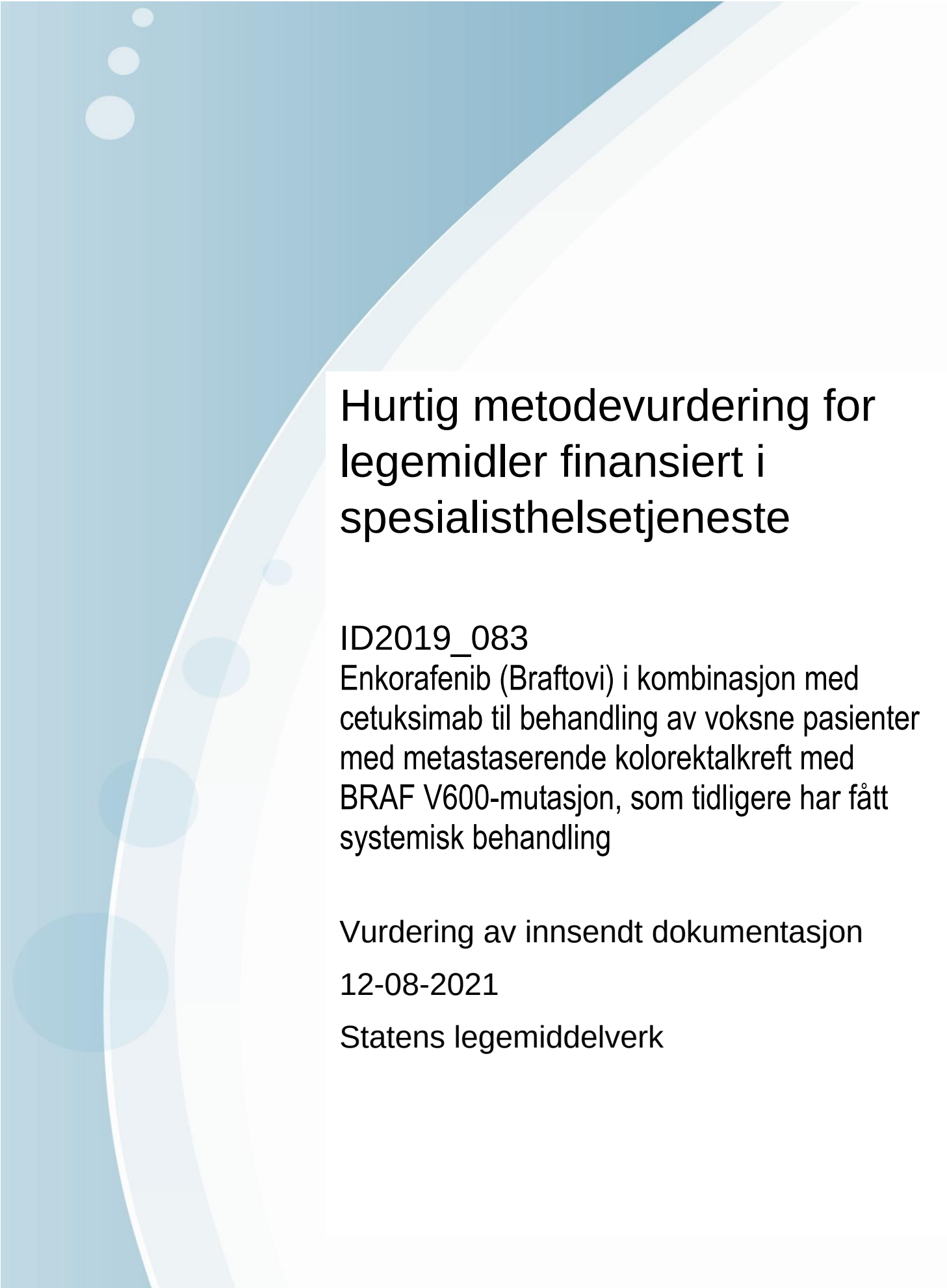




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_083

Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-08-2021

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet Braftovi (enkorafenib) i kombinasjon med Erbitux (cetuximab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Braftovi i henhold til bestilling ID2019_083 *Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden AB (heretter Pierre Fabre).

Bakgrunn

Braftovi er et legemiddel til behandling av voksne mCRC-pasienter med BRAF V600-mutasjon, i 2. linje eller senere. Den generelle kliniske effekten ved behandling av BRAF-mutert mCRC er dokumentert gjennom utstedelsen av markedsføringstillatelsen. Om lag 140 pasienter er anslått å være aktuelle for behandling med enkorafenib hvert år i Norge.

Pasientgruppen har dårligere prognose enn mCRC-pasienter generelt. Nasjonalt handlingsprogram gir ikke spesifikke anbefalinger for behandling i 2. linje eller senere for pasienter med BRAF-mutasjoner. Kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab er det som i størst grad brukes hos denne pasientgruppen i 2. linje i Norge idag.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på studien BEACON, der enkorafenib i kombinasjon med cetuximab er sammenlignet med kjemoterapi (FOLFIRI eller irinotekan etter legens valg) i kombinasjon med cetuximab. Studien viser bedring i total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total responsrate (ORR). Studien viste også en noe bedre sikkerhetsprofil for pasienter som ble behandlet med kombinasjonen enkorafenib og cetuximab sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kjemoterapi i kombinasjon med cetuximab (1).

Legemiddelverket mener at effekten av enkorafenib + cetuximab er godt dokumentert i BEACON-studien, men at behandlingen som ble gitt i kontrollarmen i studien (kjemoterapi + cetuximab) er lite relevant for norsk klinisk praksis. Ifølge klinikere er det kjemoterapi + bevacizumab som brukes mest i dag. Pierre Fabre har sendt inn indirekte sammenligninger for å belyse relativ effekt i forhold til ulike behandlinger som brukes i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener imidlertid at det ikke er mulig å etablere troverdige estimer på relativ effekt basert på de innsendte indirekte sammenligningene. Basert på innspill fra klinikere har Legemiddelverket valgt å bruke relativ effekt fra BEACON-studien som mål på relativ effekt av enkorafenib og cetuximab i forhold til dagens standardbehandling i Norge (dvs. kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab).

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon, behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15,6 QALY (kvalitetsjusterte leveår). Metastaserende CRC med BRAF V600E-mutasjon er en alvorlig sykdom.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest relevant, med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP ekskl. mva), er inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for enkorafenib og cetuximab sammenlignet med kjemoterapi og bevacizumab beregnet til:

748 443 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og

499 310 NOK per vunnet leveår (LYG).

Dersom man legger til grunn konfidensielle legemiddelpriser (LIS AUP ekskl. mva) blir IKER [redacted] per vunnet QALY og [redacted] per vunnet leveår.

Det er utført en rekke sensitivitets- og scenarioanalyser. De største usikkerhetene er knyttet til fremskriving av totaloverlevelse og legemiddelkostnader. Med bruk av piecewise Gompertz fremskrivingsfunksjon for totaloverlevelse i enkorafenib-armen og loglogistisk i komparatorarmen ble IKER omtrent 530 000 NOK. IKER økte til omtrent 1 million NOK ved bruk av piecewise generalisert gamma i enkorafenib-armen og loglogistisk funksjon i komparatorarmen. Bruk av standard logistisk i begge armer resulterte i en IKER på omtrent en million NOK. I tillegg ligger det usikkerhet i at data fra kontrollarmen i BEACON-studien (kjemoterapi + cetuximab) brukes i legemiddelverkets hovedanalyse basert på antakelsen om at sikkerhet og effekt av kontrollarmen tilsvarer dagens standardbehandling i Norge (kjemoterapi + bevacizumab).

I modellen er legemiddelkostnader basert på faktisk legemiddelbruk fra kliniske studier og svinn er ikke inkludert i Legemiddelverkets hovedanalyse. Når man økte dosering i henhold til preparatomtalen for alle legemidler, økte IKER til 842 537 NOK. I et scenario hvor man inkluderer legemiddelsvinn øker IKER til 830 235 NOK.

I et scenario hvor pasienter i komparatorarmen får kun kjemoterapi øker IKER til 877 658 NOK.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for legemiddelkostnadene for sykehusene ved å ta i bruk Braftovi til behandling av mCRC med BRAF-mutasjon vil være om lag 49 millioner NOK i år fem (maksimal AUP inkl. mva). Inkluderer man andre kostnader (bivirkningshåndtering, legemiddeladministrasjon, kostnader i livets slutfase og etterfølgende behandling) blir budsjettvirkningen 53,5 millioner NOK i år fem. Budsjettvirkning med rabatterte LIS priser er [redacted] i år fem (kun legemiddelkostnader) og [redacted] med alle andre kostnader. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlet Braftovi (enkorafenib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Braftovi i henhold til bestilling ID2019_083 *enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 140 pasienter er anslått å være aktuelle for behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon, behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15,6 QALY. Metastaserende CRC med BRAF V600E-mutasjon er en alvorlig sykdom.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke målrettet behandling for BRAF-mutert mCRC i dag, og ikke spesifikke anbefalinger i nasjonale retningslinjer for 2. linje eller senere. BRAF-mutasjon indikerer dårligere prognose og klinikere beskriver at pasientene generelt har liten effekt av tilgjengelig behandling.

I følge klinikere er det kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab som i størst grad brukes hos denne pasientgruppen i 2. linje eller senere i Norge i dag. Kjemoterapi alene brukes også hos noen pasienter. Videre brukes kjemoterapi i kombinasjon med anti-EGFR (cetuksimab eller panitumumab) i mindre grad. Fra 3. linje brukes også trifluridin/tipiracil og regorafenib hos noen. Legemiddelverket mener kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab er mest relevant som komparator for metodevurderingen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på studien BEACON, der enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab er sammenlignet med kjemoterapi (FOLFIRI eller irinotekan etter legens valg) i kombinasjon med cetuksimab. Pasienter med mCRC med BRAF-mutasjon som hadde progrediert etter én eller to behandlinger ble inkludert i studien. Studien viser bedring i OS (totaloverlevelse), PFS (progresjonsfri overlevelse) og ORR (total responsrate). Median OS for pasienter som fikk enkorafenib + cetuksimab sammenlignet med kjemoterapi + cetuksimab var henholdsvis 9,3 vs 5,9 måneder (HR = 0,61 (95 % KI 0,48 – 0,77), p-verdi < 0,0001) ved datakutt i august 2019. Median PFS var henholdsvis 4,3 vs 1,5 måneder (HR = 0,44 (95 % KI 0,35 – 0,55), p-verdi < 0,0001) (2).

Legemiddelverket mener at effekten av enkorafenib + cetuksimab er godt dokumentert i BEACON-studien, men at behandlingen som ble gitt i kontrollarmen i studien (kjemoterapi + cetuksimab) er lite relevant for norsk klinisk praksis. Det foreligger ikke direkte sammenlignende studier av relativ effekt i forhold til dagens standardbehandling ved BRAF-mutert mCRC. Pierre Fabre har sendt inn indirekte sammenligninger for å belyse relativ effekt mot ulike behandlinger i norsk klinisk praksis. Det finnes imidlertid generelt lite tilgjengelig dokumentasjon hos pasientgruppen og Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere troverdige estimater på relativ effekt i forhold til norsk klinisk praksis basert på de innsendte indirekte sammenligningene. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at effekten av kontrollarmen i BEACON-studien er tilsvarende som kjemoterapi + bevacizumab som brukes mest i dag.

Basert på dette har Legemiddelverket valgt å bruke relativ effekt fra BEACON-studien som mål på relativ effekt av enkorafenib + cetuksimab i forhold til dagens standardbehandling i Norge (dvs. kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab).

Sikkerhet

Generelt viste enkorafenib + cetuksimab en lettere håndterbar bivirkningsprofil enn kontrollarmen i studien. Dette gjelder også sammenlignet med dagens standardbehandling i Norge (kjemoterapi + bevacizumab), som i likhet med kontrollarmen i studien også inkluderer kjemoterapi. I BEACON-studien ble bivirkninger av grad 3 eller høyere observert hos 50 % av pasientene som fikk enkorafenib + cetuksimab mot hos 61 % i kontrollarmen. De hyppigst forekommende bivirkningene (> 25 %) var: fatigue, kvalme, diaré, akneiform dermatitt, magesmerter, artralgi/smerter i muskler og skjelett, nedsatt appetitt, utslett og oppkast (1, 3).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og i løpet av behandlingsprosessen bedt Pierre Fabre om å oppdatere kostnader for komparatorarmen fra cetuksimab til bevacizumab (mest brukt i norsk klinisk praksis). Denne analysen anser Legemiddelverket som firmaets base case.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse avviker fra firmates base case på følgende punkter:

- Startalder i modellen er endret til 65 år (norsk klinisk praksis)
- Framskrivning for PFS er endret til piecewise loglogistisk i begge armene
- Kostnader for resurssbruk, IV behandling og livets slutfase er oppdatert
- Indeks for aldersjustering av nyttevekter er oppdatert (iht nyeste retningslinjer fra 2020)
- Behandlingsspesifikke nyttevekter ble erstattet med samlede (pooled) nyttevekter

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse. Basert på maksimal AUP ekskl. mva. per pasient, diskonterte tall.

	Enkorafenib + cetuximab	Kjemoterapi + bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	639 461	239 863	399 599
Totale QALYs	1,180	0,646	0,534
Totale leveår	1,771	0,971	0,800
Merkostnad per vunnet QALY			748 433
Merkostnad per vunnet leveår			499 310

Merkostnad for kombinasjonen enkorafenib og cetuximab sammenlignet med kombinasjonen kjemoterapi og bevacizumab når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP ekskl. mva er:

- 748 433 NOK per vunnet QALY
- 499 310 NOK per vunnet leveår

Merkostnad for kombinasjonen enkorafenib og cetuximab sammenlignet med kombinasjonen kjemoterapi og bevacizumab når legemiddelpriser er basert på LIS AUP ekskl. mva er [REDACTED] per vunnet QALY og [REDACTED] per vunnet leveår.

De viktigste faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten er fremskrivning av totaloverlevelse og legemiddelkostnader.

Tabellen under viser resultater fra Pierre Fabres basecaseanalyse.

Tabell 2 Resultater fra Pierre Fabres basecase analyse. Basert på AUP ekskl. mva. per pasient, diskonterte tall.

	Enkorafenib + cetuximab	Kjemoterapi + bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	553 057	191 748	361 309
Totale QALYs	1,223	0,662	0,561
Totale leveår	1,771	0,971	0,800
Merkostnad per vunnet QALY			644 053
Merkostnad per vunnet leveår			451 466

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Braftovi (enkorafenib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 53,5 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret, tatt legemiddelkostnader og andre kostnader i beregning. Budsjettvirkningen for kun legemiddelkostnader blir 49 millioner NOK i år fem.

Budsjettvirkningen for kun legemiddelkostnader med rabatterte LIS priser er [REDACTED] i år fem, og øker til [REDACTED] NOK når man inkluderer andre kostnader (bivirkningshåndtering, legemiddeladministrasjon, livets slutfase, etterfølgende behandling). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Selv om effekten av enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab er godt dokumentert i BEACON-studien, er komparatorarmen (kjemoterapi + cetuksimab) lite relevant for norsk klinisk praksis, da kjemoterapi + bevacizumab er mest brukt hos denne pasientpopulasjon i Norge. Legemiddelverket mener at kjemoterapi + bevacizumab er mest relevant som komparator.

Legemiddelverket mener at det ikke er mulig å etablere troverdige estimerer på relativ effekt i forhold til dagens standardbehandling basert på innsendte indirekte sammenligninger. Basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket brukt data fra BEACON-studien for å vurdere relativ effekt, men brukt kostnader for kjemoterapi + bevacizumab i kontrollarmen. Legemiddelverkets hovedanalyse bygger dermed på klinikerenes vurdering av tilsvarende effekt av komparatorarmen i studien og kjemoterapi + bevacizumab, som introduserer noe usikkerhet i beregningen av IKER.

Legemiddelverket har testet usikkerhet rundt IKER i flere scenarioanalyser. De faktorene som påvirker resultatene mest er framskriving av overlevelseshdata og legemiddelkostnader (se Appendiks 1).

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 METASTATISK KOLOREKTALKREFT MED BRAF V600E-MUTASJON	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV METASTASERT KOLOREKTALKREFT MED BRAF-MUTASJON I 2. LINJE ELLER SENERE	16
1.4.1 <i>Behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuximab</i>	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	17
1.4.3 <i>Komparator</i>	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	20
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	27
3.4 UTFALLSMÅL	28
3.4.1 <i>Effekt</i>	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	44
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	47
4 ØKONOMISK ANALYSE	51
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	51
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	52
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	52

4.1.3	<i>Legemiddelverkets vurdering av innsendte kostnader</i>	55
4.2	RESULTATER	57
4.2.1	<i>Firmaets basecase analyse</i>	57
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	57
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	58
4.2.4	<i>Legemiddelverkets oppsummering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	59
5	OPPSUMMERING	61
	APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER	64
	APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER	66
	APPENDIKS 3 BUDSJETTBEREGNINGER	70
	A.1 Budsjettkonsekvenser	70
	A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	71
	A.1.2 Estimat av kostnadsutviklingen	71
	A.1.3 Legemiddelkostnad per pasient	71
	A.1.4 BUDSJETTVERKNING	72
	APPENDIKS 4 BEHANDLING MED KOMPARATORER	74
	Behandling med fluroruracil (5-FU)	74
	Behandling med irinotekan	74
	Behandling med oksaliplatin	76
	Behandling med kapecitabin	76
	Behandling med bevacizumab	77
	APPENDIKS 5 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER	78
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	82
	REFERANSER	83

LOGG

Bestilling:	ID2019_083 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.
Forslagstiller:	Myndighet, Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Pierre Fabre, Pharma Norden AB
Preparat:	Braftovi
Virkestoff:	Enkorafenib
Indikasjon:	Enkorafenib er indisert i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling
ATC-nr:	L01XE46
Prosess	
Tidspunkt for ny indikasjon for legemidlet	02-06-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-01-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-09-2020
Klinikere kontaktet for første gang	20-11-2020, norsk komparator avklart med klinikere 12-03-2021
LIS kontaktet for første gang	21-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-12-2020, 10 og 11-02-2021, 23-03-2021 (avklart norsk komparator), modell korleksjon 28-04-2021 (PSA, DSA analyser)
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-01-2021 (oppdatert modell med validerte nyeste OS data). Motatt oppdatert modell versjon 16-02-2021. Modellversjon med norsk komparator motatt 06-04-2021. Piecewise for OS modell motatt 13-04-2021. Endelig modell med korrigert PSA og DSA motatt 29-04-2021.
Rapport ferdigstilt:	12-08-2021
Saksbehandlingstid:	331 dager hvorav 73 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 258 dager.
Saksutredere:	Zinajda Zolic-Karlsson, Ane Funderud, Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Halfdan Sørbye, Haukeland universitetssjukehus (Bergen) Ingunn Hatlevoll, St Olavs sykehus (Trondheim) Jørgen Smeby, Oslo universitetssykehus
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 information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BEACON CRC	Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer (klinisk studie)
BIC	Bayesian information criterion
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BRAF	B-Raf proto-oncogene
CRC	Kolorektalkreft (Colorectal cancer)
DOR	Varighet av respons (Duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus
ECOG 0	Ingen funksjonsbegrensninger
ECOG 1	Kan utføre lettere oppgaver/aktiviteter selv
ECOG 2	Oppegående > 50 % av våken tid på døgnet
ECOG 3	Sengeliggende/i stol > 50 % av våken tid på døgnet
ECOG 4	Sengeliggende, avhengig av hjelp
EGFR	Epidermal growth factor receptor, epidermal vekstfaktorreseptor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	Hazard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat (pasienter som mottok minst en dose studiemedisin)
i.v.	intravenøs
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
KO	kroppsoverflate
LYG	Vunne leveår
MVA	Merverdiavgift
mCRC	Metastatisk kolorektalkreft
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (USA)
ORR	Total responsrate (Overall response rate)
OS	Totaloverlevelse (Overall survival)

OUS	Oslo universitetssykehus
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TTD	Behandlingsvarighet (Time to treatment discontinuation)
TTR	Tid til respons
VEGF	Vascular endothelial growth factor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av legemidlet Braftovi (enkorafenib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av Braftovi i henhold til bestilling ID2019_083 *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.*

Enkorafenib er en peroral BRAF-hemmer som i kombinasjon med EGFR-hemmeren cetuksimab har godkjent indikasjon til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

I denne metodevurderingen sammenlignes kostnaden og nytten ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab med dagens standardbehandling hos denne pasientgruppen.

