

# Hurtig metodevurdering

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

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-11-2016

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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Tagrisso i henhold til bestilling: ID2015\_020\_AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Tagrisso er et legemiddel til behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 60 pasienter er aktuelle for behandling med Tagrisso hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsentene AstraZeneca.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse (OS). Innsendt effektdokumentasjon er ikke egnet for å vurdere relativ effekt av totaloverlevelse, derfor har Legemiddelverket basert seg på PFS-data for å vurdere om osimertinib er kostnadseffektiv sammenlignet med dagens tilbud med platinadubletter. Effektdokumentasjon er basert på enkeltarms, fase II studier og er foreløpig svært umodne. Dette medfører at antagelsene som inngår i modellen er basert på umodne data, hvilket gjør IKER som beslutningsgrunnlag svært usikkert.

### Alvorlighet og helsetap

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

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Tagrisso står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest plausibel, med dagens legemiddelpris (maks AUP) er merkostnad for Tagrisso sammenlignet med platinabasert kjemoterapi:

- 1 080 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 871 000 NOK per vunnet leveår

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår tilsier at Tagrisso ikke er en kostnadseffektiv behandling.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tagrisso (osimertinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av osimertinib i henhold til bestilling: ID2015\_020\_AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Osimertinib forventes å tilbys til pasienter som har progrediert på førstelinje EGFR-TKI-behandling (tyrosinkinasehemmere) med T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Om lag 60 pasienter er aktuelle for behandling med osimertinib hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

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

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 90 %. NSCLC kan karakteriseres som en meget alvorlig sykdom for denne populasjonen når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

### Behandling i norsk klinisk praksis

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

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen baseres på to enkeltarms fase II studie, AURA2 og AURAext som ikke har oppnådd modne endepunkt. Begge studiene var svært like og resultatene ble analysert sammen. Den samlede progresjonsfrie overlevelsen var 11 måneder. Det er ikke mulig å beregne median totaloverlevelse, siden kun 24 % av pasientene var døde ved siste analyse. Legemiddelverket mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse (OS).

Effektdokumentasjonen er ikke egnet for å vurdere relativ effekt av totaloverlevelse. Legemiddelverket har i kostnadseffektvurderingen av osimertinib lagt til grunn PFS-data og antagelse om lik prognose ved oppstart av platinadublettbehandling for begge behandlingsarmene. Grunnet manglende overlevelseshdata er det svært stor usikkerhet knyttet til relativ effekt av osimertinib sammenlignet med kombinasjonsbehandling med karboplatin og vinorelbin.

Det forventes effektdokumentasjon fra fase III studie (AURA3) i 2017 hvor osimertinib sammenlignes direkte med platinadublett. Dette vil kunne redusere usikkerheten i effektdokumentasjon som inngår i den helseøkonomiske modellen og det endelige beslutningsgrunnlaget.

Det er utført en justert indirekte sammenligning mot platinabasert kjemoterapi fra en annen studie (IMPRESS). Den indirekte sammenligningen er vurdert til å være beheftet med betydelige svakheter og mangler.

### Sikkerhet

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

### Kostnadseffektivitet

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

- Indirekte sammenligning basert på MAIC
- Legemiddelverket har kun valgt å vurdere andrelinjepasienter
- Legemiddelverket har justert OS kurvene til å være parallelle etter progresjon deretter til å konvergere over 7 år basert på antagelser om relativ lik prognose ved progresjon.
- Oppdaterte legemiddelpriser
- Noen justeringer av ressursbruk knyttet til helsetilstandene slik at dette samsvarer mer med tidligere metodevurderinger innenfor samme sykdomsområde.
- Ingen behandling med osimertinib utover progresjon

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

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	897 788	164 490	733 298
Totale QALYs	2,050	1,367	0,682
Totale leveår	2,658	1,817	0,841
Merkostnad per vunnet QALY	1 074 503		
Merkostnad per vunnet leveår	871 456		

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår tilsier at osimertinib ikke er en kostnadseffektiv behandling.

Produsentens base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	809 725	158 989	650 736
Totale QALYs	1, 910	1,06	0,85
Merkostnad per vunnet QALY	770 605		

### Budsjettkonsekvenser

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

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet oppfyller ikke Tagrisso kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på osimertinib. Se vedlegg 1.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDSFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 LUNGEKREFT .....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	12
1.3 BEHANDLING.....	13
1.3.1 <i>Behandling med osimertinib</i> .....	13
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.3.3 <i>Behandling med komparator (karboplatin og vinorelbin)</i> .....	13
<b>2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>15</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	15
2.1.1 <i>Indirekte sammenligning</i> .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>21</b>
3.1 PASIENTPOPULASJONEN .....	21
3.2 INTERVENSJON .....	22
<b>3.3 KOMPARATOR</b> .....	<b>23</b>
3.4 UTFALLSMÅL .....	24
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	26
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	26
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>29</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	29
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	30
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	30

4.2	RESULTATER.....	32
4.2.1	<i>Firmaets justerte hovedanalyse</i> .....	32
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	34
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	35
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	36
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	37
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	37
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	37
5.3	BUDSJETTVERKNING .....	38
6	DISKUSJON .....	39
7	KONKLUSJON.....	41
	REFERANSER.....	43
	APPENDIKS 1 ALVORLIGHETSBEREGNING.....	45
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	46



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2015_020_AZD9291 i behandling av ikke-småcellet lungekreft
<b>Forslagstiller:</b>	Leverandør, AstraZeneca AS
<b>Legemiddelfirma:</b>	AstraZeneca
<b>Preparat:</b>	Tagrisso
<b>Virkestoff:</b>	Osimertinib
<b>Indikasjon:</b>	Osimertinib er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
<b>ATC-nr:</b>	L01XE35

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09-09-2015
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13-01-2016
Klinikere kontaktet for første gang	03-10-2016
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	31-10-2016
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon første gang	26-02-2016
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket siste gang	07-10-2016
Rapport ferdigstilt:	22-11-2016
Saksbehandlingstid:	254 dager hvorav 75 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. I tillegg kommer 60 dager klokkestopp før overføring til RHF.
Saksutredere:	Christina Sivertsen Bjørn Oddvar Strøm Randi Krøntveit Kristian Samdal
Kliniske eksperter:	Nina Helbekkmo Rune Hørgård Tilseth Reino Heikkilä

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Arealet under kurven
AUP	Apotekets utsalgpris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Beste støttende behandling
CEAC	Cost Effectiveness Acceptability Curve
CT	Computertomografi
CTCEA	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Sirkulerende tumor DNA
EGF	Epidermal vekstfaktor
EGFR	Epidermal vekstfaktor-reseptor
EQ-5D-3L	EuroQol five dimensions questionnaire – three levels
EQ-5D-5L	EuroQol five dimensions questionnaire – five levels
GFR	Glomerulær filtrasjonsrate
IKER	Inkrementell kostnad-effektratio
ISF	Innstatsstyrt finansiering
iv	Intravenøst
LIS	Legemiddelkjøpsamarbeidet
MAIC	Matched adjusted indirekt comparrison
mva	merverdiavgift
NOK	Norske kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
NSQ-NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitel
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasienter, intervensjon, komparator, utfallsmål
PS	Propensity skår
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPT	Relativt prognosetap
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SEK	Svenske kroner
SPC	Preparatomtale
TKI	Tyrosinkinasehemmere
TNM	Tumor, noder, metastaser
TTD	Tid til behandlingsstopp
WTP	Betalingsvillighet

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge, mens på verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen (1). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2010 ble 1559 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1267 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (2). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksposisjon, selv etter korrigerer for røykevaner.

Hos skandinaviske pasienter med lungekreft vil noe over 10 % av pasienter med ikke-småcellet lungekreft ha mutasjoner i EGF (epidermal vekstfaktor) –reseptoren (EGFR) som øker aktiviteten i signalveier som hemmer celledød i disse cellene (3, 4). Flere legemidler retter seg mot disse mutasjonene og er blitt tatt i bruk etter å ha vist effekt på progresjonsfri overlevelse (5). Imidlertid vil de fleste pasientene over tid utvikle mutasjoner som gir resistens mot disse legemidlene. Den vanligste er mutasjonen T790M (en treonin blir endret til metionin i posisjon 790), som rammer omtrent 60 % av pasientene som behandles med EGF-reseptorhemmere (6).

## 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Lungekreft hadde en samlet 5-års overlevelse på 14,4 % for menn og 20,9 % for kvinner i 2015 (7). De fleste langtidsoverlevende 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.

Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mobilitetstap.

Det kan være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med NSCLC. Vi utfører derfor en tentativ/eksplorativ beregning av alvorligheten.

