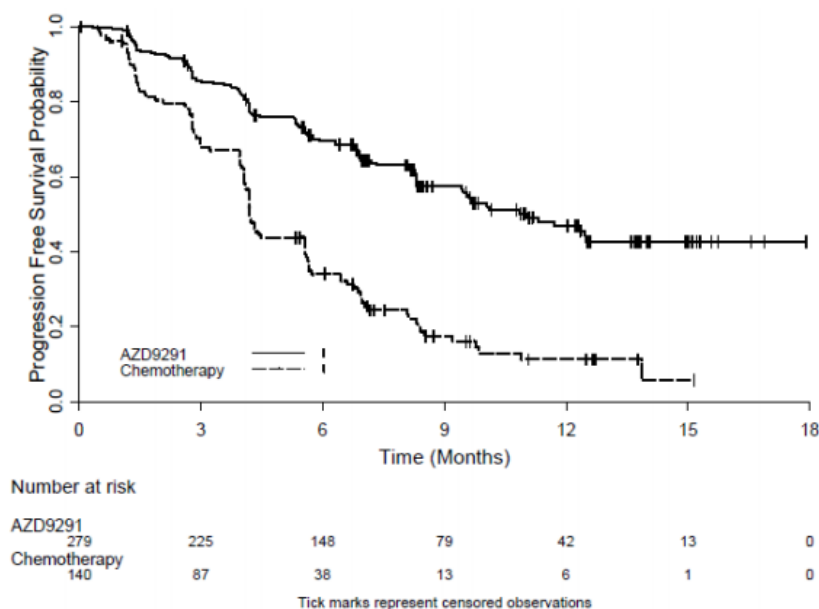
Det primære endepunktet i AURA3 var PFS (utprøvervurdert ved RECIST v 1.1), mens bl.a. OS, ORR og BICR-vurdert PFS var sekundære endepunkter. Pasientene ble ved toleranse primært behandlet frem til PFS, men de fleste (64%) av osimertinib-pasientene fortsatte på osimertinib etter progresjon så lenge de hadde klinisk nytte av dette. Pasientene i kjemoterapiarmen kunne bytte til osimertinib-behandling etter progresjon på kjemoterapi (behandlingsbytte, også kalt crossover) (21). Det inngår data fra to ulike data cutoff (dco) i analysen, for PFS er nyeste dco 15. april 2016 og for OS er nyeste dco 15.11.2017.

I AURA3 var det primære endepunktet PFS (utprøvervurdert) nådd ved DCO 15 april 2016. ORR var da 70,6 % (95 % KI 64,9 – 75,9 %) i osimertinib-armen og 31,4 % (95 % KI 23,9 – 39,8 %) i kjemoterapiarmen, odds ratio var 5,39 ($p < 0,001$). Resultater for både utprøvervurdert og BICR-vurdert PFS fra AURA3 vises i tabellen under.

Tabell 10 PFS og TTD resultater AURA3, datakutt 15. april 2016, FAS.

| | Utprøvervurdert PFS (md.) | Blindet sentral (BICR) vurdert PFS (md.) | Time to Treatment Discontinuation (md.) |
|---|---------------------------|--|---|
| Osimertinib median (konfidensintervall) | 10,1 (8,2-12,3) | 11,0 (9,4-NR) | 13,0 (11,1 – NA) |
| Platinabasert kjemoterapi median (konfidensintervall) | 4,4 (4,2 – 5,6) | 4,2 (4,1-5,6) | 3,7 (3,5 – 4,4) |
| HR (Konfidensintervall) | 0,30 (0,23-0,41) | 0,28 (0,20 – 0,38) | |
| P-verdi | <0,001 | <0,001 | |

I AURA3 var median tid til behandlingsslutt (TTD) 13,0 (11,1 – NA) md. i osimertinib-armen og 3,7 (3,5 – 4,4) md. i kjemoterapi-armen, dvs. at pasientene i osimertinib-armen median benyttet legemiddelet 2 md. lengre enn BICR vurdert PFS. Tilsvarende benyttet pasientene i kjemoterapi-armen behandling 0,5 md. kortere enn BICR vurdert PFS. Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS er vist under.



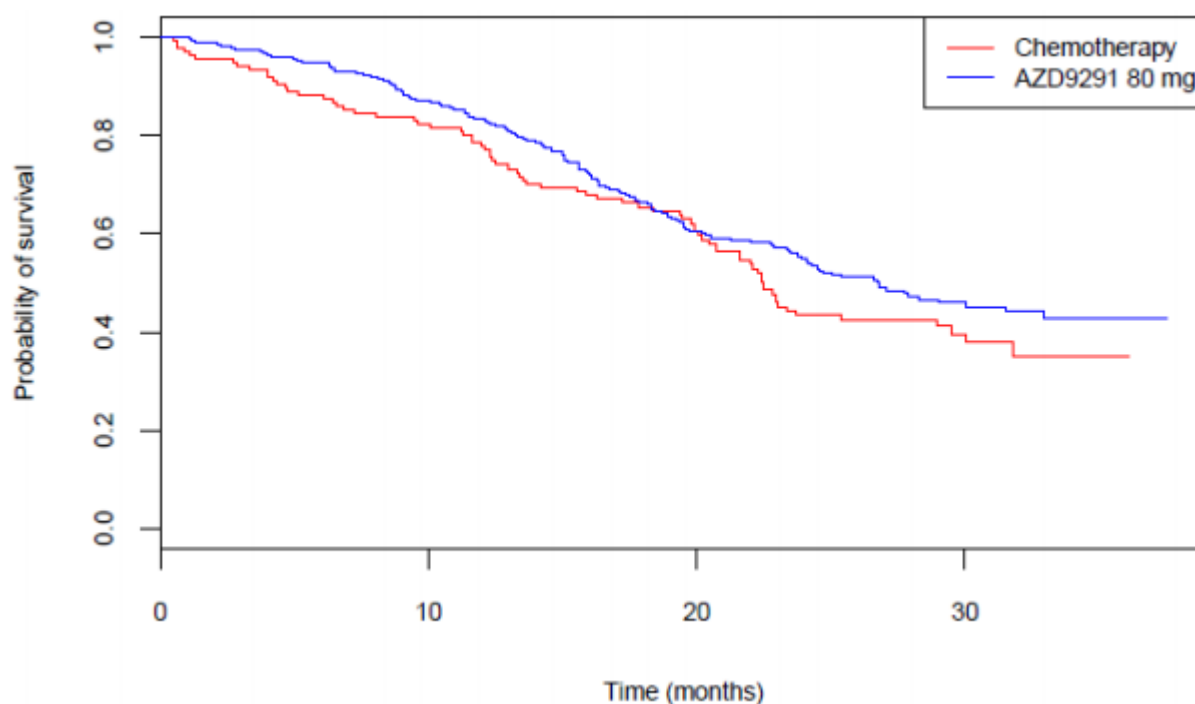
Figur 2 Kaplan-Meier kurver PFS, blindet sentral vurdering, datakutt 15. april 2016, FAS.

Subgruppeanalysen fra AURA3 viser at subpopulasjonen med asiatiske pasienter hadde et bedre effektestimert for osimertinib enn hva som ble observert i den ikke-asiatiske populasjonen i studien. Den nordiske TREM studien (jf. kapittel 2 og 3.1) er imidlertid inkludert i dokumentasjonspakken fra AstraZeneca som støtte for at ITT-resultatene fra AURA3 er representative for en norsk populasjon. I

TREM hadde 78 pasienter behandlet med osimertinib en median utprøvervurdert PFS på 10,7 md. (95% KI 8,7 – 12,8), noe som er i samsvar med median PFS fra AURA3, jf. Tabell 10. Legemiddelverket mener derfor, som tidligere beskrevet, at effektresultater fra AURA3 studien kan inngå i den helseøkonomiske analysen, og at disse vil være representative for norsk klinisk praksis.

Etter en protokollendring 22. desember 2014 kunne pasientene i kjemoterapiarmen bytte til osimertinib-behandling etter BICR bekreftet progresjon på kjemoterapi. AURA3 studien var åpen for inklusjon mellom august 2014 og september 2015, og med en median BICR-vurdert PFS på 4,2 md. i kjemoterapiarmen hadde dermed de fleste pasientene mulighet til å starte behandling med osimertinib umiddelbart etter progresjon etter kjemoterapi.

For totaloverlevelse var median OS nådd i begge behandlingsarmene ved datakutt 15. november 2017. I ITT populasjonen var median OS hhv. 26,8 måneder i osimertinib-armen og 22,5 måneder i kjemoterapiarmen. HR i ITT analysen var 0,81 (95 % KI 0,61-1,08) og var ikke statistisk signifikant ($p=0,153$). En betydelig andel pasienter i kjemoterapi-armen (97/140=69,3 %) hadde imidlertid fått behandlingsbytte til osimertinib etter RECIST progresjon, og OS resultatene kan være konfundert i favør kjemoterapiarmen på grunn av dette. KM kurver for OS er vist under.



Figur 3 OS resultater AURA3, datakutt 15. november 2017, ITT.

Fordi en høy andel pasienter i kjemoterapiarmen byttet over til osimertinib ved progresjon, ble OS justert for dette. AstraZeneca mener RPSFTM (rank-preserving structural failure time model) var den statistiske

metoden som var best egnet til korreksjon for behandlingsbytte. To ulike tilnærminger med denne metoden ble brukt og de to metodene beskrives slik i dokumentasjonen fra AstraZeneca:

- 1) Metode A «treatment group» tilnærming som betyr at det antas ingen videre behandlingsbytter etter bytte til osimertinib
- 2) Metode B «on treatment» tilnærming som betyr justering for den faktiske tiden brukt på osimertinib etter behandlingsbyttet

Legemiddelverket mener at AstraZenecas beskrivelse av metode A ikke er helt presis, metoden beskrives derfor nærmere under Legemiddelverkets vurdering. Ved begge metoder ble HR estimert ved både Cox regresjon og stratifisert log-rank test. Tabellen under viser de ulike resultatene for ujustert og justert OS. I Cox regresjonen er behandling inkludert som variabel. Cox modellen har antagelse om at proporsjonal hasard (PH) er oppfylt, mens log-rank testen ikke har denne antagelsen. PH antagelsen kunne ikke forkastes, og derfor ble Cox regresjon valgt i AstraZeneca sin hovedanalyse.