1.2 METASTATISK KOLOREKTALKREFT MED BRAF V600E-MUTASJON

Det ble i 2019 diagnostisert 4295 nye tilfeller av kolorektalkreft (tykk- eller endetarmskreft) i Norge (4), og denne kreftformen er dermed den hyppigste kreftformen etter brystkreft hos kvinner og prostatakreft hos menn. Insidensraten er økende, og de norske kolorektalkrefttallene er høye både i nordisk og europeisk sammenheng. Man antar at økt forekomst generelt skyldes livsstilsfaktorer (alkohol, fedme og høyt inntak av rødt kjøtt) og aldring i befolkningen.

De fleste tilfeller av kolorektalkreft utvikles via godartede forstadier, såkalte polypper eller adenomer. Screeningprogrammer for å oppdage tidlige stadier, hvor man tester blod i avføring eller utfører koloskopi, er innført i en rekke land, og et nasjonalt tarmscreeningprogram er planlagt innført i Norge i løpet av 2021.

Ofte gir ikke kolorektalkreft symptomer før sent i sykdomsforløpet, og rundt 25 % av pasientene har allerede utviklet fjernmetastaser ved diagnosetidspunktet. Om lag halvparten utvikler metastatisk sykdom i løpet av sykdomsforløpet (5). Metastatisk sykdom innebærer en forventet 5-årsoverlevelse på 10-20 % mens pasienter med lokalisert sykdom på diagnosetidspunktet har en 5-årsoverlevelse på 70 % (4).

BRAF-mutasjon er en ytterligere negativ prognostisk markør. Median overlevelse for pasienter med BRAF-mutert mCRC som hadde mottatt 1. linjebehandling var 14 måneder fra diagnosetidspunkt i skandinavisk uselektert kohort mot 20 måneder hos pasienter uten BRAF-mutasjon (6).

BRAF-mutasjon korrelerer med høy alder, kvinner og høyresidig tumor. BRAF-genet koder for serin/treoninkinasen B-raf. Mutasjonen i BRAF-genet er i 95 % av tilfellene V600E, det vil si at aminosyren valin (V) er byttet ut med glutamat (E) ved kodon 600. Mutasjonen fører til at enzymet B-raf er konstitutivt

aktiv, økt signalering i signalveien RAS/RAF/MEK/ERK som blant annet aktiveres via EGFR, og økt celledeling. BRAF-mutasjon utelukker praktisk talt alltid RAS-mutasjon gjensidig (2).

Estimerer på hvor mange av pasientene med mCRC (metastatisk kolorektalkreft) som har BRAF-mutasjon varierer fra 5 til 21 % i ulike kilder (2, 7). Variasjonen kan skyldes at pasienter med BRAF-mutasjon ofte har dårlig allmenntilstand og dermed oftere ekskluderes fra kliniske studier. De høyeste tallene er hentet fra mindre selekterte pasientgrupper (6).

Pierre Fabre har estimert at totalt 132 norske pasienter med BRAF-mutert mCRC er aktuelle for behandling etter 1. linje og dermed aktuelle for behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuximab. Dette er basert på at rundt 50 % av pasientene utvikler metastatisk sykdom, og videre at 21 % av disse har BRAF-mutasjon. Det antas videre at 57 % mottar 1. linjebehandling, og at 54 % av disse igjen får 2. linje eller senere behandling, basert på en skandinavisk studie fra klinisk praksis i tidsrommet 2003-2006 (8). Ved bruk av nyere insidenstall for mCRC fra 2019 blir pasientgrunnlaget 139 pasienter.

Norske klinikere støtter at rundt 140 er et rimelig anslag på pasientantallet. Det er noe usikkert hvordan tallet framover eventuelt vil påvirkes av at pasienter som er mikrosatelittinstabile (MSI) i tillegg til å ha BRAF-mutasjon, i økende grad kan bli aktuelle for immunterapi. Disse utgjør rundt 30 % av pasienter med BRAF-mutasjon (9).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

BRAF-mutert mCRC innebærer kort forventet levetid (se kapittel 1.2), og må anses som en alvorlig sykdom med store konsekvenser for pasientens livskvalitet og levetid. Legemiddelverket har beregnet at populasjonen med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon har et absolutt prognosetap (APT) på 15,6 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år og dagens behandling. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2.

1.4 BEHANDLING AV METASTASERT KOLOREKTALKREFT MED BRAF-MUTASJON I 2. LINJE ELLER SENERE

1.4.1 Behandling med enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab

- Indikasjon

Enkorafenib

Enkorafenib er indisert i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft (CRC) med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling.

Enkorafenib er også indisert og innført av Beslutningsforum fra 23-09-2019 ved inoperabelt eller metastaserende *melanom* med BRAF V600-mutasjon i kombinasjon med binimetinib, som ikke er relevant i denne metodevurderingen. Enkorafenib er i anbud for denne indikasjon fra 01-04-2020 (10).

Cetuksimab

Cetuksimab er indisert til behandling av pasienter med RAS-villtype metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)

- i kombinasjon med irinotekanbasert kjemoterapi,
- som førstelinjebehandling i kombinasjon med FOLFOX,
- som monoterapi ved irinotekan-intoleranse når behandling med oksaliplatin og irinotekan har sviktet.

Cetuksimab er også indisert til behandling av pasienter med plateepitelkreft i hode- og halsregionen, som ikke er relevant i denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

I kreftceller med BRAF V600-mutasjon er serin/treonin-kinasen B-raf konstitutivt aktiv. Dette fører til overaktivitet i RAS/RAF/MEK/ERK-signalveien og økt celledeling og -vekst. Enkorafenib hemmer selektivt aktiviteten av B-raf med V600E-mutasjon.

Kombinasjon med cetuksimab: BRAF-inhibitorer alene har vist liten anti-tumor effekt, trolig grunnet feedback-reaktivering av EGFR signallering utenom B-raf. Cetuksimab er et antistoff mot EGFR som antas å hindre dette.

- Dosering

Anbefalt dosering av enkorafenib ved bruk mot kolorektalkreft i kombinasjon med cetuksimab er 300 mg (4 kapsler på 75 mg) én gang daglig. Anbefalt dosering av cetuksimab er 400 mg cetuksimab/m² kroppsoverflate som startdose, og deretter 250 mg cetuksimab/m² kroppsoverflate ukentlig. Praksis ved flere norske sykehus er å isteden gi 500 mg cetuksimab/m² kroppsoverflate hver 2. uke. Før hver infusjon av cetuksimab anbefales premedisinering med antihistamin og kortikosteroid.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (> 25 %) i den pivotale studien var fatigue, kvalme, diaré, akneiform dermatitt, magesmerter, atralgi/muskel- skjelettsmerter, nedsatt appetitt, utslett og oppkast. 1,9 % av pasientene seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger (11).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonale retningslinjer for behandling av kreft i tykktarm og endetarm foreligger (12).

Retningslinjene gir få spesifikke anbefalinger for pasienter med BRAF-mutert mCRC, og det finnes ikke legemidler målrettet mot BRAF eller indisert spesifikt ved BRAF-mutert mCRC som er innført idag. Ulike retningslinjer internasjonalt gir heller ikke entydige anbefalinger (ESMO, NCCN) (13, 14). Behandlingspraksis varierer følgelig noe mellom ulike behandlingssteder i Norge. Klinikere beskriver at tilgjengelige behandlingsalternativer generelt har sammenlignbar effekt, og det er pasientens allmenntilstand som i stor grad bestemmer valg av behandling. Pasienter med BRAF-mutasjon ofte er i dårlig form slik at de ikke tåler intensiv behandling.

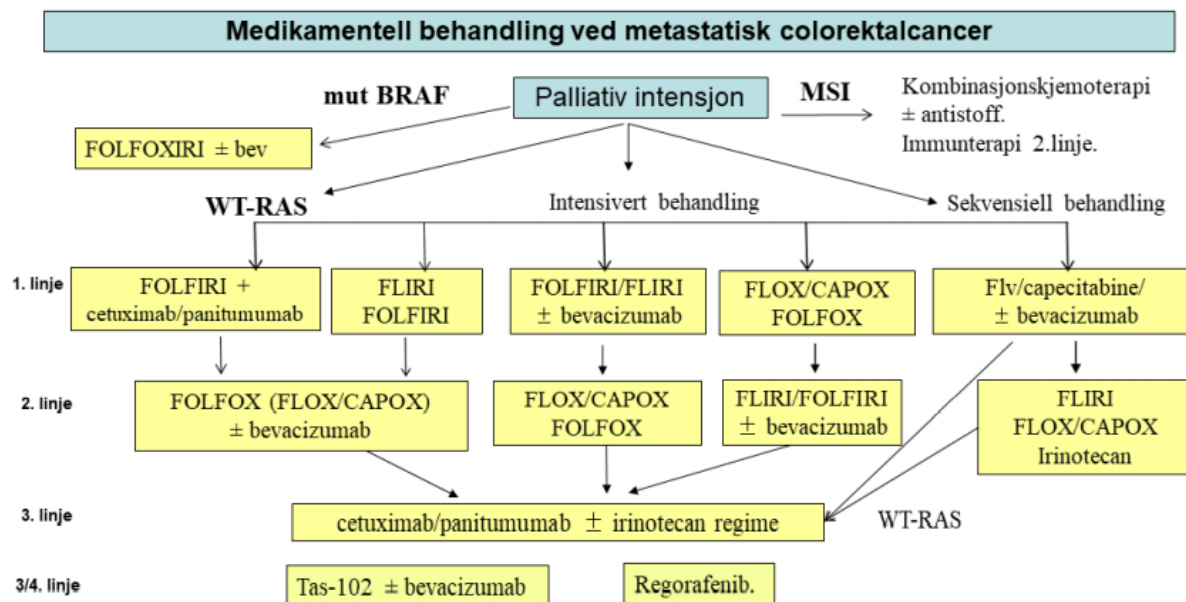
Totalt sett anslår klinikere at rundt 30 % av pasientene med BRAF-mutert mCRC ikke mottar legemiddelbehandling i det hele tatt på grunn av redusert allmenntilstand, mens 70 % får 1. linjebehandling. 40 % av alle mottar i tillegg 2. linjebehandling og 10 % av alle mottar også 3. linjebehandling.

Ved mCRC generelt avhenger behandlingsstrategien av pasientens allmenntilstand, andre sykdommer og utbredelse av metastaser. Kirurgi vurderes ved mindre utbredte metastaser og god allmenntilstand, men metastatisk sykdom behandles i hovedsak med legemidler, hvor behandlingsmålet er å forlenge levetid, lindre symptomer og opprettholde livskvalitet.

Molekylærpatologisk undersøkelse inkludert BRAF-, RAS- og MSI-testing avgjør behandlingsvalg og gjøres av alle med utbredt sykdom som er aktuelle for systemisk behandling.

Aktuelle legemidler ved mCRC er kjemoterapi (5-fluorouracil (5-FU), kapecitabin, oksaliplatin, irinotekan), bevacizumab (anti-VEGF), cetuximab og panitumumab (anti-EGFR), trifluridin/tipiracil (TAS-102) og regorafenib. Antistoffene gis i kombinasjon med kjemoterapi.

Behandlingsanbefalinger for mCRC fra Nasjonalt handlingsprogram:



FOLFIRI = 5-FU/folinat + irinotekan (kalles FLIRI dersom gitt som bolus), FOLFOX = 5-FU/folinat + oksiplatin (kalles FLOX dersom gitt som bolus), CAPOX = kapecitabin + oksiplatin, FOLFOXIRI = 5-FU/folinat + oksiplatin + irinotekan, Tas-102 = trifluridin/tipiracil, Flv = 5-FU/folinat, MSI = mikrosatelittinstabilitet, WT-RAS = uten RAS-mutasjon

Figur 1 Behandlingsanbefalinger for mCRC fra nasjonalt handlingsprogram

Hvilket behandlingsregime man gir i 2. linje og senere avhenger av hvilken behandling man har gitt i 1. linje. For eksempel benyttes irinotekanholdig regime dersom oksaliplatin ble brukt i første linje og motsatt. Hos eldre pasienter og pasienter i dårlig almenntilstand brukes også monoterapi med for eksempel 5-FU, kapecitabin og irinotekan.

Ved BRAF-mutasjon er trippel kjemoterapi (FOLFOXIRI) evt. i kombinasjon med bevacizumab en av få behandlinger som har vist bedre effekt enn andre tilgjengelige alternativer og anbefales som 1. valg (15). Mange pasienter vil imidlertid ikke tåle dette da det er et intensivt regime.

I 2. linje og senere derimot finnes ikke spesifikke anbefalinger for BRAF-muterte. Kjemoterapi + bevacizumab gis til noen pasienter som ikke fikk det i 1. linje, eller behandling med kjemoterapi + bevacizumab fortsettes i 2. linje, evt. med bytte av type kjemoterapi. EGFR-hemmere (cetuximab/panitumumab) er indisert hos pasienter uten RAS-mutasjon, hvorav BRAF-muterte utgjør en undergruppe. Hos BRAF-muterte er imidlertid B-raf nedstrøms for EGFR konstitutivt aktiv, og effekten av EGFR-hemmere er ikke konklusivt dokumentert. Hos pasienter i god allmenntilstand og med få andre behandlingsmuligheter forsøkes dette likevel hos noen. Videre gis trifluridin/tipiracil og regorafenib til noen.

Enkorafenib + cetuximab vil dersom det innføres, i følge klinikere gis til de fleste pasienter med BRAF-mutasjon i 2. linje som har en allmenntilstand som gjør at de forventes å tåle det, og dermed fortrenge de

ulike legemidlene som i dag gis i 2. linje. Behandlingen har en mer håndterbar bivirkningsprofil enn tilgjengelig behandling, noe som er en fordel hos denne gruppen. I følge klinikere er det i størst grad kjemoterapi + bevacizumab som vil fortrenkes, og deretter kjemoterapi alene som også gis til noen pasienter i 2. linje. Cetuximab, panitumumab, trifluridin/tipiracil og regorafenib brukes i liten grad i 2. linje.

1.4.3 Komparator

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal komparator i en metodevurdering som hovedregel være det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis legemidlet som vurderes tas i bruk. Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at kjemoterapi + bevacizumab er den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen.

Type kjemoterapi som i størst grad gis i 2. linje, alene eller i kombinasjon med antistoffer, er i følge klinikere:

- FOLFIRI/FLIRI (5-FU/kalsiumfolinat + irinotekan)
- FOLFOX/FLOX (5-FU/kalsiumkolinat + oksiplatin)
- CAPOX (kapecitabin + oksiplatin)

I Tabell 3 er relevante godkjente indikasjoner og dosering for kjemoterapi og bevacizumab oppsummert. Se Appendiks 4 Behandling med komparatorer for mer detaljert beskrivelse.

Tabell 3: Relevante indikasjoner og dosering for ulike behandlingsalternativer

Legemiddel	Relevant indikasjon (mCRC)	Dosering
5-FU	Behandling av mCRC	200 – 600 mg/m ² kroppsoverflate, avhengig av om det gis som IV bolus eller som kontinuerlig IV infusjon. Gis sammen med folinsyre som potensierer effekten.
Irinotekan	Behandling av fremskreden CRC • i kombinasjon med 5-fluorouracil og folinsyre hos pasienter uten forutgående kjemoterapi for fremskreden sykdom. • Som monoterapi dersom 5-FU har mislykkes. • Sammen med cetuximab ved RAS-villtype mCRC som uttrykker EGFR, som ikke har fått behandling eller hvor irinotekan mislykkes. • i kombinasjon med 5-FU/folinsyre og bevacizumab til 1. linjebehandling • i kombinasjon med kapecitabin med eller uten bevacizumab til 1. linjebehandling	<i>Monoterapi:</i> 350 mg/m ² gis i.v. hver 3. uke. <i>Kombinasjonsbehandling:</i> 180 mg/m ² gis i.v. hver 2. uke, etterfulgt av folinsyre og 5-FU
Oksaliplatin	I kombinasjon med fluorouracil og folinsyre for behandling av mCRC	85 mg/m ² gis i.v. hver 2. uke sammen med 5-FU til progresjon/uakseptabel toksisitet.
Kapecitabin	Behandling av mCRC	1000 mg/m ² oralt 2 ganger daglig i 2 uker etterfulgt av behandlingsfri uke
Bevacizumab	I kombinasjon med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til behandling av mCRC	5 eller 10 mg/kg kroppsvekt gis i.v. én gang hver 2. uke, eller 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt én gang hver 3. uke.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Pierre Fabre har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert og gjort rede for.

Studien som inngår i den helseøkonomiske hovedanalysen er den samme som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen av markedsføringstillatelsen, studien BEACON CRC (heretter BEACON). Dette er en randomisert fase III-studie hvor enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab sammenlignes med legens valg av kjemoterapi (FOLFIRI eller irinotekan) i kombinasjon med cetuksimab.

For å belyse relativ effekt i forhold til andre komparatorer de anser som relevante i norsk klinisk praksis har Pierre Fabre også forsøkt å gjøre indirekte sammenligninger (ITC) mot FOLFIRI, trifluridin/tipiracil og FOLFIRI + bevacizumab. En indirekte sammenligning (ITC) mot FOLFIRI ble sendt inn.

Basert på vurderinger av den indirekte sammenligningen mener Legemiddelverket at det kun er studieresultater fra BEACON som er relevant for metodevurderingen. Se vurdering av indirekte sammenligninger i kapittel 2.1 og i Appendiks 5.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

BEACON var en randomisert, åpen, trearmet fase III-studie som ble utført i Europa inkludert Norge, USA og 11 andre land. 665 pasienter med BRAF V600E-mutert mCRC som hadde progrediert etter én eller to tidligere behandlinger ble randomisert til tre behandlingsarmer i forholdet 1:1:1. Pasienter i trippelarmen fikk enkorafenib + cetuksimab + binimetinib, og pasienter i dobbelarmen fikk enkorafenib + cetuksimab, mens kontrollarmen besto av kjemoterapi (legens valg av irinotekan eller FOLFIRI (5-FU/folinat/irinotekan)) + cetuksimab.