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 90 %. For utfyllende beskrivelse av alvorlighetsberegningene, se appendiks 1. Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode kan NSCLC karakteriseres som en meget alvorlig sykdom for denne populasjonen når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

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

## 1.3 BEHANDLING

### 1.3.1 Behandling med osimertinib

- *Indikasjon*

Osimertinib er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

- *Virkningsmekanisme*

EGF (epidermal vekstfaktor) er en vekstfaktor som binder til EGF-reseptoren, en tyrosinkinasereseptor, på celleoverflaten. Binding av EGF til sin reseptor aktiverer mange ulike prosesser som fremmer celledeling.

Osimertinib er en tyrosinkinasehemmer som irreversibelt binder til EGF-reseptorer med sensitiviserende mutasjoner og T790M-mutasjonen. Den har langt lavere affinitet for EGF-reseptorer av villtype (det vil si en reseptor uten mutasjoner).

- *Dosering*

Anbefalt dose er 80 mg osimertinib én gang daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Dosen kan reduseres til 40 mg én gang daglig dersom pasienten får forlenget QT-tid eller andre bivirkninger som går tilbake ved midlertidig seponering.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene som er sett for osimertinib i de kliniske studiene er diaré, reduksjon i antall blodceller og hudproblemer (utslett, kløe og tørr hud). Interstitiell lungesykdom ble sett hos 2,7 % av pasientene og var dødelig hos 4 av 211 i de kliniske studiene. Det er relativt lite datagrunnlag fra de kliniske studiene, slik at sjeldne bivirkninger trolig ikke er funnet til nå.

### 1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I de nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefales det at pasienter med mutasjon i EGF-reseptoren behandles med tyrosinkinasehemmer (TKI), erlotinib, gefitinib eller afatinib i førstelinje inntil progresjon. I andrelinje anbefales i dag kombinasjonsbehandling med karboplatin og vinorelbin, lik den som gis i førstelinje til pasienter uten mutasjoner i EGF-reseptoren. Osimertinib er nevnt som en mulig behandling etter progresjon på tyrosinkinasehemmere i førstelinje dersom det blir besluttet tatt i bruk av beslutningsforum (8).

### 1.3.3 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 (8)

- *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:  $Dose (mg) = AUC \left( \frac{mg}{ml} \cdot min \right) \cdot (GFR \left( \frac{ml}{ml} \right) + 25)$  med en ønsket AUC på 5, gitt, hver 3. uke.

Vinorelbin doseres ifølge retningslinjene og SPC med 25 mg/m<sup>2</sup>, gitt på dag 1 og 8 i en treukers syklus. Den anbefalte doseringsregimet er vist i tabell 3

Tabell 3 Dosering av dagens standardbehandling mot ikke-småcellet lungekreft (8)

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

- *Bivirkninger*

Karboplatin og vinorelbin er begge cytotoxiske 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.

## 2 KLINISK DOKUMENTASJON AV RELATIV EFFEKT

AstraZeneca har utført et litteratursøk i aktuelle databaser for å identifisere relevante studier som kunne adressere effektforskjeller mellom osimertinib og relevant komparator. Produsenten baserer sin effektdokumentasjon hovedsakelig på den kliniske dokumentasjonen som ble anvendt for å søke markedsføringstillatelse (AURA) og den mest relevante studien for komparator (IMPRESS). IMPRESS studien ble valgt fordi denne studien har data for pasienter med T790M-mutasjonen. AstraZeneca leverte opprinnelig en ujustert indirekte sammenligning for å dokumentere relativ effekt. Dette ble ikke godtatt som tilstrekkelig dokumentasjon. Legemiddelverket har mottatt justert indirekte sammenligning basert på siste datauttrekk.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

	AURAext	AURA2	AURA
Design	Fase II Åpen studie	Fase II Åpen studie	Fase I Åpen studie
Pasientpopulasjon	Pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI og tidligere hadde vært med i AURA-studien. Positive for mutasjonen T790M i EGF-reseptoren Alder ≥ 18 år (20 år i Japan) WHO-performance score = 0 eller 1  N=201 (61 i andrelinje, 140 i tredje eller høyere linjer)	Pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som har hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI. Positive for mutasjonen T790M i EGF-reseptoren Alder ≥ 18 år (20 år i Japan) WHO-performance score = 0 eller 1  N=210 (68 i andrelinje, 142 i tredje eller høyere linjer)	253 pasienter med metastatisk eller lokalavansert ikke-småcellet lungekreft som hadde hatt progresjon på minst én tidligere EGFR-TKI
Intervensjon	80 mg osimertinib én gang daglig	80 mg osimertinib én gang daglig	20 mg – 240 mg osimertinib én gang daglig
Komparator	Ingen	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	Objektiv responsrate (ORR)*	Objektiv responsrate (ORR)*	
Sekundære utfallsmål	Varighet av respons Tid til start av respons Progresjonsfri overlevelse (PFS) etter RECIST 1.1 Krymping av svulst Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet	Varighet av respons Sykdomskontrollrate Progresjonsfri overlevelse (PFS) etter RECIST 1.1 Krymping av svulst Totaloverlevelse (OS) Sikkerhet	

		Livskvalitet	
--	--	--------------	--

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

## Resultater

Siden pasientene i AURAext og AURA2 var svært like ble data fra disse studiene analysert sammen. Dette gir en total pasientpopulasjon på 411 pasienter. Data fra AURA2/ext er vist under:

Tabell 4: Resultater av AURAext og AURA2

	AURA2/ext
ORR	70,9 % (64,0 – 77,1)
PFS	11,0 mnd.
OS (andel døde)	24 %

Legemiddelverket har også fått tilgang til PFS, ORR og responsvarighet fra AURA3-studien. Denne fase III studien randomiserte 419 pasienter til å motta enten osimertinib (279 pasienter) eller platinabasert kjemoterapi (140 pasienter). Pasientene som var inkludert i studien hadde tidligere hatt progresjon med en EGFR-TKI, og har T790M-mutasjonen i EGF-reseptoren, men var ikke tidligere blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi. Oppdaterte data fra denne studien er ventet i desember 2016.

## IMPRESS-studien

Som grunnlag for den indirekte sammenligningen har AstraZeneca benyttet en arm fra IMPRESS-studien (9). IMPRESS-studien var en studie som skulle sammenligne gefitinib (en førstelinjes EGFR-TKI), gitt sammen med cisplatin og pemetreksed, med cisplatin og pemetreksed hos pasienter som har hatt progresjon på gefitinib i førstelinje. Pasientene som ble inkludert i studien hadde tidligere hatt relativt god effekt av gefitinib, minst 6 måneders stabil sykdom.

I studien ble det testet for T790M-mutasjonen, og det er pasienter som ble inkludert i kontrollarmen (cisplatin og pemetreksed) og hadde T790M-mutasjonen som danner grunnlag for pasientpopulasjonen i den indirekte sammenligningen mot osimertinib i denne metodevurderingen. Pasientkarakteristika som inngikk i den indirekte sammenligningen er oppsummert i tabell 4 under.

## AURA3

AURA3-studien er en fase 3-studie hvor osimertinib blir sammenlignet med platinadublett kjemoterapi (pemetreksed sammen 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. Studien er foreløpig ikke publisert, men Legemiddelverket har fått tilgang til data for PFS og ORR fra studien.



## Pågående studier

Det pågår flere studier der osimertinib blir brukt sammen med andre legemidler under utprøving til behandling av lungekreft, men disse er i en tidlig utviklingsfase. Der foregår også studier med osimertinib brukt i førstelinje og hos pasienter som er blitt eller skal opereres. For en oversikt over disse studiene, se [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))

### 2.1.1 Indirekte sammenligning

Legemiddelverket etterspurte en justert indirekte sammenlikning av effektmål for osimertinib og platinabasert kjemoterapi for anvendelse i vurderingen av kostnadseffektiviteten til osimertinib sammenliknet med platinabasert kjemoterapi. AURA ext/2 er enarmede studier og en matching-adjusted indirect comparison (modifikatorjustert indirekte sammenligning, MAIC) mot platinabasert kjemoterapi ble etterspurt med data fra siste datauttrekk (november 2015).