Tabell 11 Hasard ratioer AURA3 data basert på ITT og justert for behandlingsbytte

| Analysis | Description | HR | | |
|-----------|--|----------------|--------------|--------------|
| | | Point estimate | Lower 95% CL | Upper 95% CL |
| ITT | Unadjusted - Intention to treat analysis | 0.81 | 0.61 | 1.08 |
| Method A1 | RPSFTM treatment group analysis – Cox | 0.55 | 0.24 | 1.25 |
| Method A2 | RPSFTM treatment group analysis – Log-rank | 0.51 | 0.20 | 1.28 |
| Method B1 | RPSFTM on treatment analysis – Cox | 0.64 | 0.35 | 1.18 |
| Method B2 | RPSFTM on treatment analysis – Log-rank | 0.62 | 0.32 | 1.19 |

Innsendt modell

I modellens hovedanalyse brukes data fra AURA3 studien. I modellen ble PFS kurver anvendt for å estimere andelen pasienter i fasen før progresjon over tid og OS kurvene tilsvarende for andelen pasienter som var døde. Differansen mellom kurvene estimerer andelen pasienter i postprogresjon. Fordi ikke alle pasientene fra studien hadde oppnådd hendelse var det nødvendig å parametrisere og deretter framskrive kurvene i tid. Vanlige parametriske funksjoner for forløpsdata (eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma) ble testet for tilpasning til KM data fra AURA3. Antagelse om proporsjonal hasard (PH) ble testet ved hjelp av log-kumulativ hasards plott og statistisk tilpasning vurdert ved AIC og BIC.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

AstraZeneca anvender utprøvervurdert PFS på bakgrunn av at de mener dette er mest relevant for en klinisk setting. Antagelsen om PH ble vurdert som oppfylt da logkumulativ hasardsplott for osimertinib og kjemoterapi var tilnærmet parallelle. KM data for utprøvervurdert PFS ble derfor parametrisert i en felles modell med behandling som kovariat. Individuell parametrisering ble gjort som sensitivitetsanalyse. AstraZeneca presenterer estimerer for median, gjennomsnitt, andel i live ved ulike tidspunkter, samt AIC og BIC for alle de testede funksjonene i leservennlige og oversiktlige tabeller. Blant de testede funksjonene gav Weibull best statistisk tilpasning vurdert ut fra AIC og BIC og samtidig en rimelig langtidsprediksjon, og denne ble derfor valgt i AstraZenecas hovedanalyse. Øvrige funksjoner kunne velges som sensitivitetsanalyser.

Totaloverlevelse (OS)

I følge AstraZeneca var antagelsen om PH vanskelig å teste på grunn av behandlingsbytte, men PH ble likevel antatt fordi det ikke var grunn til å forkaste den, og de ulike HR-resultatene man fikk etter justering for behandlingsbytte (Cox regresjon) ble benyttet. Ulikt fra PFS, presenteres kun AIC og BIC (og ikke antagelse om PH) for de ulike funksjonene for OS. Loglogistisk funksjon gav den beste statistiske tilpasningen til KM data fra osimertinib-armen for OS fra AURA3, med Weibull som nest best tilpasset. AstraZeneca valgte opprinnelig Weibull i sin hovedanalyse, begrunnet med at de mener den gav en rimeligere langtidsprediksjon og var mer konservativ enn loglogistisk funksjonen. OS kurven for kjemoterapiarmen ble estimert ved hjelp av proporsjonal hasardtilnærming med HR fra analysene justert for behandlingsbytte. AstraZeneca hadde valgt metode A «treatment group» RPSFTM og HR estimert ved Cox regresjon. Ved valg av RPSFTM antar de også at effekten av osimertinib er lik hos pasienter som har progrediert en og to ganger på foregående behandling. Som støtte for denne antagelsen henvises det til Mitsudomi et al. 2017 hvor det hevdes at effekten av osimertinib er liknende i 2. og 3 linje.

Behandlingsvarighet (TTD)

AstraZeneca har valgt PFS fra AURA3 som mål for behandlingsvarighet (TTD) i modellen. AstraZeneca mener at TTD fra AURA3 vil være en overestimering av behandlingsvarighet i klinisk praksis, og peker bl.a. på at PFS og TTD var like lange (9,7 md.) i EU kohorten av ASTRIS studien (N=759). ASTRIS er en åpen, enkeltarmet fase III studie hvor pasienter med T790M mutasjon ble behandlet med osimertinib frem til tap av klinisk nytte i en real-world setting.

Dersom en annen behandlingsvarighet enn PFS velges, anbefaler AstraZeneca at det velges maks 2 måneders post-progresjonsbehandling, basert på estimerer gjort av klinikere som selskapet tidligere har konferert. Det ble gjort scenarioanalyser hvor til sammen tre andre estimerer enn PFS inngikk som mål på TTD, disse beskrives nærmere i Legemiddelverkets vurdering nedenfor.

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsvarighet (TTD)

I AURA3 kunne pasientene fortsette behandling utover progresjon så lenge det ble sett klinisk nytte av behandlingen. Effektestimatene som benyttes i modellen og da spesielt OS er dermed et resultat av lengre behandling enn det AstraZeneca har valgt i sin hovedanalyse. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at det også vil være slik i norsk klinisk praksis, og at pasienter fortsatt vil ha nytte av behandling etter progresjon ifølge RECIST 1.1-kriteriene. TTD fra AURA3 vil dermed være mest representativt for behandlingsvarighet i den helseøkonomiske modellen. Ved data cut 15. april 2016 var imidlertid ikke øvre grense i konfidensintervallet for TTD nådd. Median TTD var 13,0 md. (11,1 – NA).

For TTD er det utover PFS (AstraZenecas basecase) mulig å velge 3 ulike modelleringer:

- TTD (distribution)
- TTD (linear)
- PFS + Osi PP treatment

TTD (distribution) benytter TTD KM data fra AURA3 med standard parametrisk distribusjon, slik som er gjort for PFS og OS.

TTD (linear) ekstrapolerer også KM data, men forutsetter at alle pasientene stopper behandlingen etter 27 md., denne grensen ble opprinnelig satt i en modell hvor resultater fra AURA1ext/2 poolede data inngikk.

Dersom PFS ikke velges som mål for TTD, anbefaler AstraZeneca at «PFS + Osi PP treatment» benyttes. Dette er et tilvalg i modellen som har kommet basert på at median behandlingstid etter progresjon i AURA2 og AURA3 på et tidspunkt var median 4 måneder hos de pasientene som var i live etter progresjon og mottok behandling i mer enn 7 dager etter progresjon, noe som ikke har blitt oppfattet som realistisk i enkelte land som har metodevurdert denne indikasjonen tidligere. Imidlertid bruker Legemiddelverket BICR-vurdert PFS fra det nyeste data kuttet i sin hovedanalyse, median behandlingstid er da ca. 2 måneder lengre enn PFS i ITT populasjonen. «PFS + Osi PP treatment» skal ifølge AstraZeneca komme frem til et TTD estimat som er ca. 2 måneder lengre enn PFS. Legemiddelverket er imidlertid usikker på merverdien av å velge dette alternativet fremfor TTD (distribution).

EU kohorten av ASTRIS studien inkluderte sykere pasienter enn AURA3 studien gjorde, bla. hadde 44% av pasientene mottatt minst en linje kjemoterapi, og 15% av pasientene hadde mottatt minst tre linjer kjemoterapi. Median OS var også dårligere enn i AURA3 (23,3 md. vs. 26,8 md.). Legemiddelverket velger derfor å vektlegge AURA3 ved beregning av TTD.

Som tidligere beskrevet mener klinikerne som Legemiddelverket har konferert at det er relevant bruke faktisk behandlingstid fra AURA3 som mål for behandlingsvarighet i metodevurderingen, ettersom denne anses som representativ for norsk klinisk praksis. I modellen tilsvarer dette TTD (distribution).

Legemiddelverket benytter TTD med standard parametrisk distribusjon for behandlingsvarighet.

Andre valg for behandlingsvarighet belyses i sensitivitetsanalyse i kapittel 4.2.3.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Median utprøvervurdert PFS for osimertinib fra den nordiske TREM studien (hvor pasientene også ble behandlet så lenge de hadde klinisk nytte) var 10,7 md. (95% KI 8,7 – 12,8), dette er sammenlignbart med median PFS fra AURA3 studien med hhv. 10,1 md. (utprøvervurdert) og 11,0 md. (BICR). Legemiddelverket mener at dette viser at osimertinib-resultatene fra AURA3 er plausible og overførbare til en norsk populasjon, selv om det var en overvekt av asiatiske pasienter i AURA3 studien.

I AURA3 var PFS statistisk signifikant til fordel for osimertinib. Fordi den kliniske studien AURA3 var åpen, kan utprøvervurdert PFS være utsatt for bias. Legemiddelverket vil derfor bruke PFS resultatene fra BICR (blindet sentral vurdering) i den helseøkonomiske modellen. AstraZeneca argumenterte for at utprøvervurdert PFS ligger tettere opp mot klinisk praksis enn BICR, ettersom klinikerne sjelden vil sende bilder til ekstern vurdering. Punktestimatet for utprøvervurdert PFS fra TREM studien som reflekterer norsk praksis, ligger hhv. 0,3 md. under BICR vurdert PFS og 0,6 md. høyere enn utprøvervurdert PFS fra AURA3, og Legemiddelverket vurderer derfor at BICR-vurdert PFS fra AURA3 er godt knyttet opp mot klinisk praksis. AstraZenecas modell inkluderte i utgangspunktet bare utprøvervurdert PFS, men modell basert på BICR ble levert på forespørsel fra Legemiddelverket. Modellen predikerer median BICR-vurdert PFS for osimertinib til 10,62 måneder og 4,62 måneder for kjemoterapiarmen med Weibullfunksjon. Dette er en liten underprediksjon av osimertinib og en overprediksjon av kjemoterapiarmen sammenliknet med KM data fra AURA3 vurdert av BICR. De andre parametriske funksjonene gir liknende resultater og endring av funksjon har lite utslag på resultatet av modellen.

Valg av Weibull som parametrisk funksjon til framskrivning av BICR PFS vurderes som rimelig, og Legemiddelverket beholder dette valget fra AstraZenecas analyse.

Totaloverlevelse (OS)

En numerisk OS gevinst til fordel for osimertinib ble vist i AURA3 (HR 0,81; 95 % KI 0,61- 1,08). I AURA3 studien ble pasientene i kjemoterapi-armen tilbudt å bytte til osimertinib ved progresjon. Et slikt behandlingsbytte ved progresjon er av etiske grunner, relativt vanlig i kreftstudier. Imidlertid vil et slikt bytte kunne introdusere bias. Det vanligste er at komparator-armen overestimeres, og det kan være vanskelig å vise statistisk signifikans i favør av den nye intervensjonen. Selv med behandlingsbytte var median OS lengre i osimertinib-armen sammenliknet med kjemoterapiarmen (hhv. 26,8 måneder vs. 22,5 måneder ujustert).

OS er et svært viktig endepunkt i kreftstudier. I helseøkonomiske analyser har selv mindre endringer i estimatet for OS som regel svært stor betydning for resultatet og dermed beslutning. I denne metodevurderingen er OS beheftet med stor usikkerhet på grunn av behandlingsbytte i AURA3 studien. Legemiddelverket har derfor vurdert denne usikkerheten grundig, og dette belyses i detalj og er ganske teknisk beskrevet i det påfølgende. Legemiddelverket mener denne grundige redegjørelsen er nødvendig

for å fatte en så rett beslutning som mulig. Legemiddelverket har bedt om utfyllende dokumentasjon i flere henvendelser til AstraZeneca.