Trippelarmen i studien er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen, siden det var enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab, tilsvarende dobbelarmen i studien, som ble godkjent til behandling av BRAF-mutert mCRC av europeiske legemiddelmyndigheter. Begrunnelsen for dette var i hovedsak at studien viste lignende effekt i de to behandlingsarmene, men dobbelarmen hadde en noe bedre bivirkningsprofil.

Randomiseringen i studien ble stratifisert etter ECOG-status (0 eller 1), tidligere bruk av irinotekan (ja eller nei) og cetuksimab-produkt (godkjent i EU/EØS eller USA). Andel 3. linjepasienter ble begrenset til høyst 35 %. Pasienter som tidligere hadde fått EGFR-hemmer (cetuksimab, panitumumab) ble ekskludert fra studien. Studien hadde også en innledende sikkerhetsevalueringsfase med enkorafenib + binimetinib + cetuksimab. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingene

og utfallsmål er oppsummert i Tabell 4. Se EPAR (European public assessment report) for detaljert beskrivelse av studien og resultater (2).

Tabell 4: Oversikt over relevant innsendt studie: BEACON (ARRAY-818-302, NCT02928224)

Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600E-mutasjon som hadde progrediert etter 1 eller 2 behandlinger	<u>Dobbelarm:</u> Enkorafenib 300 mg daglig sammen med cetuximab i.v. 250 mg/m² ukentlig (400 mg/m² som startdose) <u>Trippelarm:</u> Enkorafenib 300 mg daglig sammen med binimetinib 45 mg to ganger daglig og cetuximab i.v. 250 mg/m² ukentlig (400 mg/m² som startdose)	Legens valg av irinotekan eller FOLFIRI (5-FU/folinat + irinotekan) sammen med cetuximab i.v. 250 mg/m ² ukentlig (400 mg/m ² som startdose)	OS (Trippelarm mot kontrollarm) ORR (Trippelarm mot kontrollarm)	OS (Dobbelarm mot kontrollarm) ORR (Dobbelarm mot kontrollarm), PFS, DOR, TTR, OS

OS, totaloverlevelse, ORR, objektiv responsrate, PFS, progresjonsfri overlevelse, DOR, varighet av respons, TTR, tid til respons

Studier som pågår med enkorafenib

Ifølge Pierre Fabre pågår ingen andre kliniske studier av enkorafenib som er relevante for metodevurderingen. Det pågår en studie av enkorafenib, cetuximab og binimetinib som 1. linjebehandling ved BRAF-mutert mCRC (NCT03693170).

Indirekte sammenlikninger

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom enkorafenib + cetuximab og kjemoterapi + bevacizumab hos pasienter med BRAF-mutert mCRC. Pierre Fabre har gjennomført litteratursøk og forsøkt å gjøre indirekte sammenligninger mot relevante behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis; FOLFIRI alene, FOLFIRI + bevacizumab og trifluridin/tipiracil. For de to sistnevnte fant de ikke studier som muliggjorde anslag på relativ effekt, men en ITC (indirect treatment comparison) som beregner relativ effekt av cetuximab + enkorafenib mot FOLFIRI er sendt inn. ITCen inkluderer i tillegg til BEACON en studie som sammenligner FOLFIRI + panitumumab med FOLFIRI. ITCen forutsetter lik effekt av EGFR hemmere cetuximab og panitumumab, basert på klinikerinnspill. For nærmere beskrivelse av de indirekte sammenlikningene se Appendiks 5.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

BEACON er i hovedsak en godt gjennomført studie med relevant design. OS (totaloverlevelse) er et robust og egnet utfallsmål for en behandling i en behandlingslinje med få etterfølgende behandlingsmuligheter. OS og alle andre relevante utfallsmål for denne metodevurderingen, altså utfallsmålene for dobbelarmen, var kun sekundære utfallsmål i studien. Begge de primære utfallsmålene var kun definert for trippelarmen. Studiens design tillot imidlertid formell statistisk testing også av utfallsmålene for dobbelarmen via hierarkisk testing. Det kan videre ikke utelukkes at det åpne studiedesignet kan bidra til systematiske skjevheter i resultatene. Dette gjelder særlig måling av livskvalitet, som rapporteres av pasienten selv. Risikoen for skjevhet reduseres imidlertid noe ved at utfallsmål som PFS ble vurdert av en uavhengig, blindet vurderingskomite, og ved at kun nødvendig personell involvert i studien var ublindet. Det viktigste utfallsmålet, OS, vil i liten grad påvirkes av et åpent studiedesign. Det er også gjort flere prespesifiserte subgruppeanalyser som vurderes som relevante. Resultatene fra analyser for OS (dobbelarm vs kontrollarm) i undergrupper var generelt konsistente med resultatene for den totale studiepopulasjonen. Se Figur 4 under kapittel 3.4.1.

BEACON-studien gir mål på relativ effekt av enkorafenib + cetuksimab sammenlignet med kjemoterapi i kombinasjon med cetuksimab. Det foreligger ikke relevante studier hvor enkorafenib + cetuksimab sammenlignes direkte mot andre behandlingsalternativer som er relevant i norsk klinisk praksis. Pierre Fabre har imidlertid sendt inn en indirekte sammenligning mot kjemoterapi alene (FOLFIRI). Det er imidlertid knyttet stor usikkerhet til denne sammenligningen, i hovedsak fordi det generelt foreligger lite effektdokumentasjon for pasientgruppen med BRAF-mutert mCRC. Den baserer seg derfor i tillegg til BEACON kun på én studie der BRAF-muterte utgjør en subgruppe på 45 pasienter. Studien var ikke designet for å måle utfall for BRAF-muterte og rapporterer ikke pasientkarakteristika for denne subgruppen. Legemiddelverket mener derfor at det ikke er mulig å vurdere om pasientgruppene som sammenlignes er tilstrekkelig homogene. For en mer detaljert vurdering av innsendt ITC se Appendiks 5.

Legemiddelverket mener basert på dette at det ikke er mulig å etablere troverdige estimater på relativ effekt mellom behandlingsalternativene basert på de indirekte sammenligningene innsendt av Pierre Fabre.

Legemiddelverket har vært i kontakt med tre norske klinikere i forbindelse med denne metodevurderingen og spurt om det rimelig å anta at effekten i komparatorarmen i BEACON er sammenlignbar med effekten av de andre relevante behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis. De mener at komparatorarmen i stor grad gjenspeiler norsk praksis. De mener det er rimelig å anta at effekt og sikkerhet av kjemoterapi + cetuksimab er sammenlignbar med effekt og sikkerhet av kjemoterapi + bevacizumab, som Legemiddelverket mener er den mest relevante komparatoren i denne metodevurderingen. De kjenner ikke til at det foreligger data som tyder på at behandling gitt i norsk klinisk praksis er mer effektiv enn komparatorarmen i studien.

Basert på litteratursøk har Pierre Fabre sendt inn en deskriptiv sammenligning av effekt av cetuksimab og bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi. Litteratursøket identifiserte ingen studier som sammenlignet

disse to behandlingene direkte i 2. linje, og kun to studier som rapporterte utfall for BRAF-muterte i 1. linje. Disse viste ikke signifikante forskjeller, men er vanskelig å trekke konklusjoner på bakgrunn av, da antall BRAF-muterte pasienter i studiene var lavt (20-40 pasienter i hver behandlingsgruppe).

Basert på dette velger Legemiddelverket å legge klinikernes vurderinger om tilsvarende effekt og sikkerhet til grunn for sine analyser og bruker resultatene fra komparatorarmen i BEACON-studien som mål på effekt av kjemoterapi + bevacizumab. Denne forutsetningen vil introdusere noe usikkerhet i beregningen av IKER.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I en skandinavisk registerkohort som inkluderte alle pasienter diagnostisert med inoperabel metastatisk kolorektalkreft ved tre skandinaviske sykehus i perioden 2003-2006, var median alder hos pasienter med BRAF-mutasjon 66 år og 63 % av dem var kvinner. Sammenlignet med pasienter uten BRAF-mutasjon hadde de oftere høyresidig tykktarmskreft, distale lymfeknutemetastaser, levermetastaser og vekttap.

Fordelingen for ECOG-status 0, 1, 2 og 3/4 var henholdsvis 30, 27, 24 og 18 % (8). Klinikere anslår at 40 % av disse vil være aktuelle for 2. linjebehandling, og bekrefter at 65 år er et rimelig anslag på gjennomsnittsalderen til BRAF-muterte pasienter som mottar 2. linjebehandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientkarakteristika fra den pivotale studien BEACON er vist i Tabell 5. Median alder var 61 år i dobbeltarmen og 60 år i kontrollarmen, og henholdsvis 48 % og 57 % var kvinner. Pasientene hadde stort sett ECOG-status 0 eller 1, omtrent likt fordelt. Klinikere beskriver at pasienter i norsk klinisk praksis generelt har en høyere ECOG-status enn dette. Studiepopulasjonen var dermed noe yngre og friskere enn pasientene i norsk klinisk praksis og andelen kvinner var litt lavere enn i norsk klinisk praksis.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Pasientkarakteristika fra den pivotale studien BEACON, fra Kopetz et al. 2019 (16)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Who Underwent Randomization.*			
Characteristic	Triplet Regimen (N = 224)	Doublet Regimen (N = 220)	Control (N = 221)
Sex — no. (%)			
Male	105 (47)	115 (52)	94 (43)
Female	119 (53)	105 (48)	127 (57)
Age — yr			
Median	62	61	60
Range	26–85	30–91	27–91
ECOG performance-status score — no. (%)†			
0	116 (52)	112 (51)	108 (49)
1	108 (48)	104 (47)	113 (51)
2	0	4 (2)	0
Location of primary tumor — no. (%)			
Left side of the colon, including rectum	79 (35)	83 (38)	68 (31)
Right side of the colon	126 (56)	110 (50)	119 (54)
Both left and right side of the colon or unknown location	19 (8)	27 (12)	34 (15)
Involvement of ≥3 organs — no. (%)	110 (49)	103 (47)	98 (44)
Presence of liver metastases — no. (%)	144 (64)	134 (61)	128 (58)
Primary tumor removed — no. (%)			
Completely resected	133 (59)	123 (56)	122 (55)
Partially resected or unresected	91 (41)	97 (44)	99 (45)
Previous lines of therapy — no. (%)			
1	146 (65)	146 (66)	145 (66)
2‡	78 (35)	74 (34)	76 (34)
High microsatellite instability — no. (%)§	22 (10)	19 (9)	12 (5)
Baseline carcinoembryonic antigen level >5 µg/liter — no. (%)	179 (80)	153 (70)	178 (81)
Baseline C-reactive protein level >10 mg/liter — no. (%)	95 (42)	79 (36)	90 (41)

* Percentages may not total 100 because of rounding. The triplet-therapy group received encorafenib, binimetinib, and cetuximab; the doublet-therapy group received encorafenib and cetuximab; and the control group received the investigators' choice of either cetuximab and irinotecan or cetuximab and FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, and irinotecan).

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

‡ This category includes one patient in the triplet-therapy group and one patient in the control group who received more than two previous lines of therapy.

§ High microsatellite instability was determined by polymerase chain reaction.

Innsendt helseøkonomisk modell i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis

Den innsendte modellen bygger på pasientpopulasjonen fra den pivotale kliniske studien BEACON.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener den pivotale kliniske studien BEACON i tilstrekkelig grad representerer pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Studiepopulasjonen var noe yngre og friskere enn pasientene i norsk klinisk praksis og inkluderte litt færre kvinner. Subgruppeanalyser indikerer at disse faktorene trolig ikke vil påvirke effekten hos norsk pasientpopulasjon i stor grad. Analysene indikerte imidlertid en noe lavere effekt på OS hos pasienter med negative prognostiske faktorer (17). Studiepasienter med ECOG-status 1 så ut til å ha noe dårligere effekt enn pasienter med ECOG-status 0, som eventuelt kan ha en betydning for norske pasienter, som antas å ha litt dårligere EGOC-status enn pasientene i studien. Se også kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse av påvirkning på effektresultater.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket antar at pasientene vil bli behandlet med enkorafenib i henhold til gjeldende preparatomtale. Enkorafenib er indisert for behandling i 2. linje eller senere og anbefales gitt som 300 mg daglig (fire kapsler á 75 mg) i kombinasjon med cetuksimab. Preparatomtalen til cetuksimab anbefaler 400 mg/m² kroppsoverflate som startdose, deretter 250 mg/m² kroppsoverflate ukentlig. Ifølge klinikere benyttes et annet doseringsintervall ved flere sykehus i Norge; 400 mg/m² kroppsoverflate som startdose, og deretter 500 mg/m² kroppsoverflate annenhver uke. Behandling gis fram til pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen eller får uakseptable bivirkninger.

Innsendt klinisk dokumentasjon i forhold til klinisk praksis

I BEACON-studien var dosering av enkorafenib og cetuksimab lik som i preparatomtalen; 300 mg enkorafenib daglig i kombinasjon med cetuksimab, som ble gitt som 400 mg/m² kroppsoverflate som startdose og deretter 250 mg/m² kroppsoverflate ukentlig. Gjennomsnittlig behandlingsslengde i BEACON-studien var syv måneder (innsendt dokumentasjon Pierre Fabre). Ifølge klinikere er gjennomsnittlig behandlingsslengde i 2. linje kortere i praksis med dagens behandlingalternativer, rundt 4-5 måneder, men vil trolig forlenges med mer effektiv behandling.

Innsendt helseøkonomisk modell

Data fra BEACON-studien ble brukt i modellen for dosering av enkorafenib. Anbefalt daglig dose av enkorafenib er 300 mg og denne ble redusert til 88 % for å gjenspeile faktisk bruk i BEACON. Dosering av cetuksimab i modellen gjenspeiler norsk klinisk praksis (500 mg annenhver uke). Behandlingsslengden for enkorafenib og cetuksimab er i modellen basert på studiedata fra BEACON. Dette er nærmere omtalt i kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingen med enkorafenib + cetuximab i BEACON-studien og i den helseøkonomisk modellen er i tråd med indikasjon og godkjent preparatomtale, og relevant for norsk klinisk praksis dersom behandlingen tas i bruk. Et lengre doseringsintervall for cetuximab, som benyttes ved flere norske sykehus, gir samme totaldosering (påvirker ikke kostnader for cetuximab i modellen) og klinikere bekrefter at det ikke har betydning for effekt.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Flere ulike behandlinger er aktuelt å forsøke hos pasienter med BRAF-mutert mCRC i 2. linje, men ifølge klinikere er det i Norge kjemoterapi + bevacizumab som i dag brukes mest. En del pasienter får også kun kjemoterapi (en eller flere i kombinasjon). I tillegg får noen få pasienter kjemoterapi i kombinasjon med cetuximab eller panitumumab, og noen få får trifluridin/tipiracil og regorafenib. Legemidlene brukes i tråd med godkjente preparatomtaler, med unntak av cetuximab, som ved flere norske sykehus gis med ett annet doseringsintervall men med samme totaldosering, som beskrevet i kapittel 3.2.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I BEACON-studien fikk pasientene i kontrollgruppen cetuximab i kombinasjon med enten irinotekan eller FOLFIRI (5-FU/folinat/irinotekan), etter legens vurdering. Cetuximab ble gitt i samme dose som i behandlingsgruppen (400 mg/m² kroppsoverflate som startdose, deretter 250 mg/m² kroppsoverflate ukentlig). Irinotekan ble gitt i en dose på 180 mg/m² kroppsoverflate på dag 1 og 15. Folinat ble gitt som 180 mg/m² kroppsoverflate på dag 1 og 15. 5-FU ble gitt som 400 mg/m² kroppsoverflate som startdose, deretter 1200 mg/m² daglig i 2 dager, med doseringsstart dag 1 og 15. Cetuximab er lite brukt i norsk klinisk praksis.

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

Innsendt modell baserer seg på komparatorarmen brukt i BEACON-studien. Behandlingslengde og doseringer for de enkelte legemidlene er også basert på data fra BEACON-studien. Se kapittel 3.4.1. for nærmere beskrivelse.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i BEACON-studien (kjemoterapi + cetuximab), som også er brukt i den innsendte helseøkonomiske analysen, reflekterer ikke norsk klinisk praksis, da cetuximab er lite brukt i Norge hos denne pasientgruppen. Basert på tilbakemeldinger fra klinikerne antar Legemiddelverket at de fleste pasientene vil bli behandlet med kjemoterapi og bevacizumab og bruker dette som komparator mht ressursbruk i sin analyse. Effektdata hentes fra BEACON, basert på tilsvarende effekt av kontrollarmen i BEACON og kjemoterapi + bevacizumab. For nærmere begrunnelse se Legemiddelverkets vurdering i kapittel 2.1. Kjemoterapi alene som komparator er presentert i scenarioanalyse i kapittel 4.2.3.

Legemiddelverket mener ekstrapoleringen av behandlingslengde til gjennomsnittlig syv måneder er rimelig. Se kapittel 3.4.1 for ekstrapolering av behandlingslengde.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primære endepunkter i BEACON var totaloverlevelse (OS) og total responsrate (ORR) for trippelarmen sammenlignet med kontrollarmen, vurdert av en blindet uavhengig evalueringskomite (BIRC) i henhold til RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versjon 1.1. Etter at statistisk signifikans var nådd for den primære sammenligningen og de primære endepunktene (OS og ORR), kunne statistisk signifikans for den sekundære sammenligningen og sekundære endepunkter testes i følgende rekkefølge: 1) OS for dobbelarmen mot kontrollarmen, 2) ORR (per BIRC) for dobbelarmen mot kontrollarmen, 3) PFS (per BIRC) for trippelarmen mot kontrollarmen og 4) PFS (per BIRC) for dobbelarmen mot kontrollarmen.