En propensityskår (PS)-vektet kohortbalanserende teknikk ble bruk for å justere forskjellene mellom sammenslåtte AURA ext/2 data og populasjonen med T790M mutasjon fra kontrollarmen til IMPRESS studien (platinabasert kjemoterapi). Variabler til matching ble valgt etter klinisk vurdering som aktuelle prediktorer for behandlingseffekt og deretter statistisk testet for forskjeller mellom de to studiene ( $p < 0.2$ ). I en logistisk regresjonsmodell for å estimere PS ble følgende variable inkludert:

Tabell 5 Pasientkarakteristika anvendt for å estimere PS

Variable	Osimertinib	Platinum doublet chemotherapy	Std. Diff.	p value
Total number of patients	405 (100.0%)	60 (100.0%)		
Age cont (N)			0.615	<.0001
mean, sd	62.19 (10.73)	55.73 (10.28)		
median	63.00	55.00		
min, max	35.00, 89.00	38.00, 79.00		
Region (n, %)				<.0001
Asia	209 (51.6%)	48 (80.0%)	-0.627	
Rest of the world	196 (48.4%)	12 (20.0%)	0.627	
Ethnicity (n, %)				0.0020
Asian	240 (59.3%)	48 (80.0%)	-0.463	
Other	165 (40.7%)	12 (20.0%)	0.463	
Baseline target lesion size imputed (N)			0.333	0.1435
mean, sd	60.32 (38.37)	49.57 (24.64)		
median	51.90	52.13		
min, max	10.40, 229.40	12.70, 121.80		
Smoking pack year history [0=Never, 1=Ever with PYS<30, 2=Ever with PYS>=30 (n, %)]				0.0868
0	290 (71.6%)	39 (65.0%)	0.142	
1	83 (20.5%)	11 (18.3%)	0.055	
2	32 (7.9%)	10 (16.7%)	-0.269	
Respiratory	280 (69.1%)	19 (31.7%)	0.808	<.0001
Hepatic [including gall bladder]	119 (29.4%)	10 (16.7%)	0.306	0.0401

Pericardial effusion	15 (3.7%)	8 (13.3%)	-0.350	0.0013
Prior radiotherapy	198 (48.9%)	16 (26.7%)	0.471	0.0013
TNM Classification - Distant Metastases	307 (75.8%)	55 (91.7%)	-0.440	0.0058
TNM Classification - Regional Lymph Nodes N3 or N4	103 (25.4%)	27 (45.0%)	-0.419	0.0016

Note: For categorical variables, p-values were based on Chi-Square test or Fishers exact test (50% or more of the cells have expected counts of less than 5). For continuous variables, p-values were based on T-Test or on the Wilcoxon rank-sum test if normality assumption was violated (Shapiro-Wilk test). Platinum doublet chemotherapy=Standard-of-care [=placebo arm of IMPRESS study]

Matchingen ble gjort ved hjelp av trimming av de genererte PS i stedet for individuell PS matching. Trimmingsprosessen går ut på å ekskludere observasjoner som er utenfor et gitt PS intervall felles for begge behandlingsarmer. Dette betyr at alle pasienter utenfor dette overlappet ekskluderes. Ut fra dokumentasjonen ser det ut til at trimmingen var asymmetrisk. Etter trimming var det fortsatt flere variabler som viste betydelig ulikhet mellom de to pasientpopulasjonene (alder, region, etnisitet, TNM klassifisering – regionale metastaser) og ytterligere reduksjon i disse ulikhetene ble gjort med analyse der PS ble vektet ved bruk av den inverse sannsynligheten for å bli tilordnet en behandling (kalt IPTW analyse). Resultatene av den indirekte sammenligningen på progresjonsfri og totaloverlevelse er vist i tabell 6 og 7 under.

Tabell 6 Resultat PFS fra PS-justert analyse

Treatment	N	Patients with events, n (%)	Median PFS (months) 95% CI	Treatment effect (osimertinib vs platinum-based doublet chemotherapy)		Two-sided p-value
				HR	95% CI	
Osimertinib	288	158 (54.9)	11.0 9.626, 12.517	0.275	0.185, 0.407	<0.0001
Platinum-based doublet chemotherapy	53	41 (77.4)	5.3 2.793, 5.520			

The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as a factor and PS as a covariate.

HR <1 favours osimertinib. Progression includes death in the absence of RECIST progression.

RECIST= Response evaluation criteria in solid tumors (version 1.1).

Tabell 7 Resultat OS fra PS-justert analyse

Treatment	N	Number (%) of patients with events	Median OS (months) 95% CI	Treatment Effect (osimertinib vs platinum doublet chemotherapy)		2 sided p-value
				Hazard Ratio	95% CI	
Osimertinib	N=288	62 (21.5)	NC*	0.402	0.241, 0.672	<0.001
Platinum doublet chemotherapy			14.1 11.3, 20.5			
	N=53	38 (71.7)				

The analysis was performed using a Cox proportional hazards model with treatment as a factor and estimated propensity score as a covariate.

A hazard ratio < 1 favours osimertinib. NC\*= Not able to calculate.

- *Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon*

Hovedtyngden av den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på ikke-randomiserte, ikke-kontrollerte enkeltarmsstudier av fase I og II hvor det primære endepunktet var objektiv responsrate med progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse som sekundære endepunkter. Selv om objektiv responsrate er tilstrekkelig til å dokumentere at et legemiddel har effekt for å oppfylle kriterier for markedsføringstillatelse, anser Legemiddelverket ikke dette endepunktet som relevant for helseøkonomiske analyser. Objektiv responsrate er heller ikke inkludert som endepunkt i den innsendte helseøkonomiske analysen. Resultatene i de helseøkonomiske analysene er derfor heftet med meget stor usikkerhet.

De viktige, klinisk relevante endepunktene både i den helseøkonomiske modellen og i klinisk praksis er progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Ved siste datauttrekk for osimertinib var 24 % av pasientene døde og 55 % av pasientene hadde hatt progresjon. Data fra studiene er ikke modne nok til å vurdere den relative effekt på totaloverlevelse. Legemiddelverket legger derfor ikke vekt på totaloverlevelsedata fra den indirekte sammenligningen i den videre analysen.

Legemiddelverket legger til grunn PFS i egne analyser. Data for PFS har nådd median, er robuste på tvers av behandlingslinjer, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket legger derfor den innsendte dokumentasjon til grunn for den relative forskjellen i PFS.

Legemiddelverket mener at den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig til å dokumentere forskjell i progresjonsfri overlevelse, men at dokumentasjonen i seg selv ikke er egnet til å estimere totaloverlevelse.

#### Indirekte sammenligning

Metoden skiller seg fra en MAIC som beskrevet av Signorovitch *et al* (10) på hvordan dataene matches og kan ikke vurderes som en MAIC som sådan. Det er generert PS 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. Antall pasienter ville med en slik tilnærming blitt styrt av antallet fra T790M subgruppen fra IMPRESS. Det angis i litteraturen at hvis baseline karakteristika er svært ulike mellom studiene, så er en reduksjon i statistisk styrke på grunn av lav effektiv utvalgsstørrelse et nødvendig resultat av riktig matching (10). 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 (11).

I tillegg er det ikke korrigert for at pasientene i de ulike studiene hadde ulik behandlingserfaring. I AURA2/AURAext hadde kun 129 av 411 pasienter ikke fått minst en tidligere, hovedsakelig platinabasert, kjemoterapi, mens pasientene i IMPRESS ikke tidligere hadde fått kjemoterapi. I midlertid er PFS-effekten av osimertinib nokså uavhengig av behandlingslinje i AURA2/ext.

Trimmingen av PS gjør at resultatene blir vanskelige å tolke og validiteten er vanskelig å vurdere. Samtidig økes også usikkerheten av at 70 % av pasientene i AURAext/AURA2 ikke oppfylte inklusjonskriteriene i IMPRESS. Legemiddelverket mener derfor at den indirekte sammenligningen har svakheter som gjør den dårlig egnet til å trekke konklusjoner om relativ effekt mellom osimertinib og platinabasert kjemoterapi, og at det er stor fare for at det er introdusert systematiske skjevheter i denne sammenligningen.

Resultatene for PFS fra den indirekte sammenlikningen kunne imidlertid valideres mot foreløpige resultater fra AURA3. [REDACTED]

Resultatet for OS kunne ikke valideres tilsvarende og godtas ikke som effekttestimat i den helseøkonomiske analysen.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJONEN

- Norsk klinisk praksis

Den aktuelle pasientpopulasjonen er pasienter med avansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft og T790M-mutasjonen i EGF-reseptoren. Osimertinib har indikasjonssordlyd som ikke spesifiserer påkrevd tidligere behandling. Andel pasienter med påvist T790-mutasjon som er ubehandlet er meget lavt (under 1%,(12)). I samsvar med studiene forventes det at pasientene i klinisk praksis er tidligere behandlet med førstelinje TKI. Gjennomsnittsalderen hos pasienter med lungekreft i Norge er omkring 70 år og 55 % er menn. Omtrent 12 % blir diagnostisert med en aktiverende mutasjon i EGF-reseptoren og disse mutasjonene er omtrent tre ganger hyppigere hos kvinner enn menn (13).

- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis).

Pasientkarakteristika i studiene AURA2 og AURA ext er presentert under. I studiene hadde 69 % av pasientene fått kjemoterapi i AURAext/AURA2, mens ingen av pasientene i IMPRESS studien som det ble sammenlignet med hadde fått kjemoterapi tidligere.