Det finnes flere ulike metoder for å korrigere for behandlingsbytte. Metodene har ulike styrker, svakheter og antagelser og tar kun for seg situasjoner der pasienter i kontrollarmen bytter til intervensjonsarmen. Andre bytter, for eksempel når pasienter i begge armene mottar påfølgende behandling eller når intervensjonsarmens pasienter går over til standardbehandling, kontrolleres det ikke for. Slike endringer i behandlingen representerer i større grad klinisk praksis og vil i utgangspunktet ikke tilføre bias, men bli fanget opp i den økonomiske analysen. For nærmere beskrivelse av ulike metoder henvises til Latimer og Abrams 2014 (31). AstraZeneca valgte å justere for behandlingsbytte ved å bruke RPSFTM. Opprinnelig dokumentasjon inneholdt lite informasjon om rasjonale for dette valget, men utfyllende dokumentasjon ble levert på forespørsel.

Andelen pasienter som bytter behandling er også viktig å vurdere ved valg av korreksjonsmetode. I AURA3 var det en høy andel pasienter i kjemoterapiarmen som byttet til osimertinib ved progresjon (69,3 %). Flere metoder vil være utsatt for bias ved så høye andeler av pasienter som bytter. Med tanke på dette kan RPSFTM ansees som en rimelig metode å bruke i dette tilfellet.

RPSFTM har to viktige antagelser. Antagelsen om «common treatment effect» er avgjørende for om korreksjon for behandlingsbytte med RPSFTM ved progresjon er valid, dvs. at effekten av osimertinib hos pasientene i kjemoterapiarmen som bytter er den samme som effekten av osimertinib hos pasientene som opprinnelig var randomisert til osimertinib. Osimertinib virker så lenge det ikke har oppstått nye resistensmekanismer som omgår effekten av legemiddelet har ved EGFR-T790M mutasjon. Ettersom kjemoterapi ikke virker målrettet mot EGFR-T790M, er det rimelig å anta at behandling med kjemoterapi ikke vil føre til utvikling av nye resistensmekanismer som gjør at osimertinib ikke vil være effektivt. Imidlertid vil pasienter som først har progrediert på første- eller andregenerasjons EGFR-TKI'er, og deretter også progrediert på kjemoterapi kanskje ha en større tumormasse og/eller være sykere enn pasienter som kun har blitt behandlet i en linje, og dette kan påvirke den relative størrelsen på effekten av osimertinib.

Forståelse av virkningsmekanisme og kliniske ekspertuttalelser om effekten ved ulike sykdomsstadier er avgjørende for å vurdere validiteten til RPSFTM. Hvis det er sannsynlig at effekten hos de som bytter er omtrent den samme som hos de pasientene som opprinnelig var inkludert i osimertinib-armen så er analysen sannsynligvis valid. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er sannsynlig at effekten av osimertinib er den samme hos pasienter som har fått to tidligere behandlinger (EGFR TKI og platinabasert kjemoterapi) som hos de som kun har fått en tidligere behandling (EGFR TKI). Antagelsen om «common treatment effect» ved RPSFTM vurderes oppfylt. Legemiddelverket ba om utfyllende dokumentasjon fra AstraZeneca om denne antagelsen. Framlagte KM kurver for OS fra AURA1ext/2 delt per andrelinje- og tredjelinje viste sammenfallende OS kurver som bekrefter at antagelsen trolig er oppfylt.

AstraZeneca viser også til KM kurver for OS fra en populasjonsjustert indirekte sammenlikning basert på AURA1ext/2 og kjemoterapiarmen fra IMPRESS. Legemiddelverket har tidligere hatt store innvendinger

mot denne analysens validitet (1, 2). Det ble her generert en propensity score (PS) analyse som ble trimmet, slik at observasjoner med PS utenfor det området hvor begge behandlinger overlappet hverandre, ble ekskludert. Produsenten beskriver dette som et mer eller mindre metodologisk valg fordi «vanlig» individuell matching av pasienter med like PS mellom de to behandlingsarmene ville gitt et uakseptabelt lavt antall pasienter i osimertinib armen. Metoden for trimming av data er beskrevet i litteraturen som en metode for å kontrollere for umålte konfunderende faktorer. En simuleringsstudie, som bruker denne metoden konkluderer med at asymmetrisk trimming bør brukes med forsiktighet, og fortrinnsvis som en sensitivitetsanalyse, siden det ikke kan utelukkes at asymmetrien skyldes reelle forskjeller i behandlingseffekt (32). Trimmingen av PS gjorde at resultatene ble vanskelige å tolke og validiteten vanskelig å vurdere. AstraZeneca har oppdatert den indirekte sammenligningen med modne OS data (61%) for AURAext/2 pooled datasettet, men metoden er tilsynelatende ikke endret. Legemiddelverket har derfor fremdeles store innvendinger mot denne analysens validitet og legger derfor mindre vekt på denne.

Legemiddelverket ba om PFS kurver for pasienter som opprinnelig var randomisert til osimertinib sammenliknet med PFS for pasienter som byttet for å sammenlikne effekten, men dette ble ikke levert ettersom AstraZeneca mente det ikke var hensiktsmessig.

Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at «common treatment effect» antagelsen er oppfylt for osimertinib.

I henhold til litteraturen er en annen viktig antagelse ved bruk av RPSFTM om behandlingseffekten kan antas å vedvare til en viss grad etter avsluttet behandling (31). Hvilken metode som anvendes må vurderes opp mot den helseøkonomiske settingen, kliniske ekspertuttalelser, biologisk plausibilitet og de aktuelle dataene. Det er riktig å vise begge for å kunne vurdere sensitiviteten til overlevelsesestimaterne og resultatene i den helseøkonomiske modellen. Klinisk ekspertuttalelse om i hvilken grad om noen behandlingsfordelen vil avta, fortsette eller bli reversert etter behandlingsslutt vil være avgjørende dersom man skal velge mellom de to tilnærmingene «treatment group» (A) og «on treatment» (B). Hvis det er trolig at behandlingseffekten vedvarer utover behandlingsperioden vil «treatment group» anvendelse av RPSFTM være mest riktig, dvs. metode A i AstraZeneca analyse. En slik analyse antar at pasientene i intervensjonsarmen er «på» behandling og har effekt helt til død og at pasienter i kontrollarmen som bytter har effekt fra det tidspunktet de bytter og til de dør. Hvis det derimot er sannsynlig at behandlingseffekten av det aktuelle legemiddelet (her osimertinib) stopper når behandlingen avsluttes, mener Legemiddelverket at en såkalt «on treatment» RPSFTM vil være mest riktig, dvs. metode B i AstraZenecas analyse. Denne metoden (B) antar imidlertid ifølge AstraZeneca at pasientene ikke vil få noen ny behandling i det hele tatt etter at osimertinib avsluttes, noe AstraZeneca mener ikke er plausibelt og AstraZeneca mener at metode A dermed trolig speiler klinisk praksis best.

Pasientene som byttet behandling i justeringen har mottatt behandling med to ulike klasser EGFR-TKI (hvorav osimertinib utgjør den ene klassen) i tillegg til at alle pasientene har mottatt platinum-dublett i komparatorarmen. Dette vil si at osimertinib-pasientene i klinisk praksis mottar en ekstra behandlingslinje dersom dette legemiddelet finansieres.

AstraZeneca mener at metode B i praksis ignorer effekten av etterfølgende behandling osimertinib-armen og at dette fører til at verdien av å innføre en ekstra behandlingslinje ikke blir ivaretatt. Legemiddelverket tilbakeviser dette, valg av metode A eller B påvirker ikke framskrivingen av osimertinib, det er bare framskrivingen i komparator-arm som endres som en følge av at HR endres og at effekten av osimertinib samtidig ligger «fast». Legemiddelverket har validert estimatet for median OS i osimertinib-armen av AURA3 opp mot framskriving i modellen, og denne framskrivingen gir en overprediksjon på 1 md. med både metode A og B.

Per i dag er det bare kjemoterapi som er indisert som behandlingalternativ etter platinum-dublett. Handlingsprogrammet angir at effekten av konvensjonell cytostatikabehandling etter progresjon på platinum-dublett generelt er relativt begrenset, og bør forbeholdes pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) som responderte på førstelinje kjemoterapi. Pasienter som progredierte under pågående førstelinjes kjemoterapi har videre svært lav sannsynlighet for effekt av andrelinjes kjemoterapi (3). Ihht. norske retningslinjer vil videre behandling med kjemoterapi dermed ikke være aktuelt for mange av pasientene i kjemoterapiarmen (3), noe som gjør at analysemetode (A) kanskje ikke har så stor klinisk relevans i dette tilfellet, dersom man antar at de fleste pasientene ikke vil motta videre sekvenser med behandling etter førstelinjes kjemoterapi.

Effekten av osimertinib avtar etter hvert som resistensmekanismer for EGFR-T790M oppstår og/eller når legemiddelet seponeres. Den vanligste resistensmekanismen for osimertinib er en C797S punktmutasjon som reduserer legemiddelets evne til å binde seg til EGFR, men det er også mange andre kjente resistensmekanismer (33). En stor del av pasientene behandlet med osimertinib i AURA3 hadde klinisk nytte av fortsatt behandling en periode etter radiologisk progresjon, men også denne kliniske effekten avtok med tiden og pasientene seponerte legemiddelet ved tap av klinisk nytte.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener det er sannsynlig at effekten av osimertinib forsvinner når den EGFR-hemmende mekanismen opphører. Selv om preparatet binder seg irreversibelt til reseptoren, så er omsetningen av EGFR-proteinet så rask at effekten er borte når medikamentet er ute av kroppen ($t_{1/2} = 44$ timer). Med immunterapi er det annerledes, der skjer en endring i immunsystemet som vedvarer etter at behandlingen opphører. AstraZeneca valgte metoden «treatment group» RPSFTM og antar dermed at effekten av osimertinib vedvarer etter at behandlingen er avsluttet og helt til pasientene dør.

Basert på vurderingene over mener Legemiddelverket at det ikke er plausibelt å anta behandlingseffekt etter seponering, og at dermed vil «on treatment» (metode B) være mer plausibel. Denne gir HR 0,64 med 95 % KI 0,35-1,18.