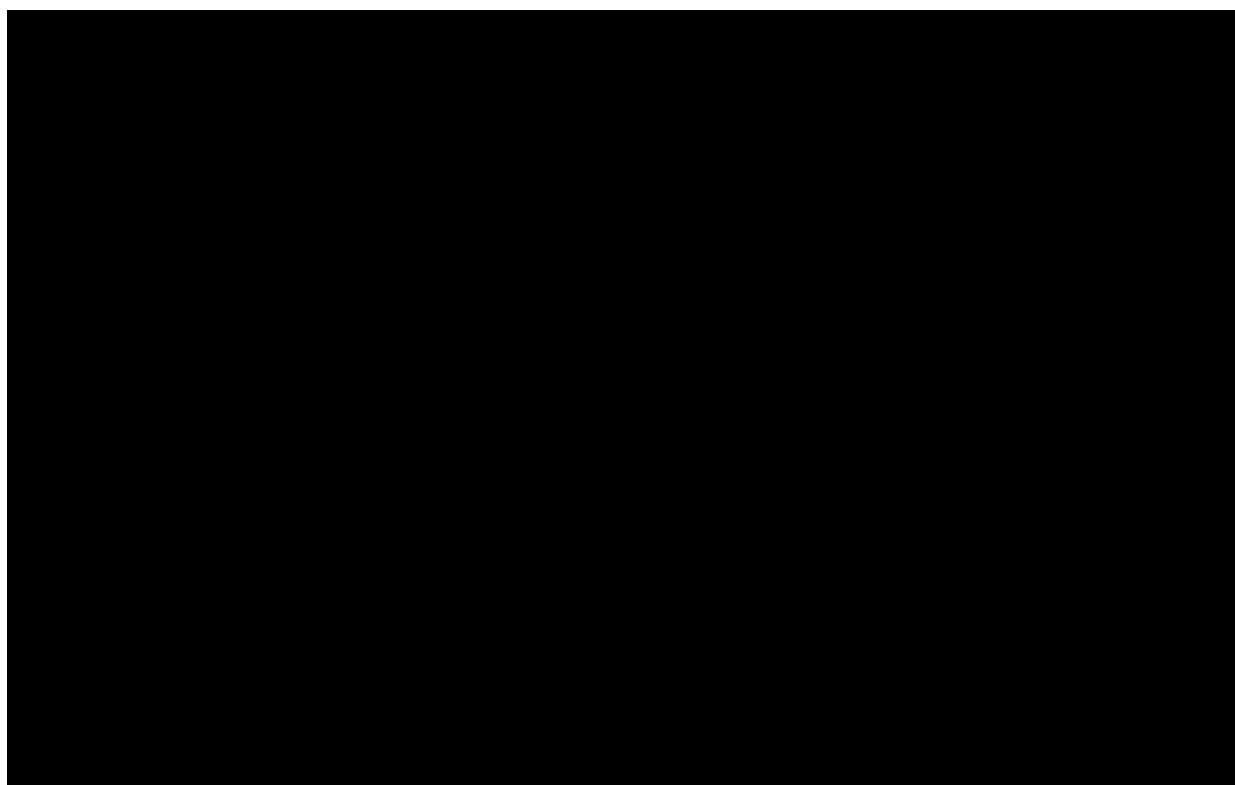
Kun sammenligning av dobbelarmen mot kontrollarmen er relevant for denne metodevurderingen, som beskrevet i kapittel 2. Det er tilgjengelig analyser fra tre datakutt (februar 2019, august 2019 og mai 2020 (mai 2020-datakutt er vist i Tabell 6. Enkorafenib i kombinasjon med cetuximab ga en statistisk signifikant økning i OS, ORR og PFS sammenlignet med komparator i studien.

Tabell 6 BEACON-studien: Oppdaterte effektresultater basert på datakutt i mai 2020

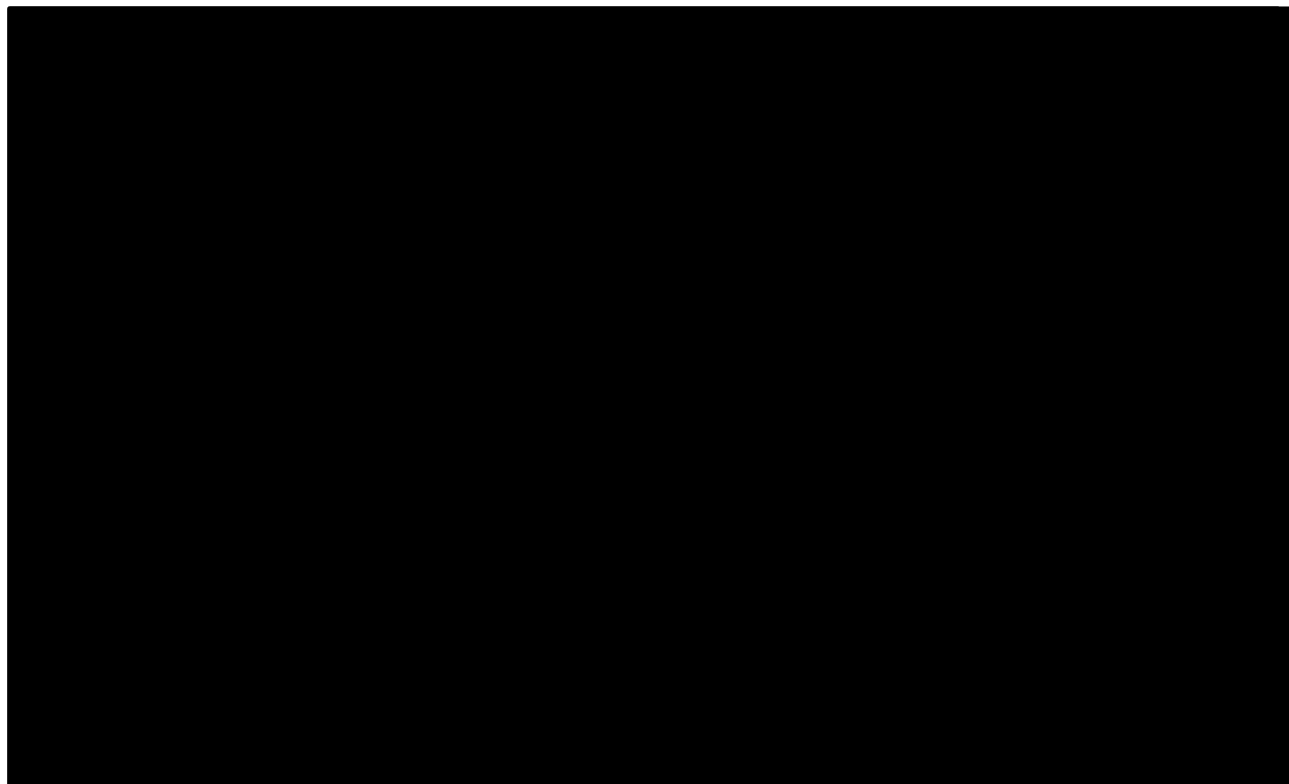
	Dobbelarm Enkorafenib + cetuximab	Kontrollarm Irinotekan/FOLFIRI + cetuximab
Total overlevelse (OS)		
Antall pasienter ^a		
Antall hendelser (%)		
Median, måneder (95 % KI)		
HR (95 % KI) ^b (vs. kontroll) p-verdi ^{b,d,h}		
Median oppfølgingsvarighet, mnd, (95 % KI)		
Total responsrate (ORR, vurdert av BIRC)		
Antall pasienter ^a		
ORR n (%) (95 % KI) ^f		
p-verdi ^{b,d,g,h}		
CR, n (%)		
PR, n (%)		
SD, n (%)		
DCR, n (%) (95 % KI) ^f		
Progresjonsfri overlevelse (PFS, vurdert av BIRC)		
Antall pasienter ^a		
Antall hendelser (%)		
Median PFS, måneder (95 % KI)		
HR (95 % KI) ^b p-verdi ^{b,d,h}		

CR = komplett respons; ORR = total responsrate; PR = partiell respons; SD = stabil sykdom, DCR: sykdomskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/NonPD; Non-CR/Non-PD gjelder kun pasienter med ikke-målbare sykdom uten CR eller hadde PD) ^aRandomisert fase 3, fullt analysesett ^bStratifisert etter ECOG-status, cetuximab-kilde og tidligere bruk av irinotekan ved randomisering ^d1-sidig ^eBlant de første 331 randomiserte pasientene ^fClopper-Pearsons metode ^gCochran Mantel-Haenszel test ^hNominal p-verdi

Ved datakuttet i mai 2020 (eksplorativ analyse), ga enkorafenib + cetuximab en [REDACTED] i risiko for død sammenlignet med kontroll (stratifisert hazard ratio (HR) (95 % KI) var [REDACTED]. Denne analysen viste at [REDACTED] av pasientene som fikk enkorafenib + cetuximab var i live etter [REDACTED]. Den estimerte 12-månedersoverlevelsen var [REDACTED] for enkorafenib + cetuximab og [REDACTED] for kontroll; 6-månedersoverlevelsen var [REDACTED] med enkorafenib + cetuximab og [REDACTED] for kontroll. I tillegg reduserte enkorafenib + cetuximab risikoen for progresjon eller død med [REDACTED] (stratifisert HR (95 % KI) for BIRC-evaluert PFS var [REDACTED]. KM (Kaplan-Meier)-data er presentert under.



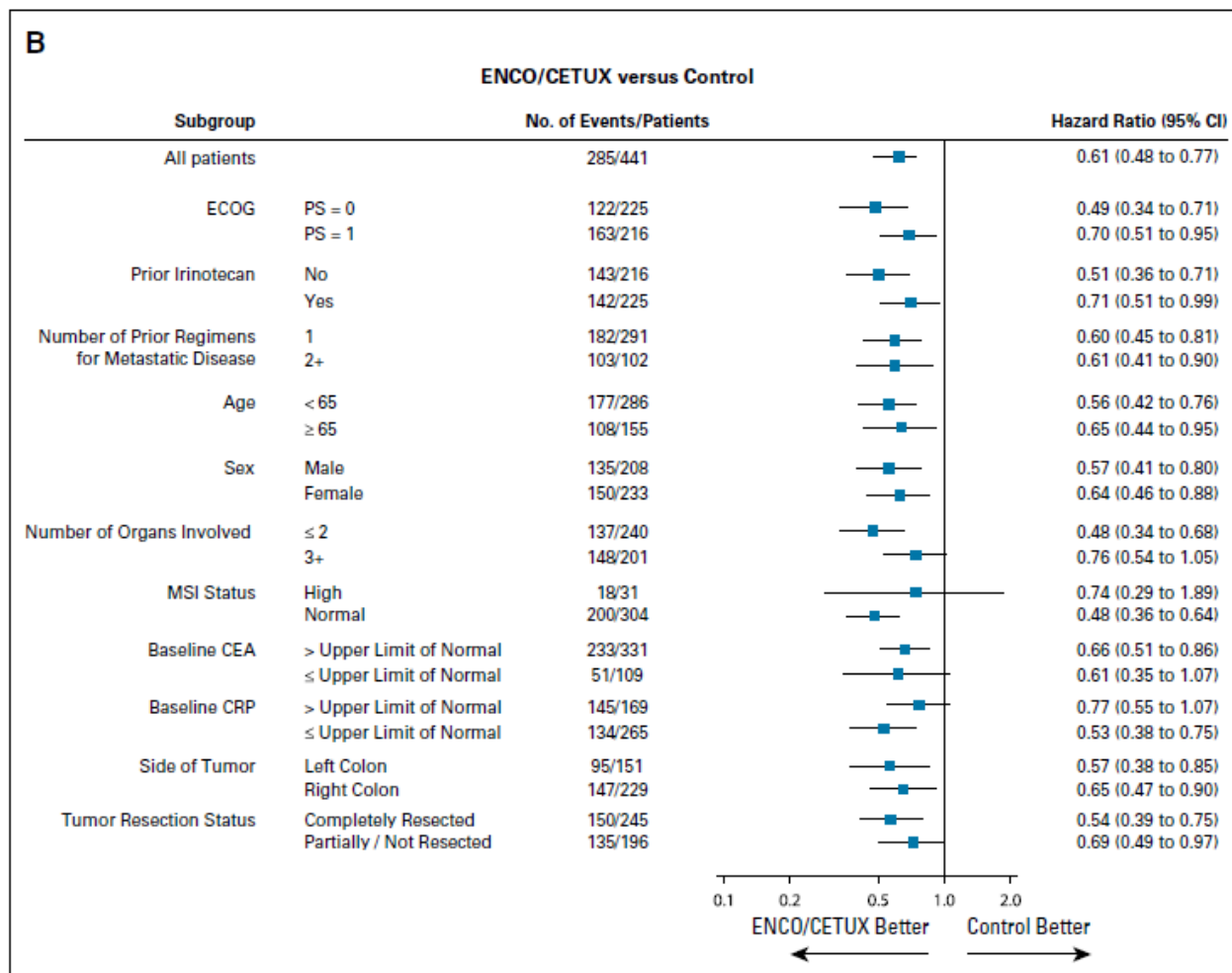
CETUX, cetuximab; KI, konfidensintervall; ENCO, enkorafenib; HR, hazard ratio. Kilde: Pierre Fabre data on file (2020).
Figur 2 OS for enkorafenib + cetuximab mot kontroll – fullt analysesett, datakutt fra 5. mai 2020



CETUX, cetuximab; ENCO, enkorafenib; HR, hazard ratio. Kilde: Pierre Fabre data on file (2020).

Figur 3 PFS for enkorafenib + cetuximab versus kontroll – fullt analysesett, oppdatert analyse, datakutt fra mai 2020

Subgruppeanalyser av OS-data fra datakutt i august 2019 viser generelt en noe lavere effekt for pasienter med dårlig prognostiske faktorer (EGOC-status, høy alder, kvinner, flere organer involvert, MSI-high, høy baseline CRP, høyresidig kolonkreft) og pasienter tidligere behandlet med irinotekan, sammenlignet med kontrollarmen. Som beskrevet i kapittel 3.1 har pasienter i norsk klinisk praksis en litt dårligere ECOG-status, litt høyere alder og består av litt flere kvinner enn studiepasientene. Subgruppeanalysene viste noe høyere HR for OS ved disse faktorene som vist i Figur 4 (17).



Figur 4 Subgruppeanalyse av OS. Forest plot. Enkorafenib + cetuximab vs kjemoterapi + cetuximab. Fra figur 2 i Tabernero et al (17)

Når det gjelder etterfølgende behandling foreligger det ikke statistiske analyser fra BEACON av hvordan dette eventuelt påvirker OS. Totalt sett fikk omtrent like mange pasienter i hver behandlingsarm etterfølgende behandling, som hovedsakelig besto av standard kjemoterapi. Noen færre pasienter i enkorafenib + cetuximab-armen fikk imidlertid proteinkinasehemmere enn i kontrollarmen (7 % vs 18 %) (2).

Innsendt helseøkonomisk modell

Effektdata fra BEACON-studien brukes i den helseøkonomiske modellen. De viktigste effektparametrene i modellen er BIRC-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Tid til seponering av behandlingen (TTD) brukes separat for å beregne legemiddelkostnadene. Den opprinnelige modellen inkluderte OS-data fra datakutt (DCO) mai 2020 og PFS-data fra DCO august 2019.

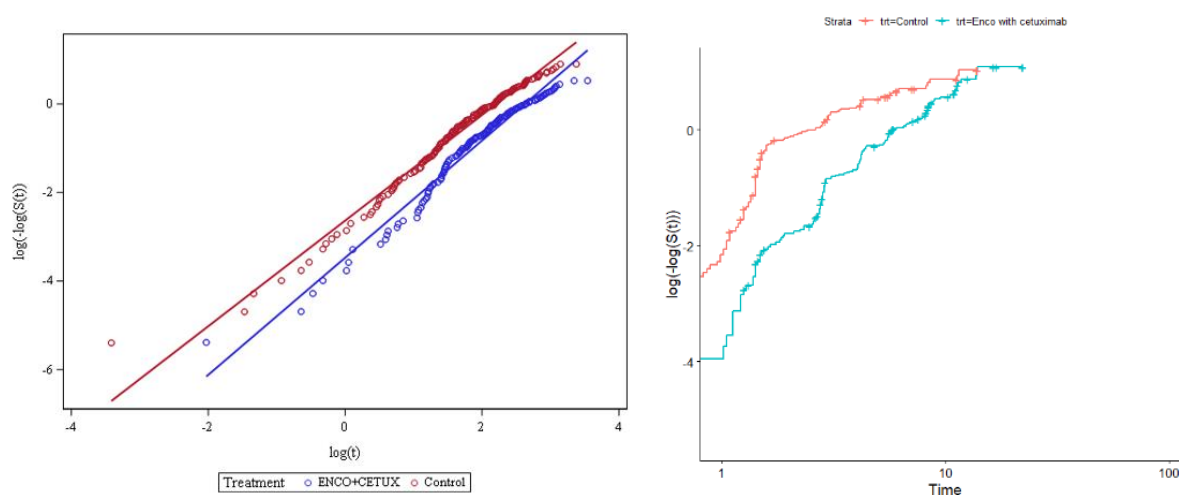
KM-data er begrenset til varigheten av BEACON-studien (ca. 22 måneder for PFS og TTD og 34 måneder for OS), på hvilket tidspunkt pasienter fortsatt er i fare for en hendelse for alle utfall. For å estimere den

langsiktige effekten assosiert med enkorafenib + cetuksimab og kjemoterapi + cetuksimab, var det derfor nødvendig å ekstrapolere utover studieoppfølgingstiden.

Standard parametriske funksjoner ble tilpasset KM-data; Weibull, eksponentiell, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gammafordeling. Valget av funksjon var basert på matematisk passform (Akaike informasjonskriterium (AIC) / Bayesian informasjonskriterium (BIC)-tester), visuell tilpasning til KM-data og formen til de logkumulative hasardsplottene. I tillegg ble forskjellige hasardsplott levert i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer (18). Til slutt ble framskrivningen validert ved hjelp av eksterne data og innspill fra kliniske eksperter kontaktet av Pierre Fabre.

Ekstrapolering av OS

Pierre Fabre har sett på proporsjonaliteten av hasardene via logkumulativ hasardsplott og plott av Schoenfeld residualer. Antakelsen om proporsjonal hasard (PH) syntes å være rimelig for OS, men ikke for PFS. For OS viser logkumulativ hasardsplott vs log av tid omtrent parallelle linjer for de to armene, men for PFS har linjene for hver arm forskjellige gradienter (Figur 5). Basert på disse analysene, for å være konservativ og sikre at modelleringsmetodene var konsistente for både OS og PFS, bestemte Pierre Fabre at antakelsen om PH ikke var hensiktsmessig, og individuelle parametriske modeller ble tilpasset KM-dataene i hver arm.



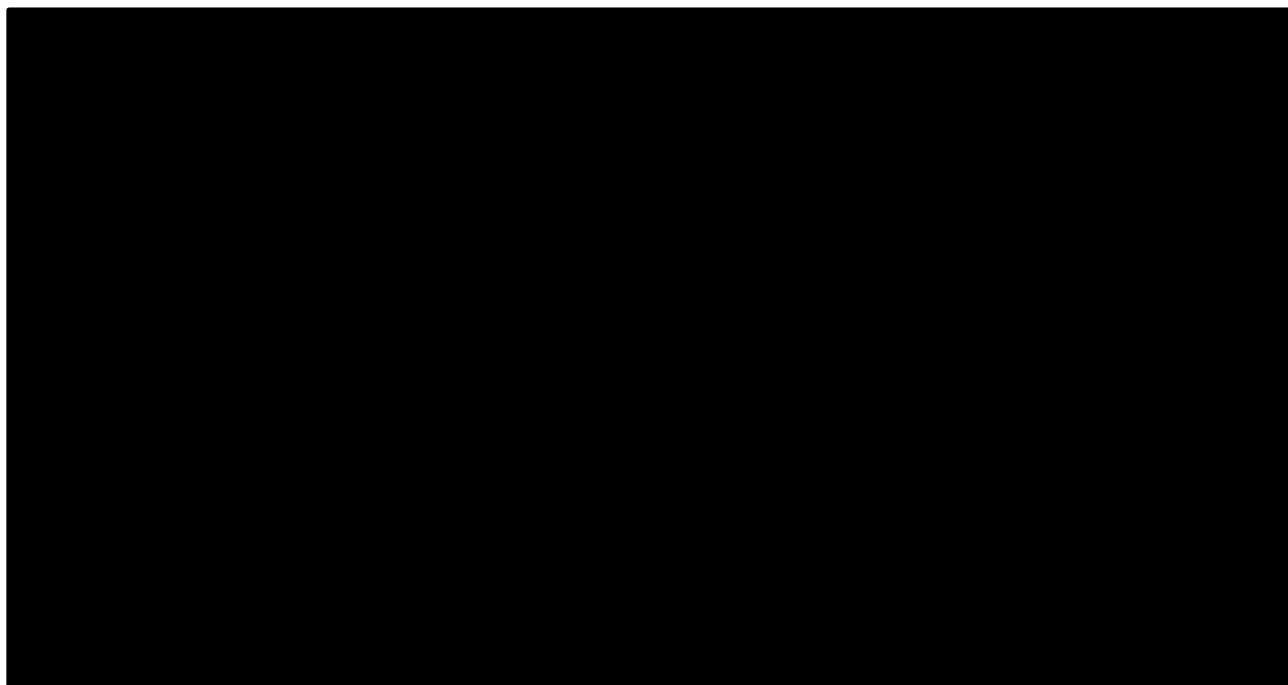
Figur 5 Logkumulativ hasardsplott for OS (venstre) og PFS (høyre), basert på KM-data fra BEACON. Parallelle linjer kan indikere proporsjonal hasard.

