

Kommentarer fra AstraZeneca (AZ) til Legemiddelverkets (SLV) oppdaterte metodevurdering av Tagrisso.

Tagrisso ble medisinsk godkjent i Norge april 2016 på grunnlag av fase 2 data. Etter dette har vesentlig ny dokumentasjon tilkommet, blant annet omfattende fase-3 data. Tagrisso har vært metodevurdert i to omganger og nå har SLV gjennomført en oppdatert metodevurdering, hovedsakelig basert på data fra fase-3 studien AURA3, samt den Nordiske utprøverinitierte TREM-studien, der mer enn 70 norske pasienter inngår. Usikkerheten i den helseøkonomiske analysen er betydelig redusert i forhold til de tidligere metodevurderingene.

AZ er uenig i konklusjonen for den oppdaterte metodevurderingen og mener SLV i sin hovedanalyse i betydelig grad underestimerer den relative effekten Tagrisso har – og dermed i betydelig grad overestimerer ICER.

Vi vil særlig trekke fram to forhold som har avgjørende betydning for estimeringen av kostnadseffektiviteten

- **Hvordan det korrigeres for behandlingsbytte i studien (crossover)**
- **SLVs konservative valg ved modellering av Overall Survival (OS)**

Korrigerer for behandlingsbytte i studien (crossover)

I AURA3-studien er det ut fra etiske hensyn tillatt å bytte over til Tagrisso om man skulle progrediere på behandlingen i komparator-armen. Behandlingsbytte (crossover) skaper utfordringer i forhold til å estimere den reelle effektforskjellen i de to behandlingsarmene. Imidlertid kan dette korrigeres for ved hjelp av statistiske metoder, noe som er vanlig ved vurderinger av onkologiske legemidler.

En av hovedutfordringene i denne saken er relatert til hvordan SLV velger å korrigere for crossover. Hvordan dette gjøres har stor betydning for estimering av relativ effektforskjell og dermed også kostnadseffektiviteten. SLV beskriver to scenarier, A og B, for korreksjon av crossover og vekter utfallet av disse likt i sin hovedanalyse.

- 1) Scenario A er AZs base case og
- 2) Scenario B er SLVs alternative scenario.

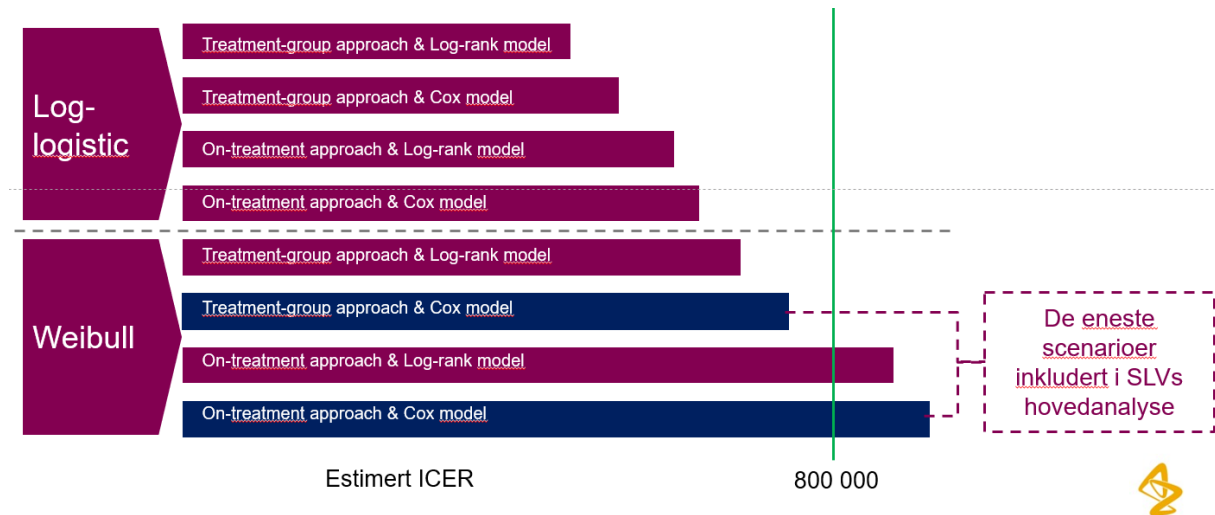
Sentrale forutsetninger for scenario B er at all effekt av Tagrisso opphører ved behandlingsstopp – samt at ingen pasienter mottar videre behandling etter behandling med Tagrisso. AstraZeneca har dels fremlagt vitenskapelig evidens som indikerer en betydelig effekt også etter behandlingsstopp samt innhentet støtte fra norske kliniske eksperter for at Tagrisso representerer en ekstra behandlingslinje. Vi kan ikke se at tilsvarende evidens finnes for SLVs antagelser. I rapporten skriver SLV at de har støtte for sine antagelser hos norske klinikere. Vi mener på vår side å ha støtte for det motsatte hos sentrale klinikere i Norge.