Det er imidlertid et annet viktig moment som må vurderes ved valg av «on treatment» (B). Denne analysen antar full behandlingsslengde sammenliknet med ingen behandling, og den antar at pasienten enten er på eller av behandling. Hvis komparator er placebo kan dette være plausibelt. Hvis komparator er aktiv (her platinabasert kjemoterapi) og hvis post-studie behandlinger trolig er ikke-aktive, kan det hevdes at «on treatment» tilnærmingen ikke er plausibel og at en «treatment group» tilnærming (metode A) vil være mest rimelig. AstraZeneca hevder at dette er tilfellet for AURA3 og begrunner slik sitt valg av

«treatment group» (metode A) for å estimere en sannsynlig effekt for hele behandlingssekvensen hvor osimertinib inngår. Denne metoden gir dermed et estimat for hele sekvensen og ikke bare for osimertinib. Det betyr også at antagelsen om «common treatment effect» gjelder hele sekvensen og ikke bare for osimertinib. Legemiddelverket er enig i flere av disse momentene, men siden data for en slik sekvens ikke finnes nå er estimatet usikkert. Denne metoden gir HR 0,55 med 95 % KI 0,24-1,24.

Ingen av korreksjonsmetodene gav statistisk signifikante estimater for OS. Dette skyldes at randomiseringsbaserte metoder slik som RPSFTM designmessig beholder signifikansnivået til ITT analysen og konfidensintervallene for det justerte estimatet blir vanligvis ganske vide (31).

AstraZeneca mente det var vanskelig å teste antagelsen om PH på grunn av behandlingsbytte, men legger til grunn at den er oppfylt. Ved bruk av RPSFTM må dataene resensureres, og et nytt såkalt counterfactual datasett produseres. Antagelsen om PH kunne vært testet på dette datasettet.

For ytterligere å vurdere validiteten til RPSFTM og metode A vs. B, etterspurte Legemiddelverket detaljer rundt G-estimering, kurver og HR for counterfactual overlevelse, akselerasjons faktorer og de justerte KM kurvene etter korreksjon med testing av proporsjonal hasard. Gjennom prosessen kalt G-estimering finnes en behandlingseffekt som gir et estimat for ubehandlede som skal være tilnærmet likt i begge studiearmene. HR bør her være så nære 1,00 som mulig. Kurvene for hhv metode A og B var ganske like, og HR tilnærmet like (hhv 0.989 (95% CI: 0.744 - 1.316) for metode A og 0.986 (95% CI: 0.725 - 1.342) for metode B).

Legemiddelverket mener metode B («on treatment») er plausibel begrunnet med at effekten av osimertinib ikke vedvarer etter seponering, men at metode A («treatment group») også kan være plausibel fordi komparator er aktiv og behandlingen i praksis vil bestå av en sekvens.

For parametrisering og framskrivning av osimertinib-armen valgte AstraZeneca initialt Weibullfunksjon. Denne estimerer median OS til 27,7 måneder for osimertinib, noe som virker rimelig ettersom median OS på 26,8 måneder var observert i osimertinib-armen. Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker som mener det er plausibelt at effekten av osimertinib vil være ca lik den tiden pasienten står på behandling, dvs 10-11 mnd basert på data fra AURA3.

Legemiddelverket mener at Weibullfunksjon er et klinisk plausibelt valg for framskrivning av osimertinib og kjemoterapi fra AURA3.

Med metode A «treatment group» RPSFTM blir Cox estimert HR 0,55, og når denne legges på i Legemiddelverkets analyse, predikerer Weibullfunksjonen median OS for kjemoterapiarmen til 18,46 måneder. Med Astra Zenecas valg av korreksjonsmetode overestimerer alle funksjonene median OS for osimertinib, mens median OS for kjemoterapi er som forventet lavere enn opprinnelige ukorrigerede KM data fra AURA3. Weibull og loglogistisk funksjon gir numerisk den minste overpredikeringen av median og er godt tilpasset KM data for osimertinib, men gir svært ulik langtidsoverlevelse, hhv. 0,2 % og 6,3 % etter 10 år. Siden PH antas oppfylt, er det også Weibullfunksjon som anvendes for kjemoterapiarmen. Median

postprogresjon overlevelse i favør osimertinib er med metode A er 4,2 måneder. Ved valg av metode B som beskrevet over for korreksjon for behandlingsbytte (HR 0,64) estimeres median OS til 20,54 måneder for kjemoterapiarmen og en postprogresjon overlevelse i favør osimertinib på 1,4 måneder. AstraZeneca viste til dokumentasjon for real-world data for NSCLC-pasienter behandlet med EGFR-terapi og kjemoterapi i Sverige og Canada; en presentasjon og et abstract presentert på International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World Conference i september 2018 (34, 35). Basert på disse registrene kan det synes at metode A i større grad overlapperdataene. Registerdataene viser også noe endring over tid, og de to metodene (A vs B) nærmer seg også hverandre med tiden. Begge kurvene (metode A og B) for kjemoterapiarmen krysser med tiden kurvene fra de kanadiske og svenske real world dataene. Som regel vil studiedata vise bedre effekt enn registerdata pga. forhold ved studiene.

Legemiddelverket mener at metode B trolig overestimerer kjemoterapiarmen slik at postprogresjon overlevelse i favør osimertinib blir for lav, men at metode A trolig underestimerer kjemoterapiarmen slik at postprogresjon overlevelse i favør osimertinib blir for høy.

Valg av statistiske metoder må være biologisk plausibel. Statistiske metoder for korreksjon for behandlingsbytte er kompliserte og med mange antagelser. Basert på den detaljerte gjennomgangen over mener Legemiddelverket at det er forhold som støtter både metode B (avtagende effekt av osimertinib ved seponering) og metode A (både aktiv komparator og osimertinib inngår i fremtidig behandlingssekvens). I dette tilfellet er den numeriske forskjellen i HR fra disse to metodene stor og har meget stor innvirkning på resultatet fra den helseøkonomiske modellen. Årsakene til dette kan ligge i de individuelle pasientdataene fra AURA3 dataene, de statistiske analysene og kanskje modelltekniske forhold. Legemiddelverket har ikke tilgang på pasientdata og kan derfor ikke gå nærmere inn på dette.

Legemiddelverket mener det er plausibelt at forskjellen i predikert langtidsoverlevelse mellom osimertinib og kjemoterapiarmen fra AURA3 ligger et sted mellom det metode A (median OS 9,0 md.) og metode B (median OS 7,2 md.) estimerer, og bruker derfor begge metoder i framskrivningen. ITT analysen (analyse uten korreksjon for behandlingsbytte) vises som scenarioanalyse.

Legemiddelverket endrer

- *Behandlingsvarighet fra PFS til TTD (distribution)*
- *PFS fra utprøvervurdert til blindet sentral komitévurdert*
- *Endrer OS korreksjon for behandlingsbytte til ett scenario med metode A og ett scenario med metode B*

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I AURA3 seponerte 7% av pasientene i osimertinib-armen og 10% i kjemoterapi-armen behandlingen permanent pga. bivirkninger. Færre pasienter i osimertinib-armen (23%) opplevde også \geq grad 3 bivirkninger sammenlignet med kjemo-armen (47%). 4 av 279 pasienter i osimertinib-armen opplevde fatale bivirkninger kontra 1 av 136 pasienter i kjemoterapi-armen (22).

Fra AURA3 (Tabell 12) hadde pasienter i osimertinib-armen høyere forekomst av diare (41 % versus 11 %) sammenlignet med kjemoterapi-armen. Kvalme var mer uttalt hos kjemoterapi-armen (49 % versus 16 %). Hematologiske bivirkninger (anemi, trombocytopeni, neutropeni og leukopeni) var jevnt over lavere i osimertinib-armen, mens utslett, tørr hud og neglerotbetennelse (paronyki) var høyere i osimertinib-armen.

Tabell 12 Bivirkninger opplevd av minst 10% av pasientene i en av armene fra AURA3 (22).

| Table 3. Adverse Events.* | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| Adverse Event | Osimertinib (N=279) | | Platinum–Pemetrexed (N=136) | |
| | Any Grade | Grade ≥3 | Any Grade | Grade ≥3 |
| | <i>number (percent)</i> | | | |
| Diarrhea | 113 (41) | 3 (1) | 15 (11) | 2 (1) |
| Rash† | 94 (34) | 2 (1) | 8 (6) | 0 |
| Dry skin† | 65 (23) | 0 | 6 (4) | 0 |
| Paronychia† | 61 (22) | 0 | 2 (1) | 0 |
| Decreased appetite | 50 (18) | 3 (1) | 49 (36) | 4 (3) |
| Cough | 46 (16) | 0 | 19 (14) | 0 |
| Nausea | 45 (16) | 2 (1) | 67 (49) | 5 (4) |
| Fatigue | 44 (16) | 3 (1) | 38 (28) | 1 (1) |
| Stomatitis | 41 (15) | 0 | 21 (15) | 2 (1) |
| Constipation | 39 (14) | 0 | 47 (35) | 0 |
| Pruritus | 35 (13) | 0 | 6 (4) | 0 |
| Vomiting | 31 (11) | 1 (<1) | 27 (20) | 3 (2) |
| Back pain | 29 (10) | 1 (<1) | 12 (9) | 1 (1) |
| Thrombocytopenia† | 28 (10) | 1 (<1) | 27 (20) | 10 (7) |
| Nasopharyngitis | 28 (10) | 0 | 7 (5) | 0 |
| Headache | 28 (10) | 0 | 15 (11) | 0 |
| Dyspnea | 24 (9) | 3 (1) | 18 (13) | 0 |
| Neutropenia† | 22 (8) | 4 (1) | 31 (23) | 16 (12) |
| Leukopenia† | 22 (8) | 0 | 20 (15) | 5 (4) |
| Anemia† | 21 (8) | 2 (1) | 41 (30) | 16 (12) |
| Asthenia | 20 (7) | 3 (1) | 20 (15) | 6 (4) |
| Pyrexia | 18 (6) | 0 | 14 (10) | 0 |
| Alanine aminotransferase elevation | 18 (6) | 3 (1) | 15 (11) | 1 (1) |
| Aspartate aminotransferase elevation | 14 (5) | 3 (1) | 15 (11) | 1 (1) |
| Malaise | 11 (4) | 0 | 14 (10) | 0 |

* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in any group. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of a trial drug (safety analysis set). Included are adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days after the discontinuation of the trial drug or the day before the first administration of crossover treatment. Some patients had more than one adverse event.

† This category represents a grouped term for the event. If a patient had multiple preferred-term level events within a specific grouped term adverse event, then the maximum grade (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events) across those events was counted.

Innsendt modell

Insidensen av bivirkninger fra osimertinib og kjemo-armen i AURA3 inngår i modellen. Bivirkninger opplevd av $\geq 10\%$ av pasientene (uansett alvorlighetsgrad) i en av armene ble identifisert som aktuelle, men kun grad ≥ 3 bivirkninger (CTCAE) ble inkludert i modellen, slik at insidensen av grad ≥ 3 bivirkninger kunne være under 10% i begge armene i modellen. Insidensen av bivirkninger er lagt inn i første behandlingssyklus i modellen.