I den første innsendelsen valgte Pierre Fabre loglogistisk for begge armene basert på den beste matematiske (Tabell 7) og visuelle passformen (Figur 6 og 7). I tillegg hadde den loglogistisk hasardfunksjonen en lignende form som smoothed hasardsplott av de observerte OS-dataene over tid (Figur 8). Til slutt viste det diagnostiske plottet for loglogistisk fordeling (dvs. $\log(S(t) / (1-S(t)))$ versus $\log(t)$) rette linjer for transformerte KM-data, noe som er forventet for loglogistisk funksjon (ikke vist).

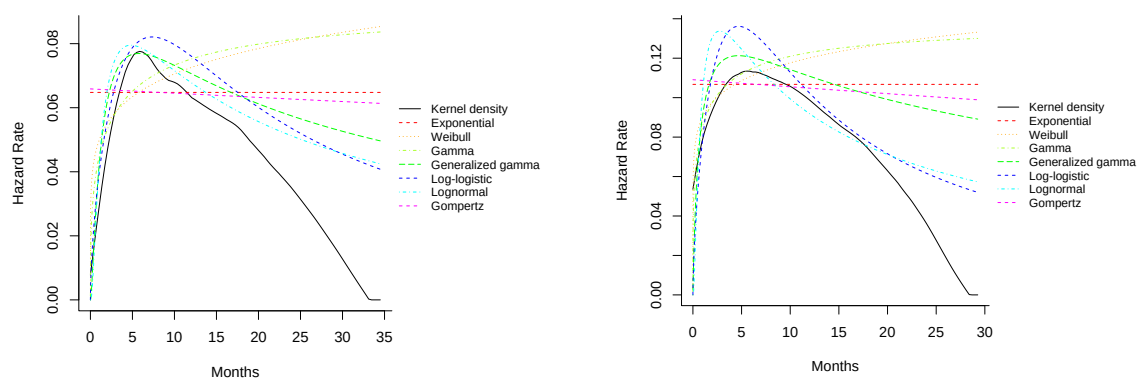
Tabell 7 Matematisk tilpasning av parametriske modeller til individuelle pasientnivådata. Lavere AIC og BIC indikerer bedre passform.

Arm	Model	OS		PFS	
		AIC	BIC	AIC	BIC
Enkorafenib + cetuksimab (basert på BEACON)	Ekspensiell	1 195,8	1 199,2	960,9	964,3
	Generalisert gamma	1 183,5	1 193,7	924,4	934,6
	Gompertz	1 197,8	1 204,6	956,8	963,6
	Loglogistisk (firmaets base case)	1 178,1	1 184,9	920,5	927,3
	Lognormal	1 182,6	1 189,4	924,2	931,0
	Weibull	1 193,2	1 200,0	936,6	943,3
Kjemoterapi (FOLFIRI eller irinotekan etter legens valg) + cetuksimab (basert på BEACON)	Ekspensiell	1 185,1	1 188,5	642,6	646,0
	Generalisert gamma	1 178,5	1 188,7	604,1	614,3
	Gompertz	1 187,1	1 193,9	640,2	647,0
	Loglogistisk (firmaets base case)	1 172,7	1 179,5	588,6	595,4
	Lognormal	1 185,5	1 192,3	602,2	609,0
	Weibull	1 183,7	1 190,5	641,1	647,9

Figur 6 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS for enkorafenib + cetuksimab. Pierre Fabre valgte loglogistisk i sitt opprinnelige basecase. Datakutt mai 2020.



Figur 7 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS for IRI/FOLFIRI + cetuksimab. Pierre Fabre valgte loglogistisk i sitt base case. Datakutt mai 2020.

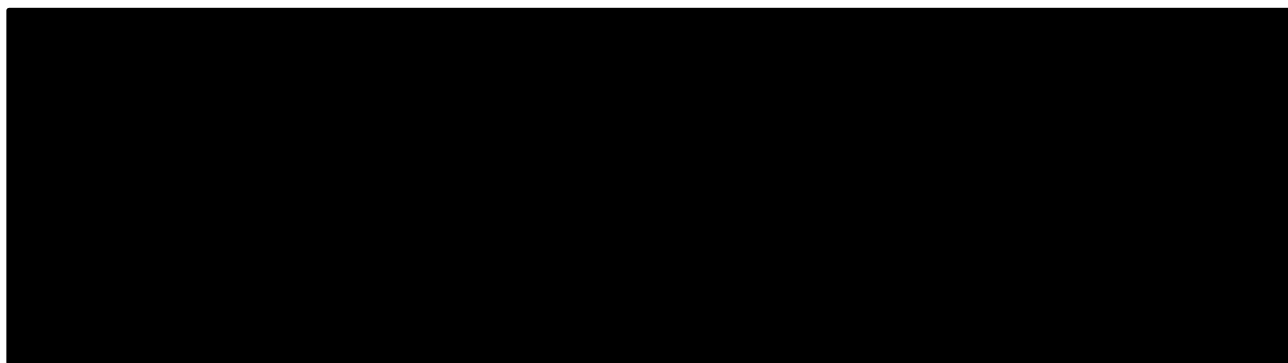


Figur 8 Smoothed hasardsplott av de observerte OS-dataene fra BEACON med plott av hasardfunksjonen for alle de standard parametriske funksjonene; enkorafenib + cetuksimab (til venstre), IRI/FOLFIRI + cetuksimab (til høyre)

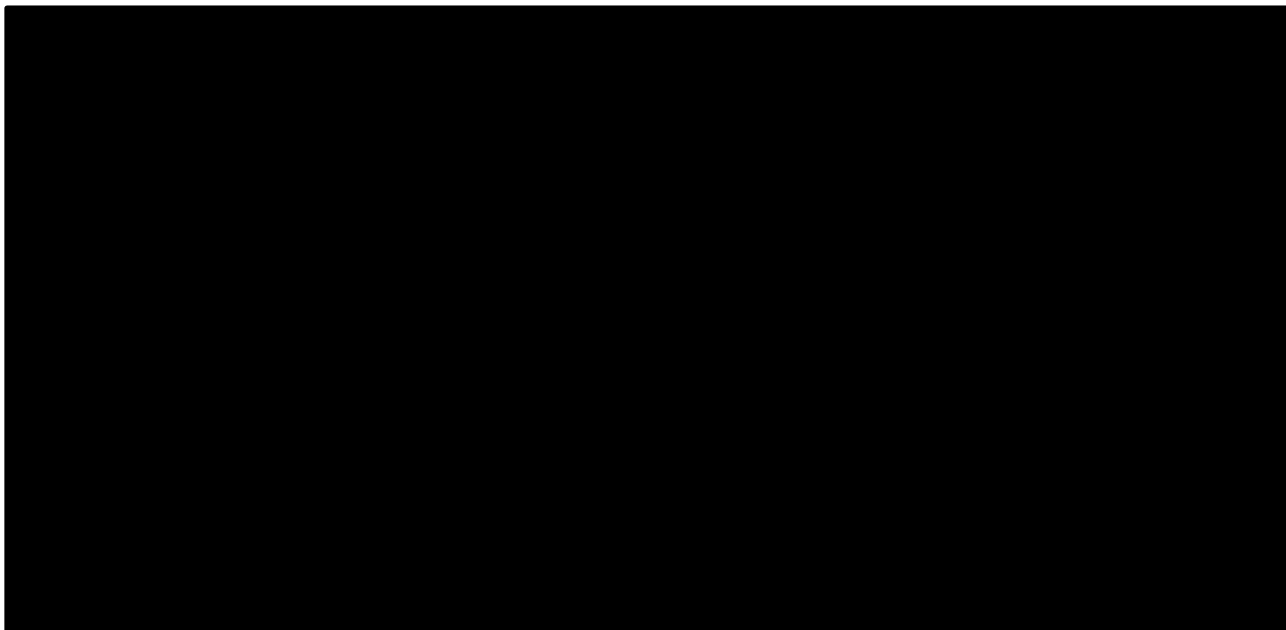
Den loglogistiske modellen anslo at omtrent 4 % av pasientene i enkorafenib + cetuksimab-armen, og 2,4 % av pasientene i kontrollarmen i BEACON fortsatt var i live etter 60 måneder. Det norske CRC-registret antyder at omtrent 15 % av alle pasienter med mCRC (uavhengig av linje og mutasjonsstatus) ville være i live etter 60 måneder (19). Pierre Fabre forventer at denne overlevelseshraten er lavere for BRAF-muterte, men at en liten andel av pasientene fortsatt vil være i live etter 60 måneder. Firmaet refererer til en metaanalyse av Safaee Ardekani et al (20) som viste en økt hasardratio (HR) på 2,24 hos BRAF-muterte mCRC-pasienter mot mCRC pasienter uten BRAF-mutasjon, eller til HR på 4,0 fra Peeters et al (21).

Ifølge firmaet gir den loglogistiske modellen sannsynlige estimer, mens noen andre parametriske modeller ville være for pessimistiske. Modelltilpasninger ble validert ved visuell inspeksjon av onkologiske eksperter kontaktet av Pierre Fabre.

Under vurderingsprosessen sendte Pierre Fabre en oppdatert helseøkonomisk modell der det var mulighet for å bruke en piecewise funksjon for OS i enkorafenib + cetuksimab-armen for å forbedre tilpasningen av parametrisk funksjon til KM-data. Evidence Review Group, en uavhengig akademisk gruppe som vurderte Braftovi for NICE, identifiserte at den kumulative hasardfunksjonen for OS-dataene viste en endring i stigningstallet etter 2,8 måneder (Figur 9, venstre). Kliniske eksperter forklarte at dette sannsynligvis skyldtes at sykdommen responderer raskt på enkorafenib + cetuksimab. Dermed valgte Pierre Fabre å bruke KM-data i opptil 2,8 måneder og en parametrisk funksjon ble tilpasset halen. Loglogistisk hadde den beste matematiske og visuelle tilpasningen til KM-data fra 2,8 måneder og ble derfor valgt (Figur 10). Ingen klar endring i stigningstallet ble observert for kontrollarmen (Figur 9, høyre), så firmaet brukte full loglogistisk i henhold til de opprinnelige innstillingene.



Figur 9 Kumulativ hasard for enkorafenib + cetuksimab (venstre) og kjemoterapi + cetuksimab (høyre), basert på KM-data fra BEACON, datakutt mai 2020.



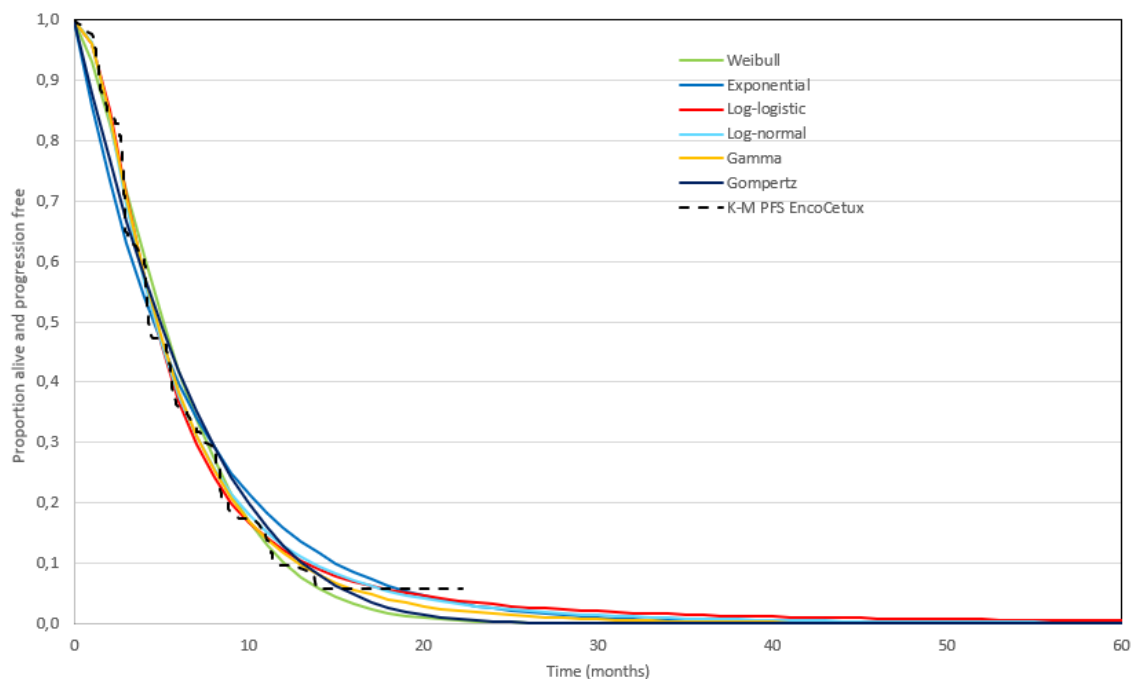
Figur 10 Parametriske funksjoner tilpasset KM OS for enkorafenib + cetuximab fra 2,8 måneder (en piecewise modell). Pierre Fabre valgte loglogistisk i sitt oppdatert basecase. Datakutt mai 2020.

Tabell 8 Matematisk tilpasning av parametriske funksjoner til KM OS for enkorafenib + cetuximab fra 2,8 måneder.

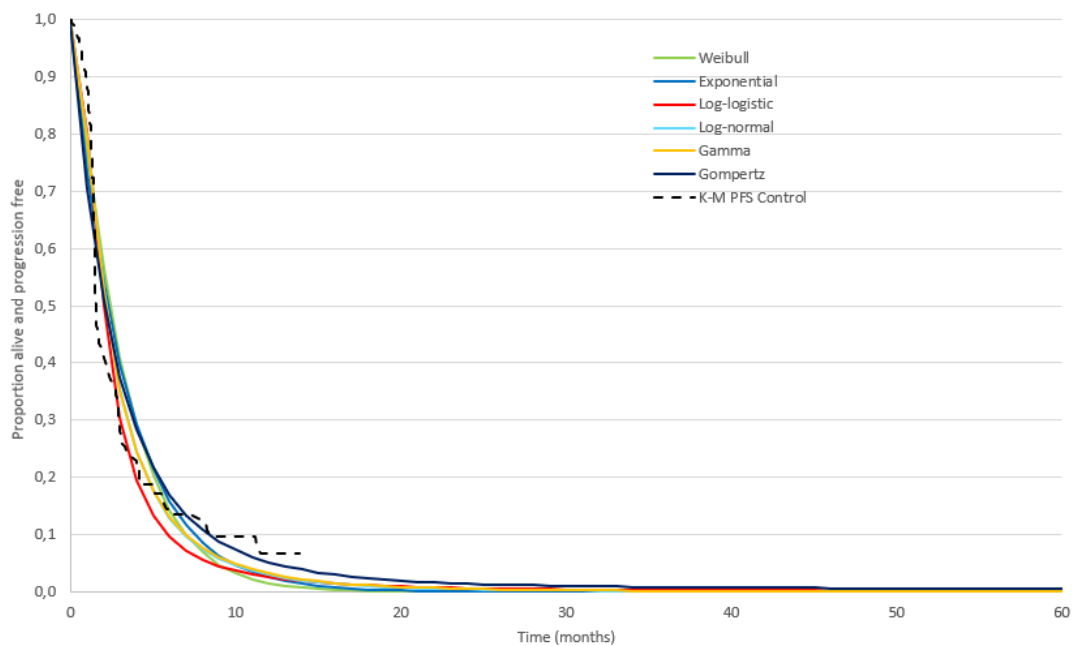
Kriterium	Weibull	Ekspensiell	Loglogistisk	Lognormal	Generalisert gamma	Gompertz
AIC	1015,98	1020,28	1012,12	1014,91	1014,23	1012,05
BIC	1022,60	1023,59	1018,74	1021,53	1024,15	1018,67

Ekstrapolering av PFS

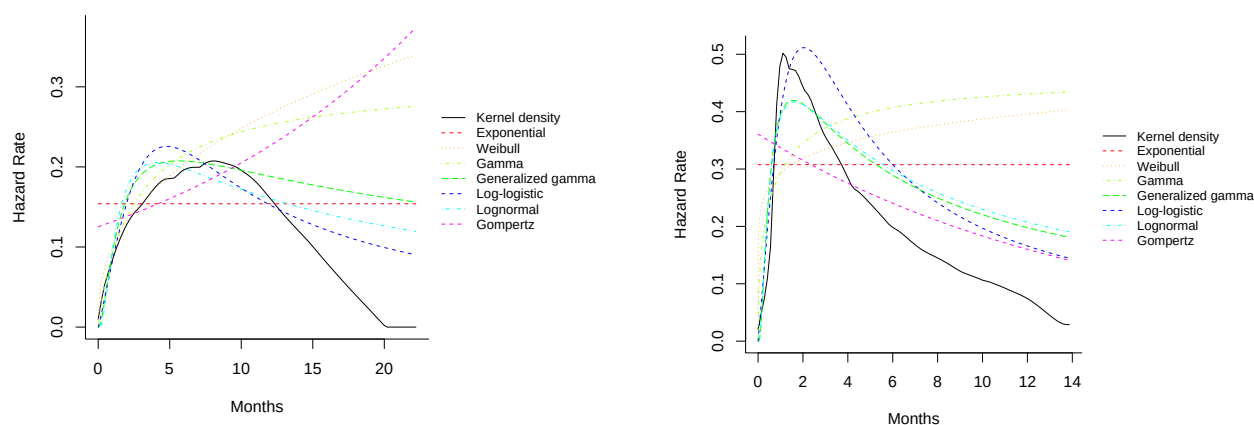
I likhet med OS valgte Pierre Fabre å ekstrapolere PFS med loglogistisk. Blant de seks standard parametriske funksjonene hadde loglogistisk den beste matematiske (dvs. laveste AIC og BIC, Tabell 7) og visuelle tilpasningen (Figur 11 og Figur 12) til KM-kurven. Formen på den loglogistiske hasardfunksjonen var lik «smoothed» hasardfunksjonen av de observerte PFS-dataene fra BEACON (Figur 13).



Figur 11 Parametriske funksjoner tilpasset KM PFS for encorafenib + cetuximab. Pierre Fabre valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt august 2019.



Figur 12 Parametriske funksjoner tilpasset KM PFS for IRI/FOLFIRI + cetuximab. Pierre Fabre valgte loglogistisk i sitt basecase. Datakutt august 2019.