#### AURA2

Patient characteristics (% of patients)	All (N=210)	2nd line (n=68)	≥ 3rd line (n=142)
Age: mean years (SD)	62.9 (10.91)	64.0 (11.76)	62.4 (10.48)
Sex: male/female	30.5/69.5	35.3/64.7	28.2/71.8
Race: white/Asian	34.3/62.9/2.9	38.2/57.4/4.4	32.4/65.5/2.1
Never/former smoker	76.2/22.9		
Prior chemotherapy for aNSCLC			
Platinum-containing	64.3	0	95.1
Doublet + bevacizumab	11.4	0	16.9

#### AURA ext

Patient characteristics (% of patients)	All (N=201)	2nd line (n=61)	≥ 3rd line (n=140)
Age: mean years (SD)	61.4 (10.58)	62.6 (10.24)	60.9 (10.73)
Sex: male/female	33.8/66.2	32.8/67.2	34.3/65.7
Race: white/Asian	38.2/57.3	40.7/54.2	30.7/58.6
Never/former smoker	66.7/33.3		
Prior chemotherapy for aNSCLC:			
Platinum-containing	60.7	0	87.1
Doublet + bevacizumab	12.4	0	17.9
Adenocarcinoma (all types)	97.5	98.4	97.1

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

Populasjonen i modellen er pasienter med avansert NSCLC med EGFR T790M mutasjon som har progrediert på eller etter førstelinjebehandling med EGFR-TKI. Pasientkarakteristikken som inngår i modellen er sammenslåtte data fra de kliniske studiene og deretter justert slik beskrevet i kapittel 2 om indirekte sammenligning. Etter forespørsel fra Legemiddelverket har AstraZeneca oppdatert analysen slik at det er mulig å selekere rene andrelinjepasienter.

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at pasienter i norsk klinisk praksis trolig vil få osimertinib som andrelinjebehandling før kjemoterapi og har derfor valgt å legge til grunn pasienter som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi (andrelinjepasienter).

Det er betydelig flere asiater i begge sammenligningsarmene enn i norsk klinisk praksis. Forekomsten av sensitiverende EGFR-mutasjoner er betydelig høyere blant øst-asiater enn i vestlig populasjon (14). Data fra det amerikanske krefregisteret (SEER) viser også at pasienter med asiatisk bakgrunn har en betydelig lavere dødelighet enn europeiske. Dette medfører at man ikke nødvendigvis kan anta lik effekt hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter. Data fra AURA-studiene tyder også på at asiatiske pasienter har en noe bedre objektiv responsrate ved bruk av osimertinib enn ikke-asiatiske pasienter, (70,0 % mot 60,2 %) men forskjellen bør tolkes med varsomhet grunnet små populasjoner (12).

Legemiddelverket mener denne fordelingen i pasientpopulasjonen er en svakhet i analysen, men har vurdert at uttrekk og analyser basert på de få relevante pasientene ikke er hensiktsmessig i denne omgang.

Legemiddelverket legger til grunn pasienter i andrelinjebehandling basert på AURA-studiene i egne analyser.

## 3.2 INTERVENSJON

- Klinisk praksis

I følge godkjent preparatomtale skal osimertinib 80 mg doseres en 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 en gang daglig.

- Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene ble osimertinib dosert i henhold til preparatomtale, men pasientene hadde mulighet til å bli behandlet etter progresjon dersom de var klinisk stabile, og tilgjengelige data tyder på at dette ble gjort i relativt stor utstrekning. På tidspunktet for siste datauttrekk hadde 183 av 411 pasienter sluttet på behandling og 227 av 411 pasienter hadde opplevd progresjon. Median behandlingstid i studiene er 4,5 måneder lenger enn progresjonsfri overlevelse.

- Innsendt modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen antas det at alle pasienter behandles med osimertinib 80 mg daglig til progresjon. Modellen tillater også å velge behandlingstid i henhold til studiene (time to treatment discontinuation TTD) og å forlenge behandling etter progresjon. Median behandlingstid i AstraZenecas hovedanalyse er lik PFS fra studiene.

- Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener, basert på data fra førstelinjes EGFR-TKI-behandling, at pasientene i klinisk praksis vil slutte på behandlingen ved progresjon. Legemiddelverket mener doseringen og intervensjon i de kliniske studiene og i modellen samsvarer med klinisk praksis, og har valgt å legge behandling frem til progresjon til grunn i vår hovedanalyse. På grunn av usikkerhet om behandling med osimertinib vil bli brukt i klinisk praksis etter progresjon, har Legemiddelverket gjort sensitivitetsanalyser der behandlingstid ble basert på studiedata.

### 3.3 KOMPARATOR

- Klinisk praksis

I henhold til de norske retningslinjene for behandling av lungekreft er det anbefalt karboplatin og vinorelbin, gitt i fire til seks sykluser, brukes til å behandle pasienter som har progresjon på førstelinje EGFR-TKI.

- Innsendt klinisk dokumentasjon

I IMPRESS-studien og den indirekte sammenligningen ble det brukt cisplatin sammen med pemetreksed, mens det i de norske retningslinjene hovedsakelig anbefales karboplatin sammen med vinorelbin (8). Det finnes ingen studier som direkte sammenligner 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 (15).

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

Komparator er karboplatin, gitt etter Calverts formel med et behandlingsmål (AUC) på 5 min \*mg/ml karboplatin og 25 mg per m<sup>2</sup> 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

Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, kliniske eksperter og innsendt dokumentasjon at platinabasert kjemoterapi, i form av karboplatin og vinorelbin, er relevant komparator for osimertinib i den aktuelle pasientpopulasjonen.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

- Innsendt klinisk dokumentasjon

I AURAext-studien var objektiv responsrate 61,3 %, mens den i AURA2-studien var 70,9 %. Siden begge studiene var svært like ble de analysert sammen og den samlede progresjonsfrie overlevelsen var 11 måneder. Det er ikke mulig å beregne median totaloverlevelse, siden kun 24 % av pasientene var døde ved siste analyse (CTD3).

- Innsendt modell

I den innsendte justerte indirekte sammenligningen med oppdaterte data er baseline pasientkarakteristika i AURA2/ext og IMPRESS balansert, den er dermed mer sammenlignbar enn den opprinnelige ujusterte analysen som Legemiddelverket opprinnelig mottok. Resultatene for PFS og OS fra den justerte indirekte sammenligningen er presentert i tabell 7 under.

Tabell 8 Estimert PFS og OS med Cox proportional hazard modell

	PFS (median)	OS (median)
Osimertinib (N=288)	11,0 mnd.	16,4 mnd. /NC*
Platinabasert kjemoterapi (N=53)	5,3 mnd.	14,1 mnd.
Hazard Ratio	0,334	0,402

\*not able to calculate

AURA programmet inneholder umodne effektdata med kort oppfølgingstid. Parametrisering av PFS og OS ble gjort av firma ved å følge retningslinjer som beskrevet av NICE. Data fra den indirekte sammenlikningen ble anvendt for å ekstrapolere kurveforløpet til PFS og OS. Behandlingsarmene ble tilpasset individuelt, siden firmaet mener dataene er for umodne til å teste antagelsen om proporsjonal hasard.

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

Etter diskusjon med Legemiddelverket sendte produsenten inn en oppdatert modell hvor det var mulig å estimere totaloverlevelse basert på lik effekt etter progresjon i begge armene. Denne metoden innebærer videre at vi må gjøre antagelser om hvor lang tid det tar før OS-kurvene til osimertinib og komparator konvergerer.

- Legemiddelverkets vurdering

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Legemiddelverket har valgt å vektlegge at tilgjengelige data for progresjonsfri overlevelse som er nokså modne og viser en betydelig effekt. [REDACTED]



Parametriseringen av PFS med Weibullfunksjon gir en god tilpasning til de tilgjengelige kliniske data for osimertinib. For komparatorarmen var generalisert gamma og log-normal bedre tilpasset iht. AIC og BIC. Visuell kurvetilpasning for disse vises ikke. Weibull ser ut til å underestimere komparatorarmen. Hvorvidt log-normal og generalisert gamma funksjon gir bedre tilpasning for komparatorarmen, kan ikke vurderes fordi kurvene ikke er vist. Legemiddelverket godtar framskrivning av PFS med Weibullfunksjon for osimertinib.

#### Totaloverlevelse (OS)

I AURA2/ext var 24 % av pasienten døde ved siste datainnsamling. Legemiddelverket mener det er meget vanskelig å bruke disse dataene til å informere kurvevalg i modellen, og at det ikke er mulig å si hvilket av kurvevalgene som gir mest realistisk kurveforløp. Dette medfører betydelig usikkerhet i modellen.

Legemiddelverket har valgt å legge til grunn antagelse om lik prognose ved oppstart av platinadublettbehandling for begge behandlingsarmene. Dette betyr at Legemiddelverket ikke godtar den estimerte post-progresjon overlevelsen basert på de umodne data for overlevelse, da dette ikke er dokumentert eller godt begrunnet med hensyn til hva som er biologisk plausibelt. AstraZeneca leverte en oppdatert modell som tilrettela for slike antagelser. Denne tilnærmingen innebærer at overlevelseskurvene etter pasientene progredierer starter ut parallelt i begge behandlingsarmene, og deretter konvergerer over tid. Hvor raskt kurvene konvergerer kan justeres i modellen.