Tabell 13 Insidensrater for bivirkninger som inngår i modellen (kilde dokumentasjonspakken).

| Adverse event | Osimertinib | Platinum doublet chemotherapy |
|---------------------|-------------|-------------------------------|
| Sample size (n) | n=279 | n=136 |
| Diarrhoea | 1.1% | 1.5% |
| Rash (grouped term) | 0.0% | 0.0% |
| Nausea | 0.7% | 3.7% |
| Decreased appetite | 1.1% | 2.9% |

| | | |
|------------------------------------|-------|-------|
| Platelet count decreased | 0.0% | 0.0% |
| Alanine aminotransferase increased | 1.1% | 0.7% |
| Fatigue / Asthenia | 2.2% | 5.1% |
| Oedema peripheral | 0.0% | 0.0% |
| Constipation | 0.0% | 0.0% |
| Cough | 0.0% | 0.0% |
| Stomatitis | 0.0% | 1.5% |
| Vomiting | 0.4% | 2.2% |
| Anaemia | 0.4% | 11.0% |
| Dyspnoea | 1.1% | 0.0% |
| Upper respiratory tract infection | 0.0% | 0.0% |
| Headache | 0.0% | 0.0% |
| Febrile neutropenia | 0.0% | 0.0% |
| Neutropenia | 0.4% | 5.9% |
| Pain (musculoskeletal and back) | 0.0% | 0.0% |
| Hyperglycemia | 0.0% | 0.0% |
| SOURCE | AURA3 | |

For de pasientene som byttet behandling fra kjemoterapi til osimertinib var det i tillegg 66% av pasientene som fikk bivirkninger som sannsynligvis var relatert til osimertinib (21). Grad 3 ble rapportert hos 7% av disse. Disse bivirkningen inngår ikke tabellen over, og heller ikke i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

I FLAURA studien (førstelinjebehandling med osimertinib) var QT-forlengelse observert hos 10% av pasientene i osimertinib-armen, men dette ble bare regnet som alvorlig hos én pasient. Forlenget QT-tid ble observert hos 4% i osimertinib-armen og 1% i kjemoterapi-armen i AURA3 studien, i alle tilfellene var det grad 1 eller 2 alvorlighet (21). Ettersom insidensen var under 10% i begge armene av AURA3 er derfor denne bivirkningen ikke modellert. Også andre hjertebivirkninger (de fleste med lav alvorlighet som ikke krevde behandling) ble observert i AURA3.

Legemiddelverket utelukker ikke at QT-forlengelse og andre bivirkninger sett hos færre enn 10 % av pasientene i en av armene kan være en klinisk relevant bivirkning hos T790M populasjonen, men aksepterer måten bivirkninger for modellering av kostnader er valgt ut på i dette tilfellet.

Bivirkninger fra påfølgende behandling og etter behandlingsbytte modelleres ikke. For pasientene i kjemoterapi-armen antas det i analysen at pasientene ikke får effektgevinst av osimertinib ved crossover-justeringen. Legemiddelverket mener det da også er rimelig å ikke anta kostnader for bivirkninger av denne behandlingen.

Legemiddelverket godtar modellering av AURA3 bivirkninger i første syklus.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Hovedkilden for beregning av helsenytte er hentet fra AURA3 basert på EQ-5D-5L som ble innsamlet og registrert hver 6. uke. Dette settet med 5 nivåer på nyttevektene ble mappet om til EQ-5D-3L iht. van Hout (36). Lineær mixed effektsmodell med en «unstructured» kovarians matrise for å kontrollere for at repeterte målinger ble brukt. En indeksskår ble estimert for hver pasient i studien. Gjennomsnittlig EQ-5D nytte ble estimert ved å beregne gjennomsnitt for EQ-5D indeksskår for hver pasient i FAS for deretter å beregne gjennomsnitt på tvers av alle pasientene innen hvert helsestadium. Nyttvekten for PF ble beregnet basert på alle registreringene etter baseline fram til progresjon, mens nyttevekten for PD inkluderte pasienter på dagen for eller dagen etter de progredierte. Behandlingsspesifikke nytteverdier for osimertinib og platinabasert kjemoterapi er vist i tabellen under.

Tabell 14 Gjennomsnitt EQ-5D indeksskår fra AURA3 for osimertinib.

| Helsestadium | N | Nyttevekt (gj.snitt) | Standardavvik |
|----------------|----|----------------------|---------------|
| Progresjonsfri | NR | 0,844 | 0,1446 |
| Postprogresjon | NR | 0,713 | 0,2989 |

NR = Ikke oppgitt

Tabell 15 Gjennomsnitt EQ-5D indeksskår fra AURA3 for platinabasert kjemoterapi.

| Helsestadium | N | Nyttevekt (gj.snitt) | Standardavvik |
|----------------|----|----------------------|---------------|
| Progresjonsfri | NR | 0,764 | 0,2521 |
| Postprogresjon | NR | 0,748 | 0,1807 |

Ved baseline hadde osimertinib høyere målt livskvalitet enn komparator (0,786 vs. 0,730) og dette ble ikke ansett som hensiktsmessig å modellere før en eventuell analyse av mulige forklaringsfaktorer for dette foreligger. AstraZeneca estimerte derfor behandlingsuavhengige nyttevekter for PF og PD ved å vekte den behandlingsspesifikke nytteverdien med antallet pasienter som fullførte minst ett spørreskjema i hver behandlingsarm i AURA3, som vist i tabellen under. AstraZeneca hevder dette er en konservativ tilnærming fordi det ikke tillegges noen nytte av oral behandling med osimertinib i forhold til komparator.

Tabell 16 Vektet gjennomsnittlig EQ-5D indeksverdi fra AURA3.

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

Note: the true number of patients required to calculate PF and PD in each arm was not reported, therefore the number of patients was taken from EQ-5D-5L sample size reported over time. PF values weighted using osimertinib n=205, PDC n=75; OS values weighted using osimertinib n=81 and PDC n=52

Innsendt modell

Helsenytteverdiene i modellen er basert på nyttevekter beregnet som vektete gjennomsnitt fra AURA3 som vist i tabellen under.

Tabell 17 Nyttvekter i modellens hovedanalyse.

| Health state | Utility value | Source |
|------------------|---------------|--|
| Progression-free | 0.823 | AURA3 weighted average of values for osimertinib and PDC |
| Post-progression | 0.727 | AURA3 weighted average of values for osimertinib and PDC |
| Death | 0.000 | By definition |

I AstraZenecas hovedanalyse er helsenytteverdiene de samme uavhengig av behandling og definert for PFS og PD, men med mulighet for å anvende behandlingsspesifikke nyttevekter. I PFS er det også mulighet for å anvende en annen nyttevekt for pasienter som responderer på behandling i forhold til pasienter som ikke responderer. I AstraZenecas hovedanalyse er det benyttet samme nyttevekt for alle pasienter i PFS uavhengig av behandlingsrespons.

Helsetap forbundet med bivirkninger av grad 3 eller 4 er hentet fra Nafees et al 2008 (37) supplert med innlevert dokumentasjon til NICE og antagelser, som vist i tabellen under.

Tabell 18 Helsetap forbundet med bivirkninger i modellen.

| Adverse event | Disutility | Source |
|------------------------------------|------------|--|
| Diarrhoea | 0.047 | (Nafees 2008) |
| Rash (grouped term) | 0.032 | (Nafees 2008) |
| Nausea | 0.048 | (Nafees 2008) |
| Decreased appetite | - | |
| Platelet count decreased | 0.05 | Assumption – based on Nintedanib NICE Appraisal (NICE 2015b) |
| Alanine aminotransferase increased | - | |
| Fatigue / asthenia | 0.073 | (Nafees 2008) |
| Oedema peripheral | 0.05 | Assumption |
| Constipation | 0.05 | Assumption |
| Cough | 0.05 | Assumption |
| Stomatitis | 0.05 | Assumption |
| Vomiting | 0.048 | (Nafees 2008) |
| Anaemia | 0.073 | Assumed to be same as Fatigue/asthenia event |
| Dyspnoea | 0.05 | Assumption – based on Nivolumab NICE Appraisal (NICE 2015a) |
| Upper respiratory tract infection | - | |
| Headache | 0.05 | Assumption |
| Febrile neutropenia | 0.090 | (Nafees 2008) |
| Neutropenia | 0.090 | (Nafees 2008) |

Legemiddelverkets vurdering

Det er anvendt generisk instrument og kilde er fase III studien AURA3. Dette er en styrke. De statistiske analysene for beregningene er anerkjente metoder for å håndtere repeterte målinger. Det er også iht. Legemiddelverkets helseøkonomiske retningslinjer (38) at EQ-5D-5L ble mappet om til EQ-5D-3L iht. van Hout (36).

I en randomisert kontrollert studie som AURA3 er både kostnader og data for livskvalitet også tilordnet de randomiserte gruppene og vil følgelig være konfundert når behandlingsbytte fra den ene armen til den andre forekommer. Spesielle modeller (structural mean models) kan potensielt anvendes for å justere for dette. I denne metodevurderingen er helsenytt basert på helsestadium og er ikke behandlingsspesifikk. Dermed antar Legemiddelverket at de estimerte helsenyttverdiene ikke i like stor grad som OS er påvirket av behandlingsbytte fra kjemoterapi til osimertinib.

Legemiddelverket er enige i vurderingen om å benytte sammenslåtte nyttevekter for de to behandlingsarmene, som beskrevet over. Nyttevektene i helsetilstanden PFS (0,823) ligger høyere enn

hva vi kan se ved 65 år i normalbefolkningen (0,8). Det virker ikke rimelig ettersom man kanskje kan forvente at pasientene opplever en lavere livskvalitet som følge av at NSCLC i sene stadier er forbundet med betydelige helseplager, og ettersom behandling med både osimertinib og kjemoterapi gir bivirkninger. Legemiddelverket velger imidlertid å ikke nedjustere nyttevektene i PFS, ettersom det ikke finnes et estimat på hvor mye nyttevektene i tilstanden PD samtidig bør nedjusteres.