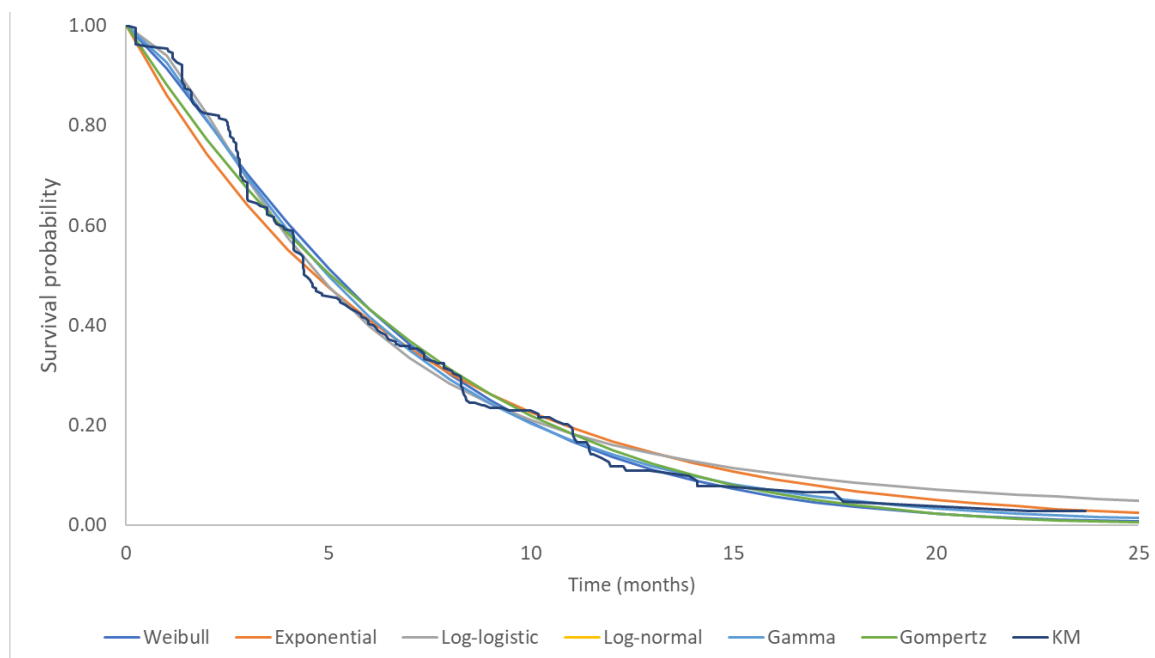


Figur 13 Smoothed hasardsplott av de observerte PFS dataene fra BEACON med plott av hasardfunksjonen for alle de standard parametriske funksjonene; enkorafenib + cetuksimab (til venstre), kjemoterapi + cetuksimab (til høyre)

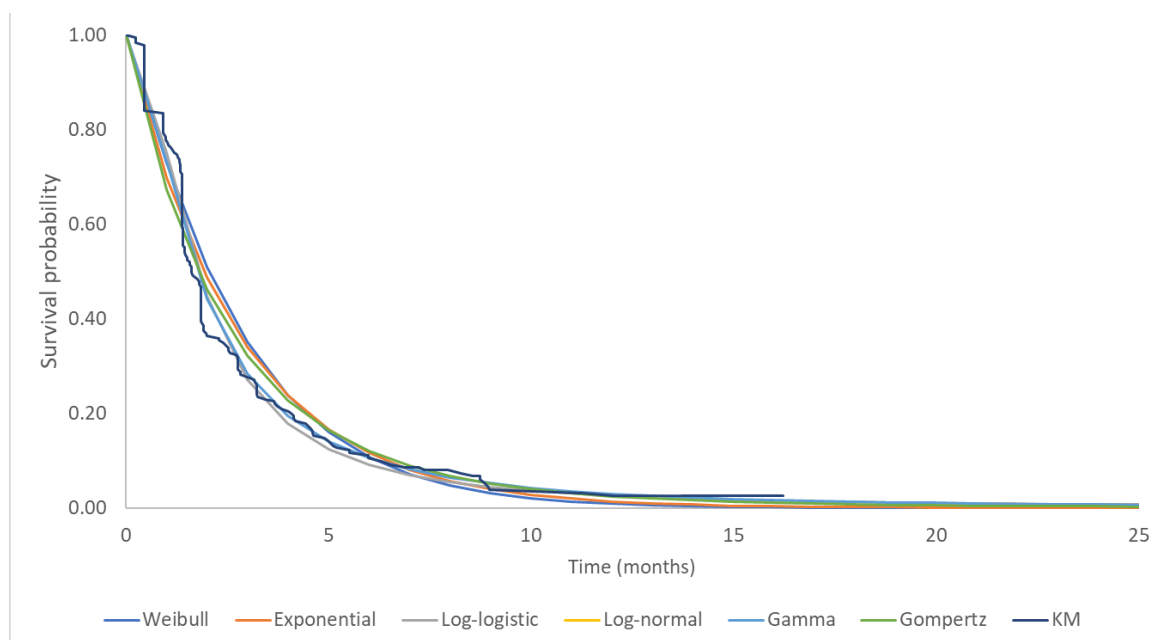
Ekstrapolering av TTD

Pasienter i BEACON-studien kunne avbryte behandlingen når som helst på grunn av forskjellige årsaker, for eksempel bivirkninger, sykdomsprogresjon, eller utprøvers eller pasientens ønske. Etter sykdomsprogresjon kunne pasienter også fortsette med enkorafenib + cetuksimab hvis det var en forventet fordel for dem basert på utprøvers mening. I stedet for å anta at behandlingen avsluttet med sykdomsprogresjon, ble TTD således analysert for bedre å estimere behandlingsvarigheten for å fange kostnadene forbundet med primær og påfølgende behandling.

Generalisert gamma (AIC 1072), Weibull (AIC 1072) og loglogistisk (AIC 1072) hadde den beste matematiske tilpasningen til enkorafenib + cetuksimab KM-kurven. Pierre Fabre valgte generalisert gamma på grunn av den visuelle passformen. I komparatorarmen hadde generalisert gamma (AIC 715), lognormal (AIC 715) og loglogistisk (AIC 716) den beste matematiske passformen, og generalisert gamma ble valgt for konsistens mellom armene.



Figur 14 Parametriske funksjoner tilpasset KM TTD for enkorafenib + cetuximab. Pierre Fabre valgte generalisert gamma i sitt basecase. Datakutt august 2019.



Figur 15 Parametriske funksjoner tilpasset KM TTD for kjemoterapi + cetuximab. Pierre Fabre valgte generalisert gamma i sitt basecase. Datakutt august 2019.

Legemiddelverkets vurdering

Ekstrapolering av OS

Legemiddelverket er enig i at forutsetningen om proporsjonal hasard ser ut til å holde for OS, men ikke for PFS. Pierre Fabre har også presentert Quantile-Quantile-plott (Q-Q-plott) for OS som viser at AFT (*acceleration failure time*)-modellering også potensielt kan brukes. Imidlertid ble det ikke vist noen Q-Q-plott for PFS. Samlet valgte firmaet å modellere PFS og OS individuelt per arm, og unngå antakelsen om proporsjonalitet av hasard/akselerasjonsfaktor. Legemiddelverket støtter en slik tilnærming, da proporsjonalitetsantagelsen er sterk og vil være utfordrende å forsvare når to armer har ulik virkningsmekanisme.

Legemiddelverket er enig i valget av loglogistisk for OS-ekstrapolering i komparatorarmen. Pierre Fabre presenterte forskjellige hasard- og KM-transformasjonsplott for å støtte valget av loglogistisk. Loglogistisk har også den beste matematiske tilpasningen og rimelig visuell tilpasning. Alt i alt virker den langsiktige OS-framskrivningen med loglogistisk klinisk plausibel. Ekstrapolering med loglogistisk resulterer i at nesten ingen pasienter (dvs 2 %) lever ved 5 år, noe som er mer pessimistisk sammenlignet med 1. linjestudier (22).

Pierre Fabre har opprinnelig valgt å ekstrapolere OS i enkorafenib + cetuksimab-armen med loglogistisk. Blant standard parametriske funksjoner som er tilpasset full KM-data, hadde loglogistisk den beste, men ikke ideelle, passformen. Under vurderingsprosessen sendte firmaet en oppdatert modell der en piecewise loglogistisk modell ble tilpasset OS KM-data i enkorafenib + cetuksimab-armen.

Legemiddelverket er enig i at formen på den kumulative hasarden rettferdiggjør bruk av en piecewise modell og at piecewise-modeller ga bedre passform til KM-data. Piecewise-modellene med hhv. loglogistisk, Gompertz, generalisert gamma, lognormal og Weibull hadde lik matematisk tilpasning til KM OS-data (forskjell i AIC av 3 poeng). De første tre funksjonene hadde den beste visuelle tilpasningen til OS KM-data, men det var en forskjell i langsiktig framskrivning. Spesifikt ga piecewise Gompertz det mest optimistiske scenariet, etterfulgt av piecewise loglogistisk og piecewise generalisert gamma.

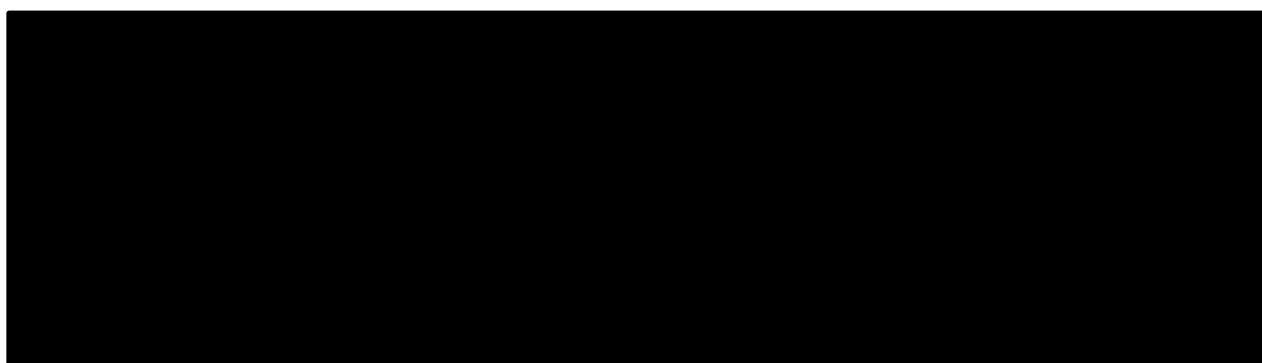
Ettersom disse anslagene ikke kan valideres eksternt, mener Legemiddelverket at piecewise loglogistisk gir et mellomliggende alternativ blant de tre best tilpassede funksjonene og er akseptert. Piecewise loglogistisk gir de samme langsiktige anslagene som en vektet kurve basert på piecewise loglogistisk, generalisert gamma og Gompertz.

Valget av OS-ekstrapolering har en betydelig innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene og er en stor kilde til usikkerhet i denne metodevurderingen.

Et valg av piecewise generalisert gamma i enkorafenib+cetuksimab-armen øker IKER med omtrent 250 000 NOK. Valg av piecewise Gompertz i enkorafenib + cetuksimab-armen senker IKER med omtrent 200 000 NOK.

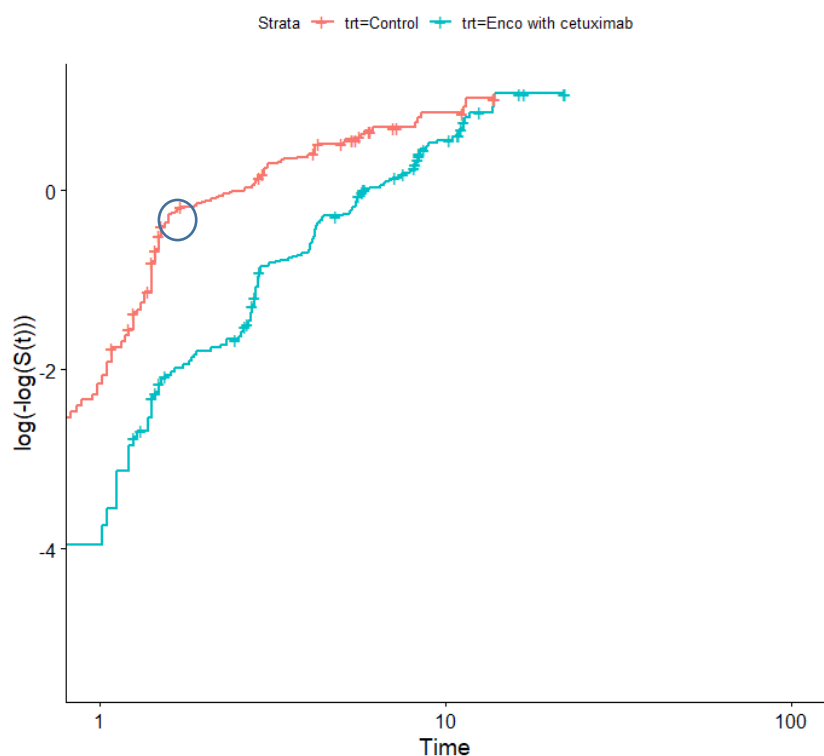
Ekstrapolering av PFS

Legemiddelverket støtter ikke valget av loglogistisk for full parametrisering av KM-data. Firmaet valgte loglogistisk på grunn av den beste matematiske tilpasningen blant de seks standard parametriske funksjonene. I tillegg var hasardformen for loglogistisk lik «smoothed» hasardformen av de observerte PFS-dataene fra BEACON (Figur 16). Selv om vurdering av hasardformen er viktig for valg av parametrisk funksjon, har Legemiddelverket bemerket at den empiriske hasarden viser mye variasjon, noe som introduserer mer usikkerhet og undergraver nytten av å inspisere hasardplottene i dette tilfellet (Figur 17).



Figur 16 Smoothed (Kernel density) og unsmoothed (empirical) hasardsplott av de observerte PFS dataene fra BEACON; enkorafenib + cetuksimab (til venstre), IRI/FOLFIRI + cetuksimab (til høyre)

Det som er viktigst er at loglogistisk-funksjonen hadde dårlig visuell tilpasning til KM-kurven. Spesielt undervurderer loglogistisk PFS i kjemoterapi + cetuksimab-armen (Figur 15). Ingen av de parametriske standardfunksjonene gir imidlertid bedre visuell passform. Dette forventes ettersom det logkumulative hasardsplottet for PFS (Figur 17) viser en klar endring i hasard. Spline-funksjon eller KM + parametriske haletilnærminger kan være bedre egnet til å ekstrapolere PFS i komparatorarmen. Legemiddelverket ba derfor Pierre Fabre om å utforske muligheten for å tilpasse parametriske funksjoner på halen av KM-kurven i begge armer. Endring i hasard (sirklet nedenfor) i komparatorarmen skal være det punktet der den parametriske halen er tilpasset i begge armene. I tillegg ba Legemiddelverket om at de mest oppdaterte PFS-dataene (fra mai 2020) skulle brukes i modellen.



Figur 17 Logkumulativ hasardsplott for PFS som viser endringen i hasard ca. 3 måneder

Pierre Fabre leverte en oppdatert modell med siste datakutt og muligheten for å tilpasse en piecewise modell med et brukerdefinert "overgangspunkt", som er et tidspunkt hvor parametrisk hale er tilpasset KM-data. Som forventet forbedret bruken av en piecewise tilnærming den visuelle tilpasningen av parametriske modeller til KM-data. Pierre Fabre tilpasset en parametrisk funksjon fra måned 3 (tidspunkt hvor hasarden endres) og valgte loglogistisk på grunn av den matematiske tilpasningen (laveste AIC i enkorafenib + cetuximab, nest lavest i komparatorarmen, se Tabell 9), visuell passform og konsistens på tvers av armer og konsistens med OS-ekstrapolering. Ifølge firmaet er valget av en loglogistisk distribusjon med en fallende hasard også klinisk sannsynlig basert på det kliniske innspillet som ble gitt under modellutviklingen. De konsulterte klinikerne bemerket at en andel av pasientene, for eksempel pasienter som gjennomgår leverreseksjon, ofte så ut til å ha en langsiktig fordel av behandlingen. Legemiddelverket er enig i valget av en piecewise loglogistisk modell. Piecewise lognormal hadde en litt bedre visuell og matematisk tilpasning til komparatorarmen, men innvirkningen på IKER var minimal.

Tabell 9 Matematisk tilpasning av parametriske modeller til PFS KM data fra måned 3 (piecewise modeller). Lavere AIC og BIC indikerer bedre passform.

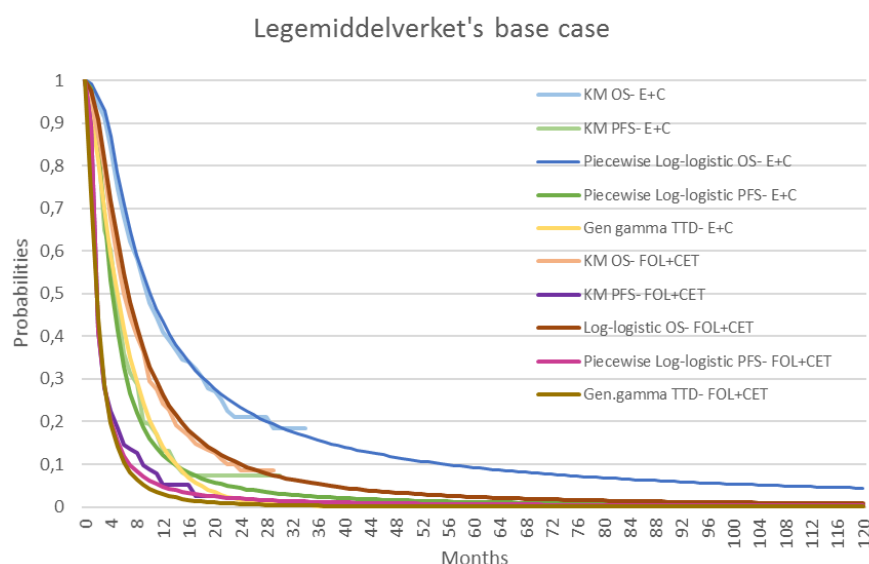
Piecewise Model (parametrisk funksjon tilpasset KM-data fra måned 3)	Enkorafenib + cetuksimab (basert på BEACON)		Kjemoterapi + cetuksimab (basert på BEACON)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	806,32	809,48	267,11	269,33
Weibull	807,97	814,30	266,47	270,91
Gompertz	802,41	808,74	263,11	267,55
Lognormal	812,06	818,39	260,84	265,28
Generalised Gamma	803,98	813,48	262,86	269,52
Loglogistic (Legemiddel-verkets base case)	797,86	804,19	261,24	265,68

Ekstrapolering av TTD

Legemiddelverket støtter ekstrapolering av TTD med generalisert gamma i begge armer. KM-data er nesten fullt modne, og generalisert gamma gir god matematisk og visuell tilpasning.

Sammendrag ekstrapolering

Legemiddelverket velger å ekstrapolere OS med piecewise loglogistisk i enkorafenib + cetuksimab-armen og med full loglogistisk i kjemoterapi + cetuksimab-armen i tråd med firmaets base case. Valget av generalisert gamma for TTD støttes også. På grunn av dårlig visuell tilpasning av en loglogistisk funksjon til full PFS KM-data i komparatorarmen, ba imidlertid Legemiddelverket firmaet om å utforske piecewise modeller for PFS. Måned 3 i KM-kurven ble valgt som startpunkt for den parametriske kurven på grunn av synlig endring i den kumulative hasardformen. Valget av piecewise loglogistisk for PFS-ekstrapolering i begge armer støttes. Figur 18 presenterer Legemiddelverkets base case kurver.