Det synes plausibelt å velge konvergeringstid basert på prognose ved progresjonstidspunktet for osimertinib sammenlignet med totaloverlevelse i platinaarmen, siden pasienter som opplever progresjon på osimertinib fortsatt vil kunne få den samme behandlingen som pasientene i platinaarmen ved oppstart i studien. Denne antagelsen støttes av eksterne data. I en førstelinjestudie ble pasientene behandlet med EGFR-TKI til progresjon og de fikk deretter påfølgende behandling rettet mot T790M-mutasjonen (osimertinib eller olmutinib) etter de hadde progrediert. Disse pasientene hadde en totaloverlevelse på noe under 4 år, men progredierte til å motta påfølgende behandling (osimertinib og olumutinib) etter omtrent ett år. Dette kan tilsvare at omtrent tre års overlevelse fra oppstart med osimertinib i andrelinje kan være en plausibel antagelse i Legemiddelverkets analyse (16, 17).

Denne tilnærmingen gir følgende tid i modellerte helsetilstander:

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Gjennomsnittlig tid i PFS	12,86 mnd.	5,23 mnd.	7,63 mnd.
Gjennomsnittlig tid i PD	21,01 mnd.	17,39 mnd.	3,62 mnd.
Gjennomsnittlig tid i OS	33,87 mnd.	22,62 mnd.	11,25 mnd.

- Legemiddelverkets konklusjon vedrørende effektdata

Legemiddelverket mener at effekten på endepunktene objektiv respons rate (ORR) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse (OS). Effektdokumentasjonen er ikke egnet for å vurdere relativ effekt av totaloverlevelse. Legemiddelverket har derfor lagt til grunn PFS-data og antagelse om lik prognose ved oppstart av platinadublettbehandling for begge behandlingsarmene, for å vurdere om osimertinib er kostnadseffektiv sammenlignet med dagens tilbud med platinadublett.

Grunnet manglende overlevelsesdata er det svært stor usikkerhet knyttet til relativ effekt av osimertinib sammenlignet med dagens behandlingstilbud.

### 3.4.2 Bivirkninger

- Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste bivirkningene ved bruk av osimertinib er diaré og hudbivirkninger. Omtrent tre av ti pasienter opplevde alvorlige bivirkninger (CTCEA grad 3 eller høyere), og 19,7 % reduserte dosen grunnet bivirkninger. I tillegg sluttet 4,1 % av pasientene med osimertinib grunnet bivirkninger og 2,2 % (9 pasienter) døde av mistenkte bivirkninger. Siden studiene ble gjort uten kontrollarm er det vanskelig å si hvor mange av de meldte bivirkningene som skyldes behandlingen, og hvor mange som skyldes underliggende sykdom.

- Innsendt modell

Frekvensen for bivirkninger er hentet fra de sammenslåtte AURA studiene for osimertinib og fra IMPRESS studiet for komparator. Inklusjonskriterier til modellen var: insidens mer enn 10% i en av armene, av grad 3 eller høyere ifølge Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Bivirkninger og de relaterte kostnadene og nyttetap inngår i modellen som en engangshendelse den første uken.

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at kravet om insidens på mer enn 10% er for høyt og at dette burde vært avgrenset til 5%. Det er ikke undersøkt nærmere i hvilken retning dette mest sannsynlig ville påvirket IKER fordi det ikke vil påvirke resultatene i stor grad ettersom bivirkning blir inkludert som en engangshendelse.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

- Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i helsetilstandene relatert til NSCLC (EGFR T790M mutasjon) ble samlet inn med EQ-5D-5L i AURA2 hver sjette uke. Det finnes ingen validerte tariffen for EQ-5D-5L og derfor ble en «crosswalk» på britisk tariff utført(18). Gjennomsnittlige nytteverdier ble kalkulert

ved å beregne gjennomsnittet for alle måletidspunktene til hver pasient innen respektive helsetilstand. Nyttevektene under stammer fra datauttrekk i november 2015.

- *Innsendt modell*

**Tabell 9 Nyttevekt knyttet til helsestadiene (AURA2)**

Helsestadium	N	Gjennomsnittlig nytte	SD
PFS (progresjonsfri)	158	0,812	0,014
PD (progresdiert)	39	0,751	0,031

Det er inkludert nyttetap relatert til bivirkninger av grad 3 eller 4, disse inkluderes i modellen den første syklusen (uken) (19).

**Tabell 10 Nyttetap knyttet til bivirkninger**

Bivirkning	Nyttetap
Diare	0,047
Utslett	0,032
Kvalme	0,048
Utmattelse	0,073
Oppkast	0,048
Febril neutropeni	0,09
Neutropeni	0,09

- *Legemiddelverkets vurdering*

Det er samlet inn nyttevekter direkte fra studien som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Det bemerkes at nyttevektene synes å være noe høye og har en høyere differanse mellom PFS og PD sammenlignet med en tidligere metodevurderinger for lignende pasientgrupper. På den andre siden er differansen mindre sammenlignet med aktuelle alternativer funnet i litteraturen. De høye nyttevektene kan skyldes sensitivitet i måleverktøyet, eller svakheter i metoden for å overføre EQ-5D-5L til EQ-5D-3L. Det kan også skyldes studiedesign og måten det ble samlet inn på ettersom siste oppdaterte datauttrekk førte til høyere nyttevekt i PD-stadiet enn først levert. Samtidig, i samme datauttrekk ble nyttevekten i PFS-stadiet noe lavere.

Modellen tillater flere nyanserte valgmuligheter. Dette er behandlingsspesifikke nyttevekter og muligheten til å differensiere mellom respondere og stabile pasienter i progresjonsfri tilstand. Dette settet med nyttevekter er basert på en ujustert sammenligning hvilket bringer betydelig usikkerhet inn i analysen. Å anvende behandlingsspesifikke nyttevekter hadde lite å si for resultatene. Legemiddelverket har vurdert variasjoner av nyttevekter i egne sensitivitetsanalyser presentert i kapittel 4.

Nyttetapsvektene er sammenlignbare med metodevurderinger innen samme terapiområde og vurderes som plausible. Legemiddelverket vil likevel påpeke muligheten for underestimert av bivirkninger når dette kun blir inkludert en gang den første uken i modellen. Variasjoner av nyttetap, i forbindelse med bivirkninger har imidlertid liten innvirkning på resultatet, men dette kan skyldes måten bivirkninger inkluderes i modellen på.

Legemiddelverket vurderer forutsetningene i firmaets hovedanalyse på nyttevekter som akseptabel, men det er usikkerhet knyttet til disse beregningene.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

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

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

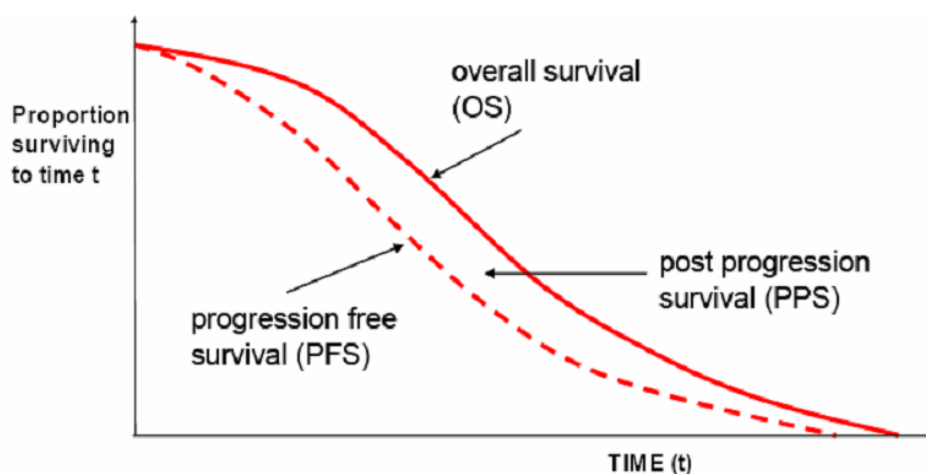
- Modellbeskrivelse

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 sin hovedanalyse. 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 2 Modellstruktur og helsetilstander



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 3.linjebehandling fram til overgang til død. Tredjelinjebehandling består av tradisjonell behandling eller støttende behandling. Kostnadene til 3.linjebehandling er modellert som en engangskostnad ved overgang til PD. Det er også tilknyttet nytteverdi for hver av helsetilstandene.

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

- Legemiddelpris
- Behandlingslengde
- Konvergeringstid
- Pasientpopulasjon 2.linje
- Livskvalitetsvektene

- Legemiddelverkets vurdering

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

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

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

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

- Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddelkostnader

I modellen er maksimal AUP eks. mva. og dosering i henhold til SPC anvendt. Hetteglass deles ikke, slik at kostnader knyttet til svinn er inkludert i modellen. For kombinasjonsbehandling med kjemoterapi er det antatt bruk av vinorelbin + karboplatin. Modellen tillater scenarioanalyse med cisplatin, pemetreksed og docetaxsel.