Legemiddelverket godtar modelleringen av nyttevekter.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen 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.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

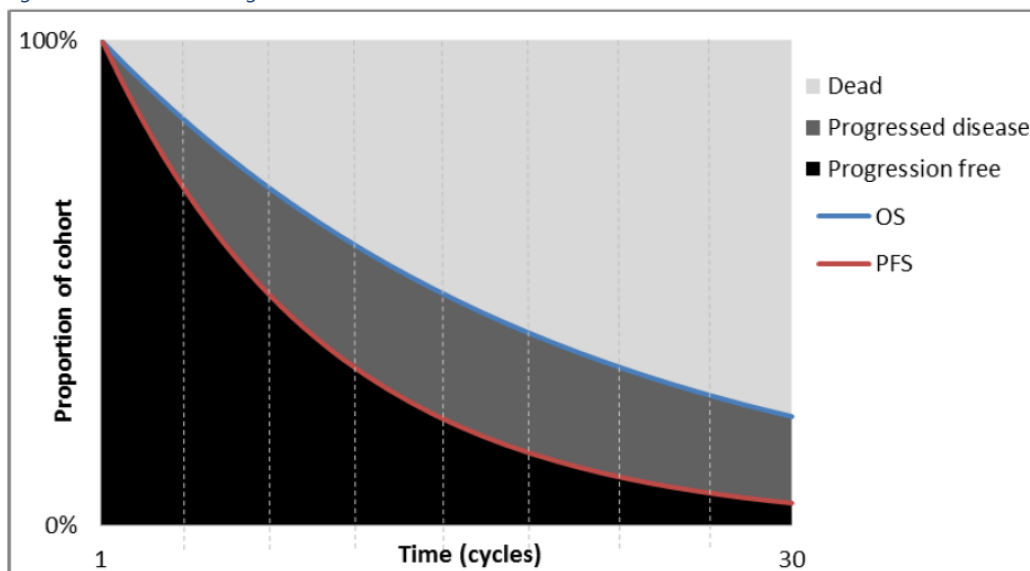
Modellbeskrivelse

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

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

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

Figur 4: Modellstruktur og helsetilstander



Legemiddelverkets vurdering

I modellen er det distribusjonen av kohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten som defineres av det kumulative arealet under kurven med følgende formler: $PFS=P(PFS)$, $død=1-P(OS)$ og $PD=P(OS)-P(PFS)$. Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden.

Behandling med osimertinib eller komparator gis i det initiale stadiet PFS. Ved overgang til PD initieres tredjelinjebehandling eller støttebehandling fram til overgang til død. Pasienter behandlet med osimertinib kan fortsette denne behandlingen også etter progresjon, jf. kapittel 3.4.1. Tredjelinjebehandling består av tradisjonell behandling eller støttende behandling. Kostnadene til tredjelinjebehandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til PD. Det er også tilknyttet nytteverdi for hver av helsetilstandene.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at endringer av følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- OS korleksjon for behandlingsbytte fra antagelse om vedvarende effekt til antagelse om at effekten avtar ved seponering
- 'Scenario averaging'
- Behandlingsvarighet fra PFS til TTD (distribution)
- Legemiddelkostnad for osimertinib
- Benytter sykehusinnleggelses fra studien, ikke end of life kostnader

Legemiddelverket godtar den helseøkonomiske modellen. Den er godt beskrevet, og tilsvarende modellstruktur er anvendt flere ganger i lignende saker hos Legemiddelverket. Modellverket er transparent og fleksibelt.

4.1.1 Analyseperspektiv

Tidshorizonten er satt til 15 år.

Analysen er gjort med helsetjenestens perspektiv, der kun de direkte kostnadene er inkludert, men uten mva. Kostnader og nytte er diskontert med 4 % i henhold til retningslinjene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at tidshorizonten på 15 år er rimelig ettersom det på dette tidspunktet ikke er flere pasienter i live i modellen, og at modellen derfor fanger opp relevante forskjeller i pasientens livsløp. En tidshorison på 15 år er også konsistent med andre lungekreftsaker. Legemiddelverket godtar AstraZeneca sine forutsetninger for analysens perspektiv.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

I modellen er maksimal AUP eks. mva. og dosering i henhold til preparatomtalen anvendt. For osimertinib er compliance raten fra AURA3 (98,4%) lagt til grunn for gjennomsnittlig dosering, slik at dosering fra preparatomtalen justeres noe for å ta høyde for dette. Hetteglass deles ikke ved kjemoterapibehandling,

slik at kostnader knyttet til svinn er inkludert i modellen. For kombinasjonsbehandling med kjemoterapi er det antatt bruk av vinorelbin + karboplatin.

Karboplatin doseres etter nyrefunksjon, mens annen kjemoterapi doseres basert på kroppsoverflate. Firma har benyttet gjennomsnittlig høyde og vekt for kvinner er 165,0 cm, 62,2 kg. Tilsvarende for menn 177,0 cm og 74,5 kg. Tilsvarende for kroppsoverflate (body surface area, BSA) er 1,70m² og 1,92m².

Diagnostiseringskostnader

Det antas at blant pasientene som blir testet for T790M undergår 82,9 % vevsbiopsi og 17,1 % ctDNA plasmaprøve. Dette kan varieres i modellen. Totale kostnader blir henholdsvis 6 522 NOK og 2 534 NOK.

Helsetilstandskostnader

For tilstandene PFS og PD inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Disse kostnadene er estimert å være hhv. 597 NOK og 218 NOK per uke. Tilstandene inkluderer kostnader knyttet til fastlege, stråleterapi, røntgen, CT og scintigrafi. PD har også kostnader knyttet til pleiepersonell, oksygenbehandling, lever og nyretest. Forbruket av helsetjenestene varierer mellom de to tilstandene og er basert på intervju med en norsk klinisk ekspert.

Administrasjons- og oppfølgingskostnader

Det er inkludert administrasjonskostnader kun til infusjon av legemiddel. Dette inkluderer forberedelse, sykepleier per time og deksametason før og etter infusjon.

Oppfølgingskostnader for alle pasienter er 90 NOK per uke. Dette er basert på ekspertuttalelse og inkluderer blod-, lever- og nyretest.

Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnader er inkludert i modellen som en engangskostnad første uken. Disse er også i hovedsak basert på ekspertuttalelse og ISF prislister.

Sykehusinnleggelser

Studiedata fra AURA3 er benyttet for sykehusinnleggelser. Det er her estimert at gjennomsnittlige innleggelser for osimertinib er 4,7 dager og for platinabasert kjemoterapi 12,8 dager. Men en kostnad for innleggelser fra SAMDATA på 10 022 NOK gir dette en kostnadsdifferanse på 81 159 NOK for armene som følge av innleggelser. Påvirkningen på resultatet av analysen er presentert i avsnitt 4.2.3.

Det var også mulig å inkludere kostnader knyttet til behandling i livets slutfase, men i modellen måtte man velge bort sykehusinnleggelser som observert i AURA3 om man ville inkludere disse. Firma antar som en rimelig tilnærming til end of life kostnader at 50 % av pasientene mottar terminal behandling på sykehus og estimerer kostnader av median antall dager på sykehus (20 dager) siste tre måneder for begge behandlingsarmer, dette basert på Nieder et al. (2012) (39). Med pris per liggedøgn fra SAMDATA utgjør dette en kostnad på 200 440 NOK.

Påfølgende legemiddelbehandling

Modellen inkluderer påfølgende behandlingskostnader, men dette kan endres. Etter progresjon vil pasientene som ble behandlet med osimertinib motta platinabasert kjemoterapi, deretter pemetrexed eller docetaxel som monoterapi. Pasientene i komparatorarmen vil motta monoterapi eller best supportive care (BSC). Firma har estimert kostnadene ved påfølgende legemiddelbehandling til å være summen av legemiddel, administrasjon, overvåkning og bivirkningskostnader assosiert med hver av primærbehandlingene. Fordeling av bruk av de påfølgende behandlingene er basert på norsk ekspertuttalelse. Denne kostnaden er en engangskostnad ved overgang fra PFS til PD.

Pasientenes reisekostnader og kostnader tidsbruk

Disse kostnadene er ikke inkludert. AstraZeneca antar at å inkludere dem vil ha liten påvirkning på analysens resultater.

Legemiddelverkets vurdering

Det er benyttet rimelige kilder for estimatene av kostnadene som inngår i modellen og Legemiddelverket godtar i hovedsak modelleringen av kostnader. Det er gjort noen mindre justeringer for administrasjonskostnader, da de faller bort ved p.o. behandling med navelbine som gjelder for omtrent 40 % av pasientene, mens det samtidig er korrigert for et manglende besøk for intravenøs behandling.

Legemiddelverket vurderer det som plausibelt at den observerte forskjellen i antallet sykehusinnleggelser, og medfølgende kostnader, jevner seg ut i armene etter avsluttet behandling/oppfølging i studiene. AURA3 studien fanger kun opp utgifter til sykehusinnleggelser i en begrenset periode av pasientens behandlingsløp. At forskjellene i sykehusinnleggelser kanskje vil bli jevnere med et livstidsperspektiv fanges dermed ikke opp, men ikke alle pasientene som avslutter behandling med osimertinib vil motta etterfølgende behandling med kjemoterapi. Samtidig vil en modellering kun av den siste perioden av pasientens liv ikke fange opp alle relevante forskjeller mellom behandlingsarmene heller, og Legemiddelverket velger derfor å modellere innleggelser som observert i AURA3. Påvirkningen de ulike kostnadene har på analysens resultater er undersøkt i sensitivitetsanalyser.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultater fra AstraZeneca sin innsendte hovedanalyse er presentert under.

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP eks. mva.)

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|-------------|----------------|------------|
| Totale kostnader | 764 624 | 244 460 | 520 165 |
| Totale QALYs | 1,907 | 1,276 | 0,631 |
| Totale leveår | 2,504 | 1,723 | 0,781 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 824 317 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 665 763 |

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderingene i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Det er to varianter av hovedanalysen – scenario 1 og scenario 2. De to scenariene skiller seg kun ved hvilken metode som brukes for korreksjon for behandlingsbytte og påvirker overlevelsesestimater i kjemoterapiarmen. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse med to scenarier er som i AstraZenecas analyse bortsett fra følgende:

Tabell 20 Legemiddelverkets hovedanalyse

| Variabel | Legemiddelverkets hovedanalyser | | Produsentens hovedanalyse |
|--|---|--|-----------------------------|
| | Scenario 1 | Scenario 2 | |
| Korreksjon for behandlingsbytte for totaloverlevelse - Metode A - Metode B | Metode A - der det antas aktiv komparator og at osimertinib inngår i en behandlingssekvens | Metode B - der det antas avtagende effekt av osimertinib ved seponering | Metode A |
| Behandlingslengde | TTD distribusjon fra AURA3 | TTD distribusjon fra AURA3 | PFS fra AURA3 |
| Estimat for progresjonsfri overlevelse | Blindet sentral vurdering av progresjon | Blindet sentral vurdering av progresjon | Utprøvert avtalt progresjon |

I tillegg endrer legemiddelverket følgende:

- For vinorelbine; endrer til at 40% av pasientene får p.o. navelpinne på dag 8. Innebærer ikke utgifter administrasjon, men samtidig korrigerer administrasjon for i.v. behandling på dag 8.
- Presenterer også resultater med LIS priser

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyser er angitt i tabellene under.