Figur 18 Legemiddelverkets base case parametriske funksjoner og deres tilpasning til KM-data.

Subgruppeanalyser av OS

Subgruppeanalyser av OS-data fra BEACON indikerer en noe dårligere effekt hos pasienter med negative prognostiske faktorer som ved dårlig ECOG-status og også noe ved høy alder og for kvinner (17). Det kan ikke utelukkes at norske pasienter har en noe dårligere effekt enn studiepasientene. Høyere alder og større andel kvinner antas å ha minimal betydning da forskjellen for disse faktorene er liten i forhold til studiepopulasjonen og subgruppeanalysene kun viste små forskjeller. Dårligere ECOG-status hos pasienter i norsk klinisk praksis kan kanskje ha større betydning. Subgruppeanalysene fra studien (hvor pasientene stort sett hadde ECOG-status 0 eller 1, likt fordelt) tydet på at pasienter med ECOG-status 1 har en noe dårligere effekt enn pasienter med ECOG-status 0. Som beskrevet i kapittel 3.1 er det rapportert en ECOG-fordeling på 30, 24, 20 og 18 % for henholdsvis ECOG-status 0, 1, 2 og 3+4 blant uselekterte skandinaviske mCRC-pasienter med BRAF-mutasjon. Fordelingen blant pasienter som får behandling i 2. linje er imidlertid noe bedre enn dette ifølge klinikere, siden de dårligste pasientene ikke får behandling.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I BEACON ble bivirkninger av grad 3 eller høyere observert hos 50 % av pasientene som fikk enkorafenib + cetuximab mot 61 % i kontrollgruppen (23). De vanligste bivirkningene var fatigue, kvalme, diaré, akneiform dermatitt, magesmerter, artralgi, nedsatt appetitt, oppkast og utslett. Bivirkningene fra i BEACON er oppsummert i Tabell 10.

Tabell 10 Bivirkninger fra BEACON-studien (16)

Table 3. Adverse Events and Selected Laboratory Abnormalities.*						
Variable	Triplet Regimen (N = 222)		Doublet Regimen (N = 216)		Control (N = 193)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
number of patients (percent)						
Adverse events						
Any adverse event	217 (98)	128 (58)	212 (98)	108 (50)	188 (97)	117 (61)
Diarrhea	137 (62)	22 (10)	72 (33)	4 (2)	93 (48)	19 (10)
Acneiform dermatitis	108 (49)	5 (2)	63 (29)	1 (<1)	76 (39)	5 (3)
Nausea	100 (45)	10 (5)	74 (34)	1 (<1)	80 (41)	2 (1)
Vomiting	85 (38)	9 (4)	46 (21)	3 (1)	56 (29)	5 (3)
Fatigue	73 (33)	5 (2)	65 (30)	9 (4)	53 (27)	8 (4)
Abdominal pain	65 (29)	13 (6)	49 (23)	5 (2)	48 (25)	9 (5)
Decreased appetite	63 (28)	4 (2)	58 (27)	3 (1)	52 (27)	6 (3)
Asthenia	55 (25)	7 (3)	46 (21)	7 (3)	49 (25)	9 (5)
Constipation	55 (25)	0	33 (15)	0	35 (18)	2 (1)
Dry skin	46 (21)	2 (1)	24 (11)	0	13 (7)	1 (1)
Pyrexia	45 (20)	4 (2)	35 (16)	2 (1)	27 (14)	1 (1)
Rash	42 (19)	1 (<1)	25 (12)	0	27 (14)	3 (2)
Stomatitis	31 (14)	1 (<1)	12 (6)	0	44 (23)	4 (2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	28 (13)	0	9 (4)	1 (<1)	14 (7)	0
Pruritus	28 (13)	0	20 (9)	0	9 (5)	0
Back pain	25 (11)	2 (1)	22 (10)	2 (1)	23 (12)	2 (1)
Blurred vision	25 (11)	0	8 (4)	0	1 (1)	0
Peripheral edema	24 (11)	1 (<1)	18 (8)	0	13 (7)	1 (1)
Weight decreased	24 (11)	1 (<1)	21 (10)	1 (<1)	11 (6)	0
Arthralgia	23 (10)	0	41 (19)	2 (1)	1 (1)	0
Cough	23 (10)	0	16 (7)	1 (<1)	10 (5)	0
Myalgia	18 (8)	0	29 (13)	1 (<1)	4 (2)	0
Dyspnea	17 (8)	2 (1)	23 (11)	2 (1)	17 (9)	5 (3)
Headache	16 (7)	0	42 (19)	0	5 (3)	0
Pain in extremity	15 (7)	0	22 (10)	0	1 (1)	0
Insomnia	11 (5)	0	24 (11)	0	11 (6)	0
Musculoskeletal pain	6 (3)	0	27 (12)	0	3 (2)	0
Melanocytic nevus	1 (<1)	0	31 (14)	0	0	0
Abnormal laboratory values						
Alanine aminotransferase	51 (23)	4 (2)	36 (17)	0	50 (26)	5 (3)
Aspartate aminotransferase	50 (23)	4 (2)	31 (14)	3 (1)	38 (20)	3 (2)
Bilirubin	12 (5)	5 (2)	16 (7)	5 (2)	16 (8)	6 (3)
Creatine kinase	52 (23)	6 (3)	6 (3)	0	13 (7)	0
Creatinine	166 (75)	10 (5)	109 (50)	5 (2)	65 (34)	2 (1)
Hemoglobin	125 (56)	24 (11)	70 (32)	9 (4)	85 (44)	8 (4)

* Shown are adverse events of any grade and selected laboratory abnormalities reported in more than 10% of patients and adverse events of grade 3 or higher reported in more than 2% of patients in the triplet-therapy group or the doublet-therapy group. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03, and were coded according to the preferred terms from the *Medical Dictionary of Regulatory Activities*, version 21.0.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger i modellen fra BEACON-studien var inkludert som engangskostnader i begynnelsen av første behandlingssyklus (1 874 NOK i enkorafenib + cetuksimab-armen og 3 166 NOK i kjemoterapi + cetuksimab-armen). Nyttetap som direkte følge av bivirkninger er ikke inkludert i modellen. Legemiddelverket presenterer i tabellen under kun bivirkninger som var inkludert i modellen, krevde behandling/tiltak og som hadde forskjellig hyppighet i de to armene (kvalme, redusert matlyst, anemia er ekskludert).

Tabell 11 Bivirkninger fra BEACON: frekvens, kostnader og kilder for relevante bivirkninger fra modellen

Bivirkning i modellen (grad ≥3)	Encorafenib + cetuksimab	Kjemoterapi + cetuksimab	Kostnad for bivirkning i NOK	Kilde for kostnader levert av Pierre Fabre
Magesmerter	3,24 %	5,2%	6 643	(24)
Asthenia rate	3,70 %	5,2%	2 336	DRG9070
Kreftsmert	2,31 %	0,5%	6 643	(24)
Diaré	2,78 %	10,4%	6 845	(24)
Utmattelse	4,17 %	4,7%	7 392	(24)
Febril nøyttropeni	0,00 %	2,6%	3 955	(24)
Høyt blodtrykk	1,39 %	2,6%	2 336	DRG9070
Intestinal obstruksjon	4,63 %	2,6%	2 336	DRG9070
Leukopeni	0,00 %	1,6%	2 336	DRG9070
Nøytropeni	0,93 %	10,4%	7 968	(24)
Stomatitt	0,00 %	2,1%	2 336	DRG9070
Urinveisinfeksjon	2,31 %	1%	26 358	(24)
Oppkast	1,39 %	3,1%	6 867	(24)

Legemiddelverkets vurdering

I mangel av data fra kliniske studier som kan belyse effekt og sikkerhet av komparator i BEACON-studien (kjemoterapi + cetuksimab) i forhold til komparator i denne metodevurderingen (kjemoterapi + bevacizumab) har Legemiddelverket valgt å støtte seg til klinikerens uttalelser om at effekt og sikkerhet er tilsvarende i disse to regimene. Dette støttes av en systematisk oversiktsartikkel/metaanalyse som sammenlignet bevacizumab, cetuksimab og panitumumab ved mCRC (uavhengig av BRAF-status) hvor man ikke fant signifikante forskjeller i alvorlige bivirkninger, bortsett fra at bevacizumab oftere ga alvorlig hypertensjon og gastrointestinal perforasjon (25). Det er imidlertid sannsynlig at bivirkninger i komparatorarmen i noe grad vil avvike fra et regime der kjemoterapi blir gitt i kombinasjon med bevacizumab, ikke cetuksimab. Bivirkninger er imidlertid av liten betydning for kostnadseffektiviteten av

enkorafenib. Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkningene som kun inkluderer ressursbruk ved behandling/oppfølging.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra BEACON-studien med det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Data ble samlet inn fra pasientene før behandlingsstart og deretter hver 8. uke i de neste 20 månedene av studien (11 datainnhentinger). Det ble beregnet nytteverdier for før-progresjon (*pre-progression*) og progrediert (*post-progression*) helsetilstand. Helsetilstander i modellen ble definert av progresjonsstatus og estimert separat for de to BEACON behandlingsarmene. Firma har konvertert nyttevekter målt med EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al (26). Nyttetap som følge av bivirkninger er ikke beregnet i modellen fordi nyttevekter er tatt direkte fra EQ-5D data samlet i BEACON-studien, og inneholder derfor eventuelle behandlingsrelaterte negative effekter av bivirkninger på helserelatert livskvalitet. Nyttevekter fra BEACON er basert på gjennomsnittlige verdier og er ikke justert for utgangsverdi eller andre kovariater.

Behandlingsspesifikke nytteverdier er brukt i før-progresjonstilstanden (og er ulike for samme tilstandstilstand), mens samlede (*pooled*) nytteverdier på tvers av behandlingsarmer er brukt i progrediert tilstand (lik i begge armene hos progredierte pasienter). Begrunnelsen firma gir for denne tilnærmingen er at de viktigste driverne for helserelaterte livskvalitetsforskjeller som følge av behandling (uønskede hendelser, administrasjonsmåte) mest sannsynlig vil påløpe før progresjon. Et klinisk argument firma gir er at forskjeller i helserelatert livskvalitet på tvers av behandlingsarmene vil være mindre relevante i post-progresjonstilstanden. Nyttevektene er verdsatt med UK-tariffer iht retningslinjene.

Tabell 12 Nytteverdier fra BEACON-studien brukt i innsendt modell av Pierre Fabre

	Enkorafenib + cetuksimab	Kjemoterapi + cetuksimab	Alle pasienter (begge armene)
	Før progresjon (PFS)		Etter progresjon (PPS)
Gjennomsnitt (sd)	0,743 (0,196)	0,723 (0,211)	0,682 (0,237)
n	1 230	592	421

SD, standardavvik. Hentet fra Pierre Fabre innsendt dokumentasjon.

Aldersjusterte nyttevekter er inkludert i modellen for å redegjøre for økt morbiditet og redusert funksjon knyttet til økende alder iht Legemiddelverkets retningslinjer fra 2018. I en beregning av livskvalitetsvekter over tid, basert på multiplikativ metode, multipliseres utgangsverdien for livskvalitetsvekten med en justeringsindeks, og gir en aldersjustert livskvalitetsvekt.

Tabell 13 Aldersjusterte nyttevekter er inkludert i modellen

Alder fra	Alder til	Justeringsindeks	Kilde
50	54	1	(27, 28)
55	73	0,98	
74	88	0,93	
89	100	0,88	

I original innsendt dokumentasjon hadde Pierre Fabre brukt samlede (*pooled*) nyttevekter i begge armene kun i progredierte tilstand som vist i Tabell 12, og behandlingsspesifikke nyttevekter i før-progresjon helsetilstand. I løpet av saksbehandlingen har Legemiddelverket spurt Pierre Fabre om å levere samlede (*pooled*) nyttevekter for begge armene (enkorafenibarm og komparatorarm) og for begge helsestadier (før-progresjon og etter-progresjon). I tillegg etterspurte Legemiddelverket justering for baseline nyttevekter, noe som er iht til Legemiddelverkets retningslinjer og ikke var gjort av Pierre Fabre i den opprinnelige innsendelsen. Tabell 14 og Tabell 15 under viser nyttevekter for helsetilstander og per behandlingarm og samlet (*pooled*) nyttevekter per helsetilstand.

Tabell 14 Nyttverdier for begge helsetilstander per behandlingarm (Ikke-pooled i progredierte tilstand)

	Enkorafenib + cetuximab		Kjemoterapi + cetuximab	
	Progresjonsfri	Progrediert	Progresjonsfri	Progrediert
Manglende	9 (0,73 %)	5 (1,88 %)	4 (0,67 %)	0 (0,00 %)
N valide verdier	1230	261	592	160
Median	0,768	0,721	0,751	0,738
Gjennomsnitt (sd)	0,743 (0,196)	0,674 (0,233)	0,723 (0,211)	0,695 (0,244)

Tabell 15 Nyttvekter i helsetilstander (*pooled*)

	Før progresjon	Progrediert
Manglende	13 (0,71 %)	5 (1,17 %)
N valide verdier	1 822	421
Median	0,767	0,735
Gjennomsnitt (sd)	0,737 (0,201)	0,682 (0,237)

Legemiddelverkets vurdering

Pierre Fabre har estimert livskvalitet direkte fra BEACON-studien, basert på EQ-5D-5L. Legemiddelverket mener at det er en styrke at nyttevektene hentes direkte fra studien. Nyttvektene målt med EQ-5D-5L er konvertert til nyttevekter som tilsvarer målinger med EQ-5D-3L i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Forskjellene mellom armene var ikke statistisk signifikante når det gjelder livskvaliteten, men

tid til 10 % forverring (TTD) fra baseline målt med ulike livskvalitetsinstrumenter (EORTC QLQ-C30 global health status, EQ-5D-5L VAS, FACT-C functional) var numerisk bedre (lengre) i enkorafenib + cetuximab-armen enn i kjemoterapi + cetuximab-armen. Legemiddelverket har endret aldersjusteringen av nyttevektene i modellen iht Legemiddelverkets oppdaterte retningslinjer fra 2020, basert på livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen i Norge fra Stavem et al 2018 og dødelighetsdata fra SSB for 2019.

Tabell 16 Legemiddelverkets oppdaterte aldersjusterte nyttevekter

Alder fra	Alder til	Justeringsindeks	Kilde
50	54	0,959	Stavem et al 2018, Legemiddelverkets retningslinjer 2020
55	73	0,955	
74	88	0,863	
89	100	0,863	

Firma har brukt ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter for samme tilstand (før-progresjon).

I henhold til retningslinjene skal ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter ha en klinisk forklaring og være godt begrunnet og dokumentert. Firma begrunner dette med ulik behandling i de to armene. Åpent studiedesign i BEACON kan påvirke pasientenes opplevelse av behandlingen og dermed påvirke pasientenes selvrapporterte helserelaterte livskvalitet. Annen usikkerhet ligger i overførbarheten av livskvalitetsdata som ble samlet spesielt i kontrollarmen i BEACON studien (kjemoterapi+ cetuximab) til behandling med relevant komparator i norsk klinisk praksis (kjemoterapi + bevacizumab). Legemiddelverket mener at valg av behandlingsspesifikke nyttevekter ikke er tilstrekkelig begrunnet og velger derfor å bruke samlede nyttevekter fra Tabell 15 i sin hovedanalyse.

Nyttevekter fra andre relevante metodevurderinger ble ikke rapportert i innsendt dokumentasjon av Pierre Fabre, noe Legemiddelverket anbefaler i sine retningslinjer. Legemiddelverket har funnet to relevante metodevurderinger; Lonsurf (trifluridin/tipiracil) og Zaltrap (aflibercept) med nyttevekter for pasienter med metastaserende kolorektalkreft i 2. eller 3. linje og senere, i før-progrediert og progrediert helsetilstand. Aflibercept-pasientpopulasjon (tidligere behandlet mCRC) har bedre prognose enn enkorafenib-populasjonen (mCRC med BRAF-mutasjon) og nyttevekter er som forventet noe høyere enn for enkorafenib-populasjonen, som vist i tabellen under. Nyttvektene for aflibercept ble vurdert av Legemiddelverket som overestimerte, og det er en svakhet ved disse at de var innhentet i en separat undersøkelse og ikke direkte fra den kliniske studien ([Zaltrap metodevurdering](#)). Nyttvekter for trifluridin ble tatt fra regorafenib-studien CORRECT (samme pasientpopulasjon og indikasjon som regorafenib) ([Lonsurf metodevurdering](#)).

Tabell 17 viser nyttevekter for de tre legemidlene for mCRC-populasjonen i 2. linje og/eller senere, og tyder på at det er en rimelig antakelse at nyttevekter fra BEACON gjenspeiler livskvaliteten til den BRAF-muterte mCRC-populasjonen.

Tabell 17 Nyttverdier for helsetilstander for mCR-populasjonen i 2. linje, 3. linje og/eller senere (gjennomsnitt)

Metodevurdering	Før-progresjon	Progrediert	Kilde
Enkorafenib (Braftovi)	0.737	0.682	BEACON-studien (denne metodevurderingen, samlede nyttevekter)
Trifluridin/tipiracil (Lonsurf)	0,730* (0,740**)	0,590	CORRECT-studien (regorafenib) (Lonsurf metodevurdering)
Aflibercept (Zaltrap)	0,779	0,773	Firmaets egen undersøkelse (Zaltrap metodevurdering)

*Behandlingsarm **Best Supportive Care Arm

Indikasjonen til trifluridin/tipiracil (Lonsurf) er mCRC i 3. linje eller senere slik at det forventes at nytteverdiene er noe lavere enn for enkorafenib-pasienter som behandles i 2. linje eller senere. For trifluridin/tipiracil ble det brukt nyttevekter fra studien CORRECT. CORRECT var en studie av regorafenib med samme pasientpopulasjon som trifluridin-populasjonen, og nyttevektene var godtatt av Legemiddelverket som overførbare til trifluridin/tipiracil -populasjon.

4 ØKONOMISK ANALYSE

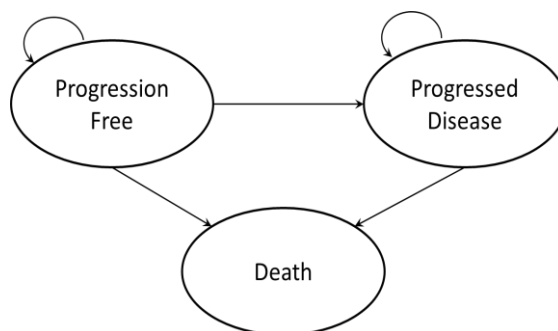
I den økonomiske analysen innsendt av Pierre Fabre sammenlignes enkorafenib og cetuximab mot kjemoterapi og cetuximab som andrelinjebehandling hos pasienter med mCRC og BRAF-mutasjon. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

For å beregne kostnad per kvalitetsjusterte leveår og kostnad per vunne leveår har firma levert en kostnad-per-QALY analyse. Hoveddataene i modellen er hentet fra BEACON-studien. I analysen er det brukt en «partitioned survival»-modell som inkluderer tre helsestadier:

- **PF** (progresjonsfri sykdom): alle pasientene kommer først til dette stadiet i modellen med gjennomsnittlig startalder på 59 år (som i BEACON studie). De blir i dette stadiet så lenge de ikke opplever sykdomsprogresjon eller dør.
- **PD** (progresdiert sykdom): progresdierte pasienter fra PF stadium flyttes hit etter progresjon. Aktive behandlinger fra PF-stadiet kan seponeres eller avbrytes, og pasientene kan få andre typer støttende behandling. Pasienter kan ikke gå tilbake til PF helsetilstand. De er i PD tilstand til de dør (**Død** helsetilstand).