Legemiddel	Administrering	NOK per dose	NOK per år
Osimertinib (Tagrisso)	Oralt hver dag	1 943,58	709 000
Platinabasert kjemoterapi (vin+carb/Cis)	IV hver tredje uke	6 448,56	111 000
Pemetreksed monoterapi	IV hver tredje uke	20 817,92	360 000
Docetaxsel monoterapi	IV hver tredje uke	8 356,48	144 000

Dosering av kjemoterapi settes basert på kroppsoverflate. Firma har anvendt mål fra den svenske populasjonen i aldersgruppen 60-69, hvor gjennomsnittlig høyde og vekt for kvinner er 165,0 cm, 62,2 kg. Tilsvarende for menn 177,0 cm og 74,5 kg.

##### 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 6855 og 2476 NOK.

### Helsetilstandskostnader

For tilstandene PFS og PD inkluderer modellen estimerte kostnader for forbruk av helsetjenester forbundet med sykdommen. Disse kostnadene er hhv 558 NOK og 212 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 oppgitt av en norsk klinisk ekspert. Det er også inkludert kostnader knyttet til overgangen fra PD til død. Firma antar at 50% av pasientene mottar terminal behandling på sykehus og estimerer kostnader av median antall dager på sykehus (20 dager) siste tre måneder (20). Med prisliste fra SAMDATA utgjør dette 191 600 NOK.

### 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 86,13 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 basert på ekspertuttalelse og ISF prisliste.

### Påfølgende legemiddelbehandling

Modellen tillater å inkludere påfølgende behandlingkostnader, men er ikke inkludert i hovedanalysen. 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, overvåking 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.

- Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene i modellen er gjennomgått men ikke vurdert inngående ettersom disse kostnadene har svært liten påvirkning på utfallet bortsett fra legemiddelprisen til osimertinib. Legemiddelverket har utført følgende endringer i egne beregninger: Oppdatert legemiddelkostnader, justert noen av antagelsene knyttet til ressursbruk til helsetilstandene PF og PD samt terminale kostnader slik at dette samsvarer med tidligere metodevurderinger. Nye kostnader per uke PFS: NOK 496, PD: NOK 1172, terminale kostnader: NOK 53898. Disse justeringene har liten innvirkning på resultatet.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets justerte hovedanalyse

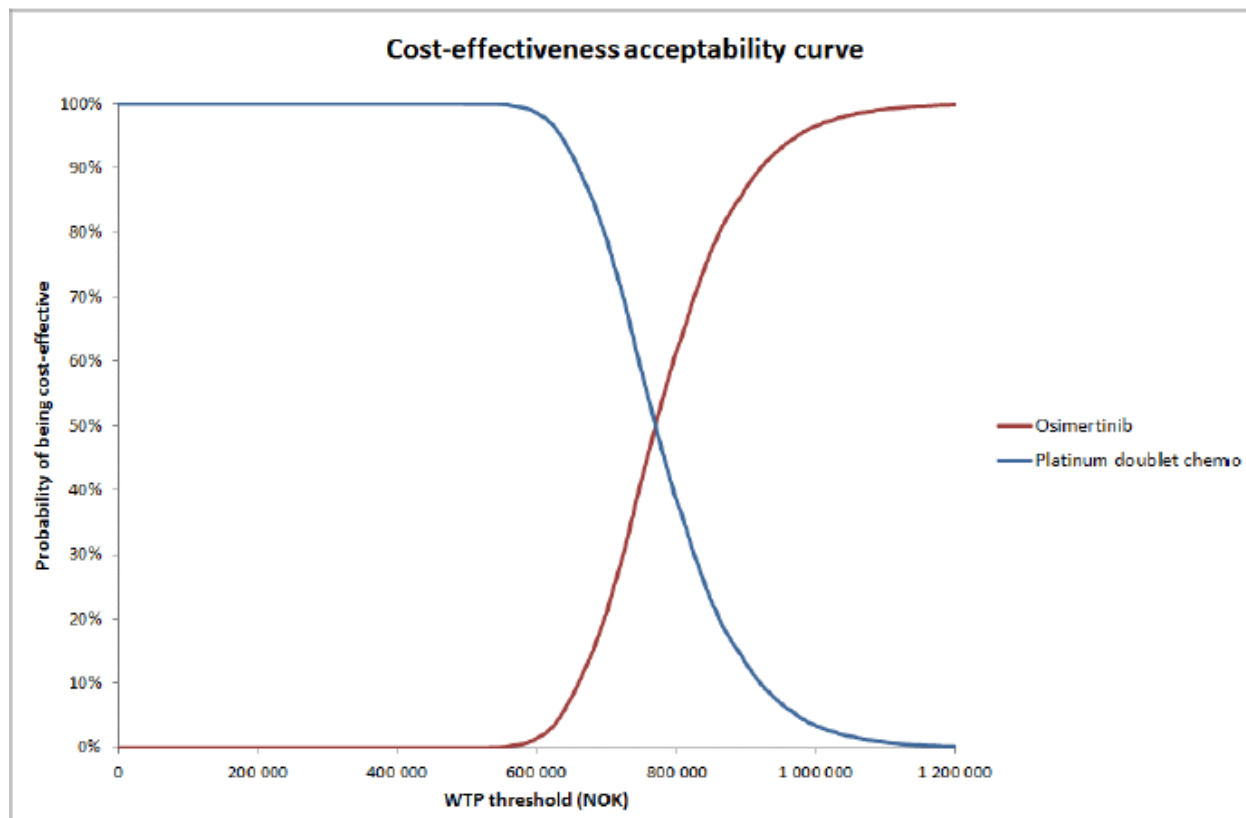
Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	809 725	158 989	650 736
Totale QALYs	1, 910	1,06	0,85
Merkostnad per vunnet QALY	770 605		

Resultatene til AstraZenecas hovedanalyse er på ca. 770 000 NOK per kvalitetsjusterte leveår. Dette scenariet er basert på den opprinnelige ujusterte indirekte sammenligningen.

AstraZeneca har utført enveis sensitivitetsanalyser basert på sin egen innsendte hovedanalyse ved å variere enkeltparametere med 20%. Resultatet indikerer at livskvalitetsvektene av helsetilstandene og diskontering av utfallsmål har størst påvirkning på IKER. Legemiddelpris ble ikke inkludert i sensitivitetsanalysene. Videre har de utført en «*Cost Effectiveness Acceptability Curve*» (CEAC) med en WTP på 800 000. Her ser vi at det er omtrent 50% sannsynlighet for at osimertinib er kostnadseffektivt hvis vi er villig til å betale 770 000 per kvalitetsjusterte leveår.





AstraZeneca har også belyst hvor følsom IKER er for valg av PFS- og OS-funksjon. Som vist i figuren under er det betydelig usikkerhet knyttet til ekstrapolering av studiedata, men dette er å forvente når data er umodne. I de scenariene med best statistisk tilpasning for OS medfører dette en meget høy IKER.

OS function	Treatment	AIC rank	Discounted cumulative cost (NOK)	Discounted cumulative QALYs	ICER (NOK/QALY)
Exponential	Tagrisso	5	817 715	2.892	517 004
	PDC	5	164 774	1.629	
Weibull (base case)	Tagrisso	2	809 725	1.910	770 605
	PDC	3	158 989	1.066	
Gompertz	Tagrisso	1	800 876	1.080	10 305 200
	PDC	4	158 421	1.017	
Log-logistic	Tagrisso	3	814 216	2.793	438 557
	PDC	1	161 227	1.304	
Log-normal	Tagrisso	6	818 061	4.121	237 453
	PDC	2	161 973	1.358	
PFS function	Treatment	AIC rank	Discounted cumulative cost (NOK)	Discounted cumulative QALYs	ICER (NOK/QALY)
Exponential	Tagrisso	5	1 026 975	1.952	990 190
	PDC	6	154 211	1.071	
Weibull (base case)	Tagrisso	1	809 725	1.910	770 605
	PDC	2	158 989	1.066	
Gompertz	Tagrisso	2	696 534	1.889	653 501
	PDC	1	158 425	1.065	
Log-logistic	Tagrisso	4	1 206 327	2.029	1 112 906
	PDC	4	160 979	1.090	
Log-normal	Tagrisso	6	1 391 435	2.094	1 209 581
	PDC	5	158 482	1.075	
Generalized Gamma	Tagrisso	3	703 957	1.890	660 964
	PDC	3	158 951	1.065	

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- Indirekte sammenligning basert på MAIC
- Legemiddelverket har kun valgt å vurdere andrelinjepasienter
- Legemiddelverket har justert OS kurvene til å være parallelle etter progresjon deretter til å konvergere over 7 år basert på antagelser om noenlunde lik prognose ved progresjon.
- Oppdaterte legemiddelpriser

- Noen justeringer på ressursbruk knyttet til helsetilstandene slik at dette samsvarer mer med tidligere lignende metodevurderinger. Ny kostnad per uke PFS: NOK 496, PD: NOK 1172, terminale kostnader: NOK 53898.
- Ingen behandling med osimertinib utover progresjon

#### Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	897 788	164 490	733 298
Totale QALYs	2,050	1,367	0,682
Totale leveår	2,658	1,817	0,841
Merkostnad per vunnet QALY	1 074 503		
Merkostnad per vunnet leveår	871 456		

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført flere scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets analyse som vist over.