Tabell 21 Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario 1 (metode A for korreksjon for behandlingsbytte) basert på maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|-------------|----------------|------------|
| Totale kostnader | 909 760 | 250 632 | 659 128 |
| Totale QALYs | 1,92 | 1,27 | 0,64 |
| Totale leveår | 2,50 | 1,72 | 0,78 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 028 281 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 843 954 |

Tabell 22 Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario 2 (metode B for korreksjon for behandlingsbytte) basert på maks. AUP ekskl. mva.. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|-------------|----------------|------------|
| Totale kostnader | 909 760 | 255 170 | 654 590 |
| Totale QALYs | 1,92 | 1,40 | 0,52 |
| Totale leveår | 2,50 | 1,90 | 0,61 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 271 049 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 1 074 860 |

Scenario 1 og 2 kombineres gjennom «scenario averaging» (40, 41). Legemiddelverket vurderer at det ikke er grunnlag for å legge mer vekt på Scenario 1 eller 2. Det legges derfor lik vekt på begge scenarier, se drøfting i kapittel 3.4.1. Dette resulterer i en merkostnad per vunnet QALY på 1,14 millioner NOK (maks AUP ekskl. mva.). Merkostnad per vunnet leveår er 945 000 NOK (maks AUP ekskl. mva.). Beregningene er basert på gjennomsnittet av merkostnader dividert på gjennomsnittet av QALY-gevinsten i de to scenariene. Resultater vises i tabellen under.

Tabell 23: Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med maks. AUP. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

| | Osimertinib | Platinadublett | Differanse |
|------------------------------|-------------|----------------|------------|
| Totale kostnader | 909 760 | 252 901 | 656 859 |
| Totale QALYs | 1,92 | 1,34 | 0,58 |
| Totale leveår | 2,50 | 1,81 | 0,70 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 1 136 434 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 945 121 |

Ved dagens tilbudte rabatt for osimertinib og med LIS-priser for komparator er merkostnad per vunnet QALY [REDACTED] NOK (LIS AUP ekskl. mva.), og merkostnad per vunnet leveår [REDACTED] NOK (LIS AUP ekskl. mva.) for den vektete hovedanalysen.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for osimertinib
- Effekten av totaloverlevelse og metode for korreksjon for behandlingsbytte
- Metode for å beregne behandlingsvarighet (PFS eller TTD)

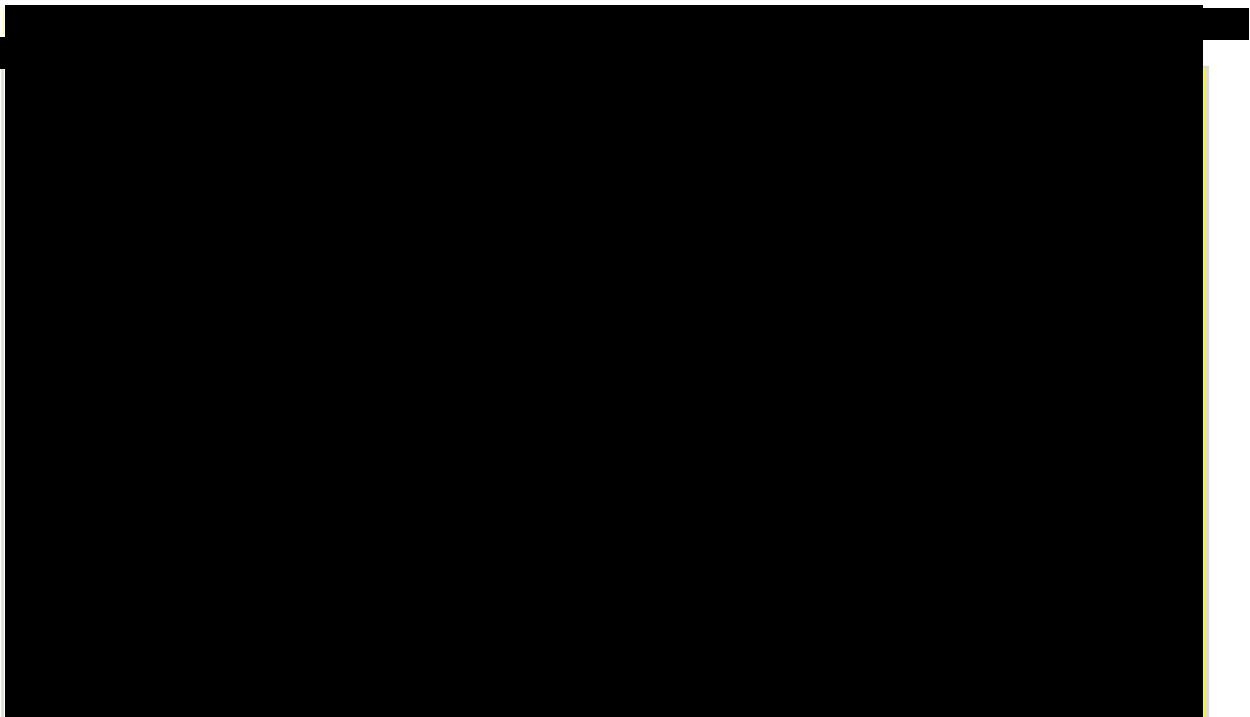
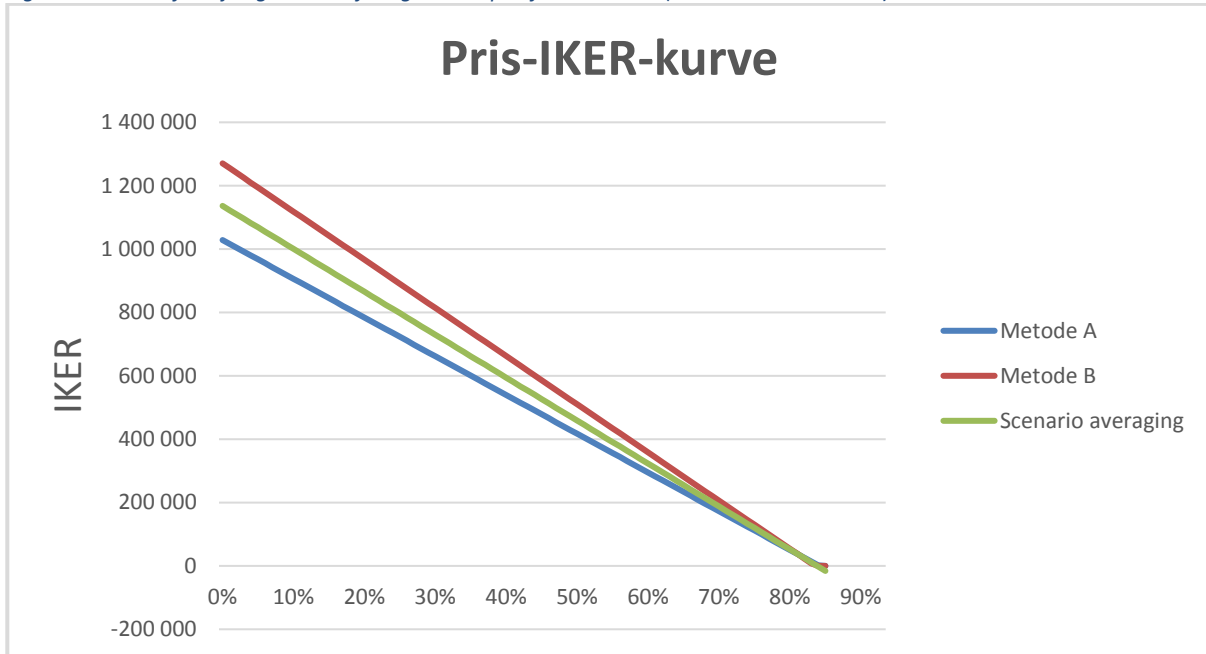
Sensitivitetsanalysene tar utgangspunkt i endringer når metode A er benyttet for cross over justering, men det er scenario averaging som er Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 24: Enveis sensitivitetsanalyser

| | Forutsetning i SLV sin analyse | Endring | Endring i IKER (avrundet til nærmeste 10 000) |
|---------------------------------|--------------------------------|---|---|
| | Metode A | Ingen | |
| | | Scenario averaging (Legemiddelverkets hovedanalyse) | 110 000 |
| | | Metode B | 240 000 |
| Crossover justering | Cox metode A | Logrank metode A | -80 000 |
| | Ja | Nei | 1 160 000 |
| OS | Weibull | log-norm | -260 000 |
| | | log-log | -320 000 |
| Behandlingsvarighet | TTD (distribution) | PFS | -140 000 |
| | | PFS + Osi PP treatment | 40 000 |
| Utility | Se avsnitt 3.4.3 | Behandlingsspesifikke nyttevekter | - |
| | | + 10% | -90 000 |
| | | - 10 % | 110 000 |
| Kostnader livets slutfase | Ikke inkludert | Erstatter sykehusinnleggelser | 120 000 |
| | 200 440 | 60 000 | 130 000 |
| Påfølgende legemiddelbehandling | Ja | Nei | 60 000 |

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for osimertinib er presentert i de to figurene under. Den første med maks AUP ekskl. mva. for alle legemidler, mens den andre er basert på maks AUP ekskl. mva. for osimertinib, men LIS AUP ekskl. mva. for komparator.

Figur 5: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case (maks AUP ekskl. mva.).



4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

I den vektete hovedanalysen er merkostnad for osimertinib sammenlignet med platinabasert kjemo:

- 1,14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.).
- 945 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl. mva.)

Med dagens prisrabatt for osimertinib og rabatterte priser for komparator (LIS AUP ekskl. mva.) er merkostnad for osimertinib sammenlignet med platinabasert kjemoterapi (karboplatin + vinorelbin):

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

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

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Pasientanslag er estimert basert på at NSCLC utgjør 84 % av lungekrefttilfellene hvor 70 % er i stadium IIIB-IV. 95 % antas å testes for EGFR mutasjon hvor 11,6 % tester positivt. Firmaet estimerer så at omtrent 90 % av disse blir behandlet med førstelinje EGFR TKI og at 60 % av disse er egnet for videre behandling. Det antas avslutningsvis at 55 % tester positivt på T790M mutasjon.

I tidligere metodevurdering av denne indikasjonen (1) ble det antatt at 100% av pasientene som progredierte på EGFR-TKI i første linje ville bli testet for T790M mutasjonen, og at dette tilsvarte at 60 pasienter var aktuelle for behandling med osimertinib. Ifølge klinikere vil imidlertid ikke alle pasienter bli testet for mutasjonen, for eksempel pasienter med hjernemetastaser som ikke har vev egnet for testing. Legemiddelverket antar at få eller ingen pasienter som *ikke* har testet positivt for mutasjonen behandles med osimertinib ved denne indikasjonen.

Det testes ikke for T790M mutasjon i dag ettersom osimertinib ikke er finansiert, og det kan ta noe tid å innføre nye testrutiner. I den oppdaterte analysen er anslått at andelen som testes i år 1 er 60% mens andelen som testes i år 5 er 85%. Klinikere mener anslagene virker rimelig.