Scenario B fremstår som lite plausibelt basert på den evidens som er fremlagt i metodevurderingen. Scenario B leder f.eks til at OS for kjemoterapi fremstår som bedre enn for førstegenerasjons EGFR-TKI behandlede pasienter, som vist i to nylig presenterte RWE studier fra Sverige og Canada med nærmere 2000 pasienter totalt. Vi finner det derfor helt urimelig at dette scenariet skal tillegges like stor vekt som det scenarioet som legges til grunn i AstraZenecas hovedanalyse. Vi understreker at AZs hovedanalyse støttes av en publisert indirekte sammenligning av Tagrisso og kjemoterapi som gir svært like OS resultater som i AZs hovedanalyse.

Konservative valg og antagelser i SLVs hovedanalyse

Det er flere forhold i den helseøkonomiske analysen innsendt av AstraZeneca som gjør at estimeringen av kostnadseffektiviteten i AZs hovedanalyse i utgangspunktet allerede er konservativ. Disse forholdene er beskrevet i vår kommunikasjon med SLV. SLVs hovedanalyse inntar på flere områder likevel en ytterligere konservativ tilnærming til usikkerhet i beslutningsgrunnlaget. I SLVs hovedanalyse drives ICER opp med 40% sammenlignet med AZs allerede konservative hovedanalyse.

Figuren under viser i hvilken grad ulike plausible valg av forutsetninger påvirker estimert kostnadseffektivitet. SLVs sensitivitetsanalyse utelater en rekke plausible valg. Eksempelvis inkluderes ikke en log-logistisk tilnærming OS estimering, til tross for den har bedre statistisk tilpasning enn Weibull. Log-rank modellering som alternativ til Cox modellering, inkluderes heller ikke til tross for at SLV har gjort dette i tidligere vurderinger av legemidler innenfor NSCLC – f.eks i vurderingen av Xalkori. Dette gjør at kostnadseffektiviteten i betydelig grad underestimeres.



Med den LIS pris som er tilbudt vil majoriteten av alle plausible scenarier gjøre at Tagrisso fremstår som kostnadseffektiv. Estimert ICER for alle plausible scenarier er presentert i vårt tilsvar til SLVs utkast til rapport.

Ved å legge for konservative antagelser til grunn risikerer man å ta beslutninger som gjør at man går glipp av betydelige helsegevinster for pasienter med svært alvorlig sykdom.

Norske pasienters tilgang til Tagrisso

TREM-studien, som i Norge pågår ved Radiumhospitalet og St Olavs hospital med Odd Terje Brustugun som hovedutprøver, inkluderer ca 70 norske pasienter av i alt 200 på Tagrisso. TREM-studien har gjort at norske pasienter har hatt tilgang til Tagrisso i en periode mens metodevurderingene har pågått. TREM ble imidlertid fullrekruttert rundt årsskiftet 2017/2018 og norske pasienter har etter dette ikke hatt mulighet for å få behandling med Tagrisso i det offentlige helsevesenet. Det medisinske behovet for Tagrisso er betydelig for pasienter som befinner seg i en svært alvorlig tilstand. Den alternative behandlingen for disse pasientene med den aktuelle mutasjonen er tradisjonell kjemoterapi med dårligere progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

Pasienters tilgang til Tagrisso i andre land

En rekke land har for lengst besluttet i ta i bruk Tagrisso. I Danmark har Tagrisso vært i full bruk siden april 2016. Sverige besluttet å innføre Tagrisso i oktober 2017. Tagrisso er nå standardbehandling for relevante pasienter i Danmark og Sverige med henholdsvis 60 og 150 pasienter på behandling pr i dag. Mer enn 20 EU land har nå offentlig finansiering på plass for Tagrisso, og mer enn 15 000 pasienter har hittil blitt behandlet med Tagrisso i Europa. På verdens basis har mer enn 50 000 pasienter blitt behandlet med Tagrisso siden legemidlet ble godkjent i 2015.

Vi gjør også oppmerksom på at ingen andre EU-land har lavere pris for Tagrisso enn det som er tilbudt LIS i Norge.