I studien ble totalt 71% av pasientene (77% blant andrelinjepasienter) behandlet lengre enn til progresjon. Median Time to Treatment Discontinuation (TTD) var ikke nådd ved siste datauttrekk, men firmaet har estimert dette til å utgjøre omtrent 15,5 mnd. hvilket vil si en forlenget behandlingstid på ca. 3,5 mnd. Firmaet har lagt til rette for flere muligheter for å modellere TTD, eller forlenget behandlingstid med PFS supplert med antagelser fra kliniske eksperter. Legemiddelverket legger til grunn at en forlenget behandling tilsvarende to mnd. er plausibelt. Dette scenarioet resulterer i en IKER på NOK 1 238 821 per kvalitetsjusterte leveår.

Ved å selektere kun andrelinjepasienter blir datagrunnlaget mindre og dermed introduserer vi ytterligere usikkerhet, men styrken er at de riktige pasientene er inkludert. Ved å anta alle pasienter fra andrelinje og utover resulterer dette i en IKER på 1 283 000 millioner NOK.

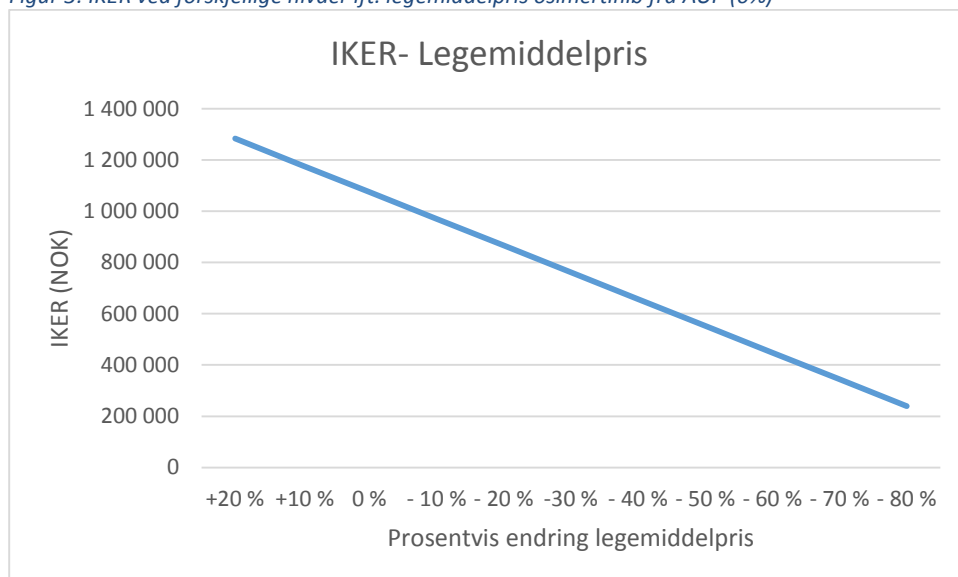
Ettersom valg av parametrisk kurve blir mindre relevant når vi antar lik prognose etter progresjon har vi ikke utført videre sensitivitetstesting av kurvevalg. I stedet har vi variert lengden på tid til behandlingsarmene konvergerer. Legemiddelverket mener at det kan være like sannsynlig at prognosen er tilsvarende som i scenariet hvor behandlingsarmene konvergerer over fem år.

- Konvergeringstid på fem år resulterer i en IKER på NOK 1 334 997 per kvalitetsjusterte leveår.
- Konvergeringstid på 10 år resulterer i en IKER på NOK 848 787 per kvalitetsjusterte leveår.

Legemiddelverket har utforsket sensitivitet av nyttevektene:

- Nyttevekter tilsvarende metodevurdering på tilsvarende terapiområde (PFS 0,739, PD 0,688). Dette resulterte i en IKER på NOK 1 177 000 per kvalitetsjusterte leveår.
- Nyttevekt fra litteraturen (21) (PFS 0,74, PD 0,59). Dette resulterte i en IKER på NOK 1 218 000 per kvalitetsjusterte leveår.
- Behandlingsspesifikke nyttevekter beregnet av en ujustert populasjon fra studiene: 920 902 NOK per kvalitetsjusterte leveår.
- Kostnad per QALY ved ulike prosentvis økning og reduksjon fra dagens maksimalpris.

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris osimertinib fra AUP (0%)



### 4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av osimertinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for osimertinib til andrelinjebehandling av EGFR T790M mutasjonspositiv NSCLC, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi: 1 074 503 NOK med dagens legemiddelpriser. Merkostnad per vunnet leveår er 871 476 NOK.

Effekttestimatene som inngår for å anslå kostnadseffektiviteten er basert på umodne data fra enkeltarmstudier hvilket øker andelen og usikkerheten i en rekke antagelser som er lagt til grunn. AURA3 studiet vil kunne føre til et betraktelig bedre beslutningsgrunnlag.

På bakgrunn av alvorlighetsberegninger, men uten å ta hensyn til de store usikkerhetene i resultatene, mener Legemiddelverket at merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår tilsier at Tagrisso ikke er en kostnadseffektiv behandling.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på osimertinib. Se vedlegg 1.

## 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. 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 85 % 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. I den opprinnelige budsjettanalysen ble det gjort noen forsiktige anslag på tiden det tar å innføre rutine med testing av T790M mutasjon hvilket vi har oppjustert til å utgjøre 100 %. Det antas avslutningsvis at 55 % tester positivt på T790M mutasjon.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tagrisso (osimertinib) i de første fem årene er presentert i tabell 12. Dersom Tagrisso (osimertinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 13.

Tabell 13: 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)	54	55	57	59	60
Platinabasert kjemoterapi	2	3	3	3	3

Tabell 14: 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	56	58	60	61	63

### 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Kostnadene er basert på legemiddelprisen forbundet med behandlingsvarighet som er beregnet i den helseøkonomiske modellen, tid i PFS. Gjennomsnittlig behandlingskostnad med Tagrisso er om lag 910 000 NOK per pasient når gjennomsnittlig behandlingstid er lagt til grunn uten andre relaterte

kostnader. Dersom vi antar to måneder ekstra behandlingstid blir gjennomsnittlig kostnad per pasient på 1 052 000 NOK.

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 15 i millioner kroner.

Tabell 15: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	2014	2015	2016	2017	2018
Tagrisso (osimertinib)	46 326 416	50 991 231	52 457 610	53 950 078	55 469 034
Platinabasert kjemoterapi	384 291	395 456	406 820	418 387	430 158
Budsjettvirkning av anbefaling	45 942 125	50 595 775	52 050 789	53 531 691	55 038 875

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tagrisso (osimertinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 55 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Hvis pasientene mottar Tagrisso i snitt to mnd. ekstra, blir merkostnaden femte året på ca. 64 millioner kroner. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 DISKUSJON

---

Metodevurderinger basert på enkeltarm fase I/II studier er å forventes i større grad i takt med føringer om å ta i bruk effektive medikamenter uten et for stort tidsgap etter utstedt markedsføringstillatelse. På generelt grunnlag fører dette imidlertid til at usikkerheten i de helseøkonomiske analysene øker betydelig. Dette på grunn av mindre sikre effektdata i seg selv, og også mangel på relevante endepunkter som påkreves i helseøkonomiske analyser.

Denne metodevurderingen for osimertinib er basert på data som i utgangspunktet har vært tilstrekkelig for å dokumentere effekt og sikkerhet i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse. Derimot er den relative effekten av behandling med osimertinib sammenlignet med dagens behandlingstilbud ikke godt dokumentert. Metodevurderingen er beheftet med betydelig usikkerhet når det gjelder estimering av relativ effekt siden vi ikke kan legge effektdokumentasjon om totaloverlevelse til grunn.

I denne metodevurderingen er det gjort antagelser om lik prognose ved oppstart av platinadublettbehandling for begge behandlingsarmene. Det var også nødvendig å gjøre antagelser om hvor raskt behandlingsarmene sammenfaller med hverandre. Antagelsene er veiledet av dokumentert PFS i AURA2/ext, upubliserte data om PFS fra AURA3, samt prognosen til pasienter i førstelinjebehandling. Oppdaterte data fra fase III studiet AURA3 vil kunne redusere usikkerheten betraktelig.