Enkelte pasienter med positiv mutasjonsresultat vil ikke motta behandling med osimertinib ettersom de har for dårlig allmenntilstand, men trolig vil ikke flertallet av pasientene dette gjelder for testes i det hele tatt. Noen av de testede pasientene vil kanskje inngå i nye kliniske studier.

Legemiddelverket mener det ved finansiering er plausibelt at osimertinib velges fremfor platinumdublett i de tilfellene hvor dette er et valg.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso (osimertinib) i de første fem årene er presentert i tabell 25. Dersom Tagrisso (osimertinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 26.

Etter tilbakemelding fra klinikere antar Legemiddelverket at 100% av pasientene i norsk klinisk praksis som er aktuelle for platinum-dublett vil motta vinorelbin/karboplatin, en endring fra AstraZenecas basecase hvor det antas at 80% av pasientene mottar vinorelbin/karboplatin, og 20% mottar pemetreksed/karboplatin.

Dersom osimertinib finansieres i første linje ved EGFR mutasjon, vil dette påvirke antallet pasienter i budsjettanslaget for T790M mutasjon betydelig.

Tabell 25: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med osimertinib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| Tagrisso (osimertinib) | 32 | 38 | 43 | 46 | 47 |
| Platinabasert kjemoterapi | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Tabell 26: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med osimertinib den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|
| Tagrisso (osimertinib) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Platinabasert kjemoterapi | 33 | 39 | 45 | 48 | 49 |

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

I AstraZeneca sin analyse er det i utgangspunktet kun legemiddelkostnader som er inkludert. Maks AUP benyttet er 70 611,00 NOK inkl. mva.

Varighet av legemiddelbehandlingen er basert på behandlingsvarighet som beregnet i den helseøkonomiske modellen. For Tagrisso (osimertinib) var dette i AstraZeneca sin analyse estimert å være 10,2 måneder for andrelinje og 12,4 måneder for tredjelinje. Dette er endret med Legemiddelverkets forutsetning om TTD (se avsnitt 3.4) slik at behandlingsvarigheten er noe høyere. For platinabasert kjemoterapi er behandlingsvarighet estimert til omtrent 3,5 måneder. Det er videre antatt at pasientenes etterlevelse av behandlingen er 100 %.

Det er i innsendt budsjett-modell inkludert mulighet for også å regne på budsjett-virkninger med andre kostnader. Dette inkluderer T790 testing, administrasjonskostnader, monitoreringskostnader, etterfølgende behandling, bivirkninger, kostnader i livets slutfase m.fl. Å inkludere disse kostnadene reduserer budsjettvirkningene noe, men det er i hovedsak legemiddelkostnadene som påvirker analysen og derfor presenteres kun disse resultatene under.

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 27.

Tabell 27: Forventet budsjettvirkning av Tagrisso (osimertinib) ved aktuell indikasjon maks AUP inkl. mva. i millioner NOK.

| | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--|------|------|------|------|------|
| Tagrisso (osimertinib) anbefalt tatt i bruk | 27,4 | 37,0 | 42,7 | 46,2 | 46,9 |
| Tagrisso (osimertinib) ikke anbefalt tatt i bruk | 0,7 | 0,9 | 1,0 | 1,0 | 1,1 |
| Budsjettvirkning av anbefaling | 26,7 | 36,2 | 41,7 | 45,1 | 45,8 |

- 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 i underkant av 46 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Tilsvarende tall for LIS AUP inkl. mva. er [REDACTED] NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom osimertinib finansieres i førstelinje ved EGFR sensitiv NSCLV vil dette kunne påvirke budsjettberegningene for behandling ved T790M mutasjonspositiv NSCLC.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

I denne metodevurderingen beskrives og vurderes effektdokumentasjon og en helseøkonomisk analyse av osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (ID2018_057).

Lokalavansert eller metastatisk NSCLC er en alvorlig sykdom. Effekten av osimertinib ved T790M sensitiverende NSCLC er godt dokumentert via den kontrollerte fase III studien AURA3. Det var en stor andel asiatiske pasienter i studien, men den nordiske TREM studien bekrefter relevansen av AURA3 i forhold til norsk klinisk praksis. Både median PFS og median OS verdier var nådd ved siste datakutt, og Legemiddelverket regner effektdokumentasjon som hensiktsmessig og tilstrekkelig.

Det er effektestimater fra AURA3 som inngår i den helseøkonomiske analysen, her var det mulig å fortsette behandling med osimertinib utover progresjon, så lenge det var klinisk nytte av behandlingen. Effektestimaterne er dermed også et resultat av at pasientene mottok behandling utover progresjon. Behandling i norsk klinisk praksis vil også foregå så lenge det er klinisk nytte for pasienten og dermed har Legemiddelverket valgt å benytte behandlingsvarigheten fra AURA3 som mål for hvor lenge pasientene mottok behandling og ikke PFS. Dette har stor betydning for resultatet av modellen (IKER ved maks AUP øker med om lag 140 000 NOK) fordi behandlingskostnadene øker.

Det er knyttet usikkerhet til overlevelsesgevinsten av osimertinib sammenliknet med kjemoterapi fordi en stor andel av pasientene i kjemoterapiarmen byttet behandling til osimertinib ved progresjon. I utgangspunktet vil som regel et behandlingsbytte fra komparator til intervensjon gi en overestimering av totaloverlevelsen i komparatorarmen. Statistiske metoder for korreksjon for behandlingsbytte er kompliserte og med mange antagelser. Det er gjort korreksjon for behandlingsbyttet i AURA3, og to ulike antagelser var tilgjengelig ved justering for byttet. Basert på den detaljerte gjennomgangen i kap. 3.4.1 mener Legemiddelverket at det er forhold som støtter både metode B (avtagende effekt av osimertinib ved seponering) og metode A (aktiv komparator og at osimertinib inngår i en behandlingssekvens). I dette tilfellet er den numeriske forskjellen i HR mellom disse to metodene stor (fra 0,55 ved metode A og til 0,64 ved metode B) for totaloverlevelse og dette har meget stor innvirkning på resultatet fra den helseøkonomiske modellen, med en økning i IKER på om lag 240 000 NOK (maks AUP). Legemiddelverket mener det er plausibelt at langtidsoverlevelse i kjemoterapiarmen fra AURA3 ligger et sted mellom det metode A og metode B estimerer og bruker derfor begge metoder i framskrivning av kjemoterapiarmen og beregner to hovedanalyser med et vektet gjennomsnitt av disse. Effektestimateret i kjemoterapiarmen (hvor det var nødvendig å justere for behandlingsbytte) bidrar sannsynligvis mest til usikkerheten i hva den relative effekten mellom osimertinib og kjemoterapi kan antas å være.

Hvor mange pasienter som vil behandles med osimertinib ved T790M mutasjon, avhenger i stor grad av hvor mange pasienter man årlig vil kunne teste. Budsjettvirkningene blir også usikre ettersom osimertinib skal metodevurderes for bruk i førstelinje ved EGFR mutasjon.

Statens legemiddelverk, 19-11-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Reidun Os Husteli
Randi Krontveit
Fredrik Holmboe
Saksbehandlere

REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Tagrisso 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].
2. Statens Legemiddelverk. Oppdatert notat, hurtig metodevurdering Tagrisso 2017 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib-%20revurdering.pdf>].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/forord>].
4. Krefregisteret. Lungekreft 2016 [updated 11-JAN-2018]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/generelt/fakta-om-kreft/lungekreft/>.
5. Krefregisteret. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2016.
6. European Medicines Agency. Assessment report - Tagrisso. 2015.
7. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *Journal of Clinical Pathology*. 2013;66(2):79-89.
8. Brustugun OT, Helland A, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, et al. [Mutation testing for non-small-cell lung cancer]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(8):952-5.
9. Helland A, Skaug HM, Kleinberg L, Iversen ML, Rud AK, Fleischer T, et al. EGFR gene alterations in a Norwegian cohort of lung cancer patients selected for surgery. *J Thorac Oncol*. 2011;6(5):947-50.
10. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305(5687):1163-7.
11. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(9):595-605.
12. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *American Association for Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.
13. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(4):456-63.
14. Lou Y, Pecot CV, Tran HT, DeVito VJ, Tang XM, Heymach J, et al. Case Report: Germline Mutation of T790M and Dual/Multiple EGFR Mutations in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Clinical lung cancer*. 2016;17(2):e5-11.
15. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2016.
16. Magnussen J, al. e, al. e. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.
17. Norges offentlige utredninger. NOU 2014:12 Åpent og rettferdig - prioritering i helsetjenesten. 2014.
18. EMA. Preparatomtale Tagrisso. 2018.

19. EMA. Preparatomtale for karboplatin. 2013.
20. EMA. Prepratomtale for Vinorelbin. 2016.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(18):1689-99.
25. Castellanos EH, Horn L. Generations of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Perils and Progress. *Current Treatment Options in Oncology*. 2015;16(10):51.
26. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5).
27. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2018 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>].
28. legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler, Gyldig fra 01.01.2018. 2018.
29. EMA. Preparatomtale for pemetreksed. 2017.
30. Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015;70(4):359-67.
31. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. 2014 [Available from: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD16_Treatment_Switching.pdf].
32. Stürmer T, Rothman KJ, Avorn J, Glynn RJ. Treatment Effects in the Presence of Unmeasured Confounding: Dealing With Observations in the Tails of the Propensity Score Distribution—A Simulation Study. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172(7):843-54.
33. O'Kane GM et al. Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, T790M, and clinical trials. *Curr Oncol*. 2018;25:S28-S37.
34. Bergqvist M et al. Characteristics and Long-Term OS of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. Oral presentation. . International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World Conference; Toronto2018.
35. Seung SJ et al. Real world treatment patterns and survival of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in Ontario, Canada. Abstract. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) World Conference; Toronto2018.

36. van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health*. 2012;15(5):708-15.
37. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2008;6(1):1.
38. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.
39. Nieder C, TOLLÅLI T, Norum J, Pawinski A, Bremnes RM. A population-based study of the pattern of terminal care and hospital death in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2012;32(1):189-94.
40. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value in Health*. 2009;12(5):739-49.
41. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Medical Decision Making*. 2011;31(4):662-74.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med platinumdublett.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder (i dette tilfellet 65 år) er TREM studien og tilbakemelding fra norske klinikere.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burstrøm et al (2001)⁴. Tabell 29 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «PFS» livskvalitetsvekt 0,823 for en gjennomsnittlig 65 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 65-åring lavere – den er 0,8 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,8/0,823.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{S_A} - P_A$$

Tabell 28: Beregnet alvorlighetsgrad

| | | |
|--|---------------------|-------------|
| Alder | A | 65 |
| Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert) | QALY_{S_A} | 15,8 |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) | P_A | 1,3 |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert. | P^*_A | 1,3 |
| Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap) | APT | 14,5 |

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14,5 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under, Tabell 29, viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁵.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldersgruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 29: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes 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 sykehusinnleggelser, 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)