Figur 19 Modellsjema (hentet fra søkerens innsendt dokumentasjon)

Modellen går i firmaets hovedanalyse over 15 år og har en sykluslengde på fire uker. Etter hver fire-ukers syklus fordeles populasjonen i de som forblir i PF, de som progresdierte og de som døde (fra BEACON-studien). Modellen estimerer hvor mange pasienter som til enhver tid er i de ulike helsestadiene. Det kumulative arealet under de ulike kurvene (PFS, OS) kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene per syklus og over hele tidshorisonten.

Sannsynligheten for at pasientene skal bevege seg mellom helsetilstandene beregnes ut fra overlevelseskurvene (PFS-kurvene og OS-kurvene) som tilpasses data fra BEACON.

- Før-progresjon (*progression-free*, PFS) helsetilstand = PFS kurve

- Progrediert (*progressed*) = OS kurve - PFS kurve (PFS = andel pasienter som er i live men har ikke progrediert)
- Død = 1-totaloverlevelse (*overall survival, OS*) kurve

Overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i BEACON-studien.

Det er knyttet kostnader og nyttevekter (forventet helse relatert livskvalitet) til helsetilstandene PF og PD. Nyttvektene for tilstandene PF og PD er beskrevet nærmere i kapittel 3.4.3. Ved overgang til stadiet *død* modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie (livets slutfase).

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon og den er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av kombinasjonsbehandling med enkorafenib og cetuximab.

Som beskrevet i kapittel 3.3 har Legemiddelverket endret kostnader for komparator i modellen fra kjemoterapi og cetuximab til kjemoterapi og bevacizumab, som er mest relevant i Norge. Modellen er av en type som er brukt i flere tidligere metodevurderinger og er fleksibel og transparent med hensyn på at Legemiddelverket selv kan endre de fleste inputdata i modellen. Legemiddelverket har valgt å endre startalder i modellen til 65 år, i samsvar med den aktuelle norske pasientpopulasjonen som foreslått av klinikere. Legemiddelverket godtar den innleverte modellen med endring til startalderen i modellen fra 59 år til 65 år.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen innsendt av Pierre Fabre har et utvidet helsetjeneste perspektiv. Modellen har en tidshorisont på 15 år. Både kostnader og helsenytte diskonteres med 4 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet, diskontering og tidsperspektiv er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Det er lagt inn direkte, sykdomsrelaterte kostnader for de ulike helsetilstandene i modellen:

- **Kostnader for primærbehandling** (legemidler og administrasjon av legemidler) i enkorafenib arm og komparator arm er brukt så lenge pasienter tar behandling (estimert fra TTD kurve).

- **Kostnader for etterfølgende behandling:** alle pasienter er antatt å få etterfølgende behandling etter de har sluttet med primærbehandling. Disse er modellert som engangskostnad ved behandlingsslutt.
- **Kostnader for ressursbruk og sykdomshåndtering** er baserte på helsetilstander i modellen (før og etter-progresjon) og er uavhengige av andre kostnader i modellen.
- **Kostnader for håndtering av bivirkninger** er implementert en gang (kun i første modellsyklus).
- **Kostnad for intravenøs administrasjon** (IV behandling) er modellert som engangskostnad for legemidler som gis intravenøst
- **Kostnader i livets slutfase** er implementert som engangskostnad (etter at pasient døde).

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene (maksimal AUP ekskl. mva) er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Legemiddelverket viser ikke kostnader for premedisinering med hydrokortison krem, siden disse kostnader er ubetydelige (66 NOK og 5 NOK per syklus). Pierre Fabre har beregnet legemiddelkostnader per mg for enkorafenib ut fra kostnad for en pakning med 42 kapsler på 75 mg, som er eneste markedsførte pakning i Norge med relevant styrke for kolorektalkreft. For kjemoterapiene ble det brukt et gjennomsnitt av ulike formuleringer og pakninger. For legemidler dosert etter kroppsoverflate ble gjennomsnittlig kroppsoverflate fra BEACON brukt. Dosering er basert på gjennomsnittlig RDI i BEACON-studien. RDI (relativ doseintensitet) er faktisk bruk i studien, på grunn av dosereduksjoner og avbrudd, i forhold til planlagt dose. RDI for bevacizumab og andre legemidler som ikke var inkludert i studien er satt til 1.

Tabell 18 Legemiddelprisene og kostnader per modellsyklus

Legemiddel	mg per tablet/vial	AUP-mva per pakning	Dose per admin.	RDI	Antall doser per syklus	Syklus Lengde (dager)	Kostnad per modellsyklus
Enkorafenib	75	13 634,64	300	0,876	28	28	34 595,61
Cetuximab (1. dose)	500	9 274,72	700	0,869	1	7	11 284,92
Cetuximab	500	9 274,72	900	0,869	1	14	31 522,97
Bevacizumab	100	2 879,04	500	1,000	1	21	20 850,21
Bevacizumab	400	10 756,56	500	1,000	1	21	19 474,94
Folinsyre	100	398,48	700	0,716	1	14	4 337,30
Folinsyre	50	231,44	700	0,716	1	14	5 038,27
Fluorouracil	1000	75,92	5000	0,673	1	14	554,96
Fluorouracil	5000	263,68	5000	0,673	1	14	385,49
Irinotekan	100	1 469,92	320	0,725	1	14	7 409,10
Irinotecan	300	4 351,76	320	0,725	1	14	7 311,66
Irinotekan	40	611,28	320	0,725	1	14	7 702,86
Irinotekan	500	7 233,68	320	0,725	1	14	7 292,25
Trifluridin/tipiracil	20	21 692,40	120	1,000	10	28	23 564,69

Trifluridin/tipiracil	15	16 276,56	120	1,000	10	28	23 575,20
Regorafenib	40	24 191,04	160	1,000	21	28	26 278,99

RDI = relativ doseintensitet, dose som ble gitt til pasient i BEACON studien/standard anbefalt dose

Kostnader for etterfølgende behandling

Markedsandeler for etterfølgende legemiddelbehandling som pasientene får etter progresjon baserer seg på anslag fra kliniske eksperter i Sverige og er vurdert av norske klinikere som representative for Norge. Tabellen under viser andelen pasienter som får etterfølgende behandling samt type behandling i begge armene i søkerens basecase. Etterfølgende behandling er fordelt mellom trifluridin/tipiracil (20 %) regorafenib (10 %) og annen støttebehandling (eller palliativ behandling) (70 %).

Tabell 19 Andel pasienter som får etterfølgende behandling etter progresjon

	Enkorafenib+cetuximab	Kjemoterapi +cetuximab
Trifluridin/tipiracil	20 %	20 %
Regorafenib	10 %	10 %
Støttebehandling	70 %	70 %

Kostnad for etterfølgende behandling er inkludert i modellen som en engangskostnad ved tidspunkt for avbrudd av aktiv behandling med kjemoterapi + enkorafenib eller kjemoterapi + cetuximab. Annen støttebehandling (BSC – best supportive care) inkluderer kun kostnader for helsetilstand (PPS health state resource use costs).

Tabell 20 Kostnader for etterfølgende behandling

	Antall behandlingssykluser	Gjennomsnittlig kostnad per syklus	Totalkostnad etterfølgende behandling
Trifluridin/tipiracil	2,00	NOK 23 570	NOK 51 209
Regorafenib	2,00	NOK 26 279	NOK 57 094

Kostnader for ressursbruk og sykdomshåndtering

Tabell 21 Ressursbruk og priser (Pierre Fabre)

Brukt ressurs	Søkerens base case scenario	Antall per måned				Kilde (Pierre Fabre)
		Kjemoterapi regime		Andre behandlinger		
		Før- progresjon	Progrediert	Før- progresjon	Progrediert	
CT-bilde	2 132	0,50		0,50		(29)
Spesialist legebesøk	720	0,50		0,50		(30)
Legebesøk	320	1,00	0,00	1,00	0,00	
Spesialsykepleier	472		1,00		1,00	

Fastlege besøk	320	0,00	0,50	0,00	0,50	
Sykepleier besøk	436	0,00	0,00		0,00	
Total kostnad (NOK)		1 745,86	632,00	1 745,86	632,00	

Kostnader for håndtering av bivirkninger

De inkluderte bivirkningene som ligger til grunn for kostnadsberegningen er basert på alle observerte behandlingsrelaterte grad 3+ bivirkninger fra BEACON-studien. Bivirkninger er nærmere beskrevet i tabellen i kapittel 3.4.2.

Kostnad for intravenøs administrasjon

Det er benyttet en administrasjonskostnad for intravenøs behandling på 1 200 NOK per infusjon (ikke tilgjengelig kilde).

Kostnader i livets slutfase

Det benyttes en engangskostnad for pasienter som går inn i stadiet Død. Pierre Fabre har brukt kilde (31) fra 2020 med kostnad i livets slutfase på 50 382 NOK.

4.1.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendte kostnader

Legemiddelverkets vurdering av kostnader relatert til resursbruk

Legemiddelverket har oppdatert noen av kostnadene levert av Pierre Fabre siden de var noe underestimerte og/eller ikke de mest aktuelle. Pasienter behandles poliklinisk og derfor har Legemiddelverket oppdatert kostnader til poliklinisk behandling (DRG-koder). Kostnad for CT-undersøkelse er oppdatert med priser for 2021. Kostnad for IV-behandling ble erstattet med norsk kilde og kostnad for livets slutfase ble oppdatert for 2021. Legemiddelverket vurderer at kostnadene ellers virker rimelige, og har ikke endret disse.

Tabell 22 Legemiddelverkets oppdaterte kostnader

Kostnad	Legemiddelverkets oppdaterte kostnader (NOK)	Legemiddelverkets kilde
CT-undersøkelse	3 500	Unilabs 2021
Legespesialist	2 196	DRG 906A*
Lege	2 196	DRG 906A
Spesialsykepleier	2 196	DRG 906A
Fastlege	701	Fastlegetariff 2021
Sykepleier	466	Enhetskostnadsdatabase 2021 (32)
Kostnad for IV behandling	3 039	
Livets slutfase	57 844	

*Ref Innsatsstyrt finansiering 2021. Enhetsprisen per DRG-poeng i somatikk 46 719 NOK. Poliklinisk konsultasjon vedr svulst i fordøyelseskanaalen, 0,047 x 46 719

Kostnader i livets slutfase

Legemiddelverket har oppdatert kostnadene i henhold til nyere kilde hvor denne kostnaden er 57 844 NOK (31). Denne oppdateringen hadde svært liten påvirkning på IKER.

Kostnader tilknyttet bivirkninger

Håndtering av bivirkningskostnadene i modellen er tilstrekkelig beskrevet. Modellerte bivirkninger påvirker resultater i svært liten grad, som vist i scenarioanalyser, og Legemiddelverket har valgt å godta de innsendte kostnadene uten å gjøre grundige vurderinger.

Administrasjonskostnader (IV behandling)

Legemiddelverket har oppdatert kostnad til 3 039 NOK (31).

Legemiddelkostnader

Det er benyttet priser angitt ved maksimal AUP ekskl. mva. for både intervensjonsbehandling og komparatorbehandlingen. Flere av legemidlene som inngår i analysen har konfidensielle prisavtaler (LIS-priser). Legemiddelverket presenterer derfor resultater med legemiddelkostnader basert på både maksimal AUP og LIS-priser. Siden komparator i Legemiddelverkets analyse er endret fra kjemoterapi + cetuksimab til kjemoterapi + bevacizumab, er legemiddelkostnadene med cetuksimab erstattet med legemiddelkostnader for bevacizumab. Dosering av IV behandlinger og orale behandlinger påvirker legemiddelkostnadene. I innsendt analyse bruker Pierre Fabre faktiske doseringer som i BEACON. De avviker noe fra doseringer i preparatomtaler. Legemiddelverket godtar bruk av faktiske doseringer og viser IKER med anbefalte doseringer i scenarioanalyse. Faktisk dosering for bevacizumab mangler imidlertid da bevacizumab ikke ble brukt i studien og medfører økte kostnader for bevacizumab i modellen. Legemiddelverket godtar at dosering for bevacizumab settes lik planlagt dosering og viser scenarioanalyse med RDI satt til 1 for alle legemidlene (se Tabell 26).

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Legemiddelkostnader er beregnet basert på antagelsen om andelen som får etterfølgende behandling samt markedsfordelingen av aktuelle legemidler fra Sverige. Legemiddelverket har utført sensitivitetsanalyser som viser at selv om alle pasienter får det dyreste legemidlet som etterfølgende behandling, økte IKER fra omtrent 750 000 til 760 000 NOK per vunnet QALY. Siden disse kostnadene har svært liten betydning for resultatene har Legemiddelverket akseptert modelleringen av legemiddelkostnader for etterfølgende behandling uten å gjøre ytterligere vurderinger.

Når det gjelder etterfølgende behandling foreligger det ikke statistiske analyser fra BEACON av hvordan dette eventuelt påvirker OS. Totalt sett fikk omtrent like mange pasienter i hver behandlingsarm etterfølgende behandling, som hovedsakelig besto av standard kjemoterapi. Noe færre pasienter i enkorafenib + cetuksimab-armen fikk imidlertid proteinkinasehemmere enn i kontrollarmen (7 % vs 18 %) (2).

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Tabellen under viser firmaets basecase med kostnader for bevacizumab istedenfor cetuximab som etterspurt av Legemiddelverket og med evaluert og akseptert piecewise tilnærming for total overlevelse (OS) i modellen.

Tabell 23 Pierre Fabre hovedanalyse: Diskonterte kostnader per pasient per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maksimal AUP ekskl. mva)

	Enkorafenib og cetuximab	Kjemoterapi og bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	553 057	191 748	361 309
Totale QALYs	1,223	0,662	0,561
Totale leveår	1,771	0,971	0,800
Merkostnad per vunnet QALY			644 053
Merkostnad per vunnet leveår			451 466

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i denne metodevurderinger har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i søkerens analyse bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen er endret til 65 år (norsk klinisk praksis)
- Framskrivning for PFS er endret til piecewise loglogistisk i begge armene
- Kostnader for resurssbruk, IV behandling og livets slutfase er oppdatert
- Indeks for aldersjustering av nyttevekter er oppdatert (iht nyeste retningslinjer fra 2020)
- Behandlingsspesifikke nyttevekter ble erstattet med samlede (pooled) nyttevekter

Tabell 24 Legemiddelverkets analyse: Diskonterte kostnader per pasient per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår (maksimal AUP ekskl. mva)

	Enkorafenib og cetuximab	Kjemoterapi og bevacizumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	639 461	239 863	399 599
Totale QALYs	1,180	0,646	0,534
Totale leveår	1,771	0,971	0,800
Merkostnad per vunnet QALY			748 443
Merkostnad per vunnet leveår			499 310

Merkostnad for enkorafenib sammenlignet med kjemoterapi ved bruk av rabatterte LIS priser er [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og [REDACTED] per vunnet leveår.

Tabellen under viser hvordan IKER forandret seg ved å variere de enkelte variablene i den innsendte analysen til Pierre Fabre. Kolonnen «Endring (NOK)» viser hvordan hver enkelt variabel påvirker IKER hver for seg. Når alle variabler er justert i henhold til Legemiddelverkets forutsetninger ble IKER 748 443 NOK per vunnet QALY.

Tabell 25 Hvordan Legemiddelverkets endringer i forutsetninger påvirker Pierre Fabres IKER (644 053 NOK per vunnet QALY)

Variabel	Pierre Fabre	SLV endret til	Endring (NOK)	Begrunnelse
Alder	59,3	65	+ 4 465	Klinikerinnspill
PFS ekstrapolering	loglogistisk	piecewise loglogistisk	- 2 812	3.4.1
IV administrasjon	1 200	3 039	+ 25 107	(33)
Livets slutfase	50 382	57 844	- 598	(33)
CT	2 132	3 500	+ 42 548 (samlet fra CT til Sykepleier)	Pris for 2021 Unilabs
Legespesialist	720	2 196		Pasienter behandles poliklinisk
Legekonsultasjon	320	2 196		
Spesialsykepleier	472	2 196		
Fastlegebesøk	320	701		Oppdatert kostnad
Sykepleier	436	466		Oppdatert kostnad
Aldersjusteringsindeks nytte	Sun, Burstrom	Stavem et al 2015	+ 16 984	(18)

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

For å belyse betydningen og effekten som ulike valg i modellen har på resultatene, har Legemiddelverket utført sensitivitets- og scenarioanalyser. De største usikkerhetene er knyttet til:

- **Legemiddelkostnader**
 - Dosering i henhold til preparatomtalen (RDI satt til 1) for alle legemidler øker IKER til omtrent 840 000 NOK.
 - Inkluderer man svinn for alle legemidler i modellen, øker IKER til omtrent 830 000 NOK.
- **Fremskrivning av totaloverlevelse**
 - Piecewise Gompertz funksjon for totaloverlevelse i enkorafenib-armen og loglogistisk i komparatorarmen endrer IKER til omtrent 530 000 NOK.
 - IKER økte til omtrent 1 million NOK ved bruk av piecewise generalisert gamma i enkorafenib-armen og loglogistisk funksjon i komparatorarmen.
 - Bruk av standard loglogistisk i begge armer resulterte i en IKER på 1,1 millioner NOK.

I Pierre Fabre sin hovedanalyse ble det brukt faktisk dosering fra BEACON-studien for legemiddelkostnader, som er lavere enn anbefalt dosering i preparatomtalen på grunn av f. eks. dosereduksjon. For komparatoren bevacizumab som ikke ble brukt i studien er RDI imidlertid satt til 1, og vil medføre høyere kostnader for komparator. I et scenario hvor Legemiddelverket økte doseringen for alle legemidler iht. anbefalt dosering i preparatomtalen økte IKER til 840 000 NOK. Legemiddelverket anser det imidlertid som mer sannsynlig at doseringen i norsk klinisk praksis vil være nærmere målt faktisk bruk i studien.

IKER økte til 830 000 dersom kostnader på grunn av svinn ble inkludert. Legemiddelsvinn for tabletter i innsendt modell er beregnet ut fra dose intensitet som anbefalt i preparatomtalen (RDI er lik 1). For IV behandlinger er dosene avrundet til nærmeste hele hetteglass for å beregne svinn.

For legemidlene som gis intravenøst på sykehus kan hetteglassene teoretisk fordeles på flere pasienter. Det er usikkert i hvor stor grad dette gjøres i klinisk praksis. For tabletter kan det kanskje forventes noe svinn, blant annet kan det være tabletter igjen i pakningen når behandlingen avsluttes. Hvor mye dette utgjør er imidlertid usikkert, og svinn er ikke hensyntatt i hovedanalysen, men det er sannsynlig at det faktiske forbruket av enkorafenib er noe høyere enn 88 % som er målt forbruk i studien (RDI fra BEACON). I et scenario hvor dosering for enkorafenib er iht preparatomtalen (RDI er lik 1) øker IKER til 812 219.

Endring i funksjon for fremskriving for totaloverlevelse påvirket IKER fra omtrent 530 000 NOK til 1,1 million NOK som vist i Tabell 26. Sannsynlige fremskrivingsfunksjoner