Det kan forventes noe lengre behandlingstid ut over progresjon. Dette henger både sammen med hvor hyppig pasienten blir monitorert og når progresjon oppdages, og at det kan vurderes som at pasienten fremdeles har nytte av behandlingen selv om det er påvist progresjon. Hvis vi modellerer flere behandlinger kan det også diskuteres om nyttevekten knyttet til PFS eller PD skal tilegnes i denne perioden. Vanligvis er nyttevektene knyttet til helsetilstandene, men det kan argumenteres med at nyttevekten ikke er direkte knyttet til progrediering av svulst slik det gjerne er modellert. Hvis det blir gitt ekstra behandlinger utover progresjon, bør ikke bare den ekstra kostnaden inngå, men også den potensielle ekstra nytten. Likevel har vi antatt behandling kun til progresjon i hovedanalysen, særlig fordi osimertinib er forventet brukt i andrelinje med eksisterende tredjelinjealternativer. Dette synes å stemme overens med retningslinjer og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Osimertinib er priset svært høyt hvilket forsterker usikkerheten for betalingsvilligheten gitt de effektdata vi har i dag.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Oppdaterte AURA2 og AURA3 datas som viser dårligere effekt av osimertinib enn antatt i hovedanalysen
- Behandlingslengde i klinisk praksis er lengre uten at dette gir mereffekt

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Nye effektdata (AURA3) viser at forlenget PFS også fører til forlenget overlevelse etter progresjon
- Relativ effekt er bedre enn antatt
- Lavere pris på osimertinib



## 7 KONKLUSJON

---

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*

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

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 90 %. NSCLC klassifiseres som en sykdom med meget alvorlig alvorlighetsgrad på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling.

- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*

Legemiddelverket mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate (ORR) og PFS er godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse (OS). Effektdokumentasjon er ikke egnet for å vurdere relativ effekt av totaloverlevelse, derfor har Legemiddelverket lagt til grunn PFS-data og antagelse om lik prognose ved oppstart av platinadublettbehandling for begge behandlingsarmene. AURA3-studien vil kunne gi mer informasjon om relativ effekt mot komparator og gi et bedre beslutningsgrunnlag.

Effektforskjellene er meget usikre. Legemiddelverket, godtar (med forbehold) innsendt dokumentasjon som god nok, men de antagelsene Legemiddelverket har lagt til grunn.

- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*

Legemiddelverket har bedt om flere oppdaterte versjoner av modellen for å komme fram til et plausibelt scenario gitt de data vi har tilgjengelig i dag.

Merkostnad for osimertinib sammenliknet med platinabasert kjemoterapi ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

- 1 074 503 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 871 456 NOK per vunnet leveår.

Basert på beregning av alvorlighetsgrad og merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, har Legemiddelverket grunnlag for å konkludere med at osimertinib ikke er en kostnadseffektiv behandling for T790 mutasjonspositiv NSCLC sammenliknet med platinabasert kjemoterapi.

Statens legemiddelverk, 22-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Christina Sivertsen  
Bjørn Oddvar Strøm  
Randi Krontveit  
Kristian Samdal

## REFERANSER

---

1. Krefregisteret. Fakta om kreft - lungekreft 2015. Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft/>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2015. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/982/Lungekrefthandlingsprogram-IS-2337.pdf>.
3. 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.
4. Weber B, Hager H, Sorensen BS, McCulloch T, Mellemegaard A, Khalil AA, et al. EGFR mutation frequency and effectiveness of erlotinib: A prospective observational study in Danish patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;83(2):224-30.
5. 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.
6. 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.
7. Krefregisteret. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2016. Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin-2015.pdf>.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2016.
9. Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.
10. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(10):935-45.
11. 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.
12. European Medicines Agency. Assessment report - Tagrisso. 2015.
13. Brustugun OT, Helland A, Fjellbirkeland L, Kleinberg L, Ariansen S, Jebsen P, et al. Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(8):952-5.
14. 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).

15. 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.
16. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(5):577-89.
17. Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC: Overall survival data from the phase IIB trial LUX-LUNG 7. *ESMO; København*2016.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Chouaid C, Mitchell P, Agulnik J, Herder G, Lester J, Vansteenkiste J, et al. PCN110 Health-Related Quality of Life in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Value in Health*. 2012;15(4):A227.

## APPENDIKS 1 ALVORLIGHETSBEREGNING

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i udiskonterte QALYs som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen (QALE)). I begge tilfeller er tapet beregnet ved dagens standard behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

Tabell 16: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	63
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	15,57
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	14,07
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	90,3 %

## 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 sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

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

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

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

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

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

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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



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

## VEDLEGG 1 NY PRIS FOR OSIMERTINIB- OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING

---

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av osimertinib (Tagrisso) har LIS vært i forhandling med AstraZeneca om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på [REDACTED] på AUP eks. mva nivå. Dette gir en betydelig lavere IKER (inkrementell kostnadseffektivitet) enn den vurderingen som var basert på maksprisen. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for osimertinib endres.

**I den oppdaterte hovedanalysen med den nye legemiddelprisen for Tagrisso blir merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår [REDACTED] NOK. Merkostnaden per vunnet leveår blir om lag [REDACTED] NOK.**

Legemiddelverket mener at behandling med osimertinib (Tagrisso) ikke er kostnadseffektiv behandling med tilbudt prisrabatt. Den inkrementelle kostnadseffektiviteten er usikker.

	Osimertinib	Platinabasert kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	[REDACTED]	164 490	[REDACTED]
Totale QALYs	2,050	1,367	0,682
Totale leveår	2,658	1,817	0,841
Merkostnad per vunnet QALY		[REDACTED]	
Merkostnad per vunnet leveår		[REDACTED]	

Ny legemiddelpris for osimertinib endrer også Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvens ved innføring av Tagrisso. Den totale årlig budsjettkonsekvens blir ca [REDACTED] millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

## VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

### Notat fra AstraZeneca vedrørende Legemiddelverkets metodevurdering av Tagrisso.

I hovedsak synes vi Legemiddelverket (SLV) har gjennomført en grundig og balansert metodevurdering av Tagrisso. Det er imidlertid sentrale antagelser i Legemiddelverkets metodevurderingen som kan utfordres. Dette gjelder særlig i forhold til vurderingen av den indirekte sammenligningen som er gjennomført, og hvordan man ekstrapolerer total overlevelse for Tagrisso utover oppfølgingstiden i den kliniske studien. Dette er forhold som er svært avgjørende for resultatene av kostnadseffektivitetsanalysen, da effekten i kostnadseffektivitets analysen måles i kvalitetsjusterte leveår. Totaloverlevelse sammen med livskvalitets mål er hovedkomponentene når man skal estimere vunnede kvalitetsjusterte leveår.

AURA studiene som var grunnlag for den regulatoriske godkjenningen av EMA i februar 2016 var enarmede fase 2 studier. Det er derfor gjort en indirekte sammenligning med tilsvarende relevante pasienter fra IMPRESS studien. Det er underveis i prosessen supplert med fase 3 data som bekrefter den indirekte sammenligningen.

I fravær av direkte sammenlignende studier er den metodikken som er valgt med indirekte sammenligner mellom ulike kliniske studier å anse som den beste evidensen på det nåværende tidspunkt. Dette er langt på vei akseptert av SLV. Det vil åpenbart være usikkerhet knyttet til denne type analyser. Vi mener imidlertid det er grunnlag for å hevde at SLV har lagt til grunn i overkant konservative antagelser i sine estimer. Vi mener man med stor grad av rimelighet burde akseptere en viss total overlevelsesgevinst fra den indirekte sammenligningen. SLV har utelukkende lagt til grunn progresjonsfri overlevelse i sine analyser.

I sin metodevurdering har Legemiddelverket justert OS kurvene til å være paralelle etter progresjon deretter til å konvergere over 7 år basert på antagelser om relativt lik prognose etter progresjon. Vi vil peke på at ved å gjøre relativt marginale endringer i Legemiddelverkets antagelse om når de to overlevelseskurvene konvergerer, fra 7 til 8 år, vil kostnadseffektiviteten bedres betydelig.

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

### TREM - studien

Vi vil for ordens skyld også gjøre oppmerksom på TREM-studien som har inkludert nærmere 50 norske pasienter på Tagrisso. I Norge pågår studien ved Radiumhospitalet og St Olavs hospital. Odd Teje Brustugen er hovedutprøver. Det medisinske behovet for Tagrisso er betydelig for pasienter i en svært alvorlig tilstand.

<http://www.nlcg.no/node/129>

**Status for Tagrisso i andre land**

Evalueringen av Tagrisso pågår for tiden i en rekke land. Flere andre land har imidlertid allerede besluttet i ta i bruk Tagrisso. Som eksempel kan nevnes Danmark der Tagrisso har vært i full bruk siden slutten av april i år. I England kom det en positiv beslutning om å ta i bruk Tagrisso fra NICE i begynnelsen av oktober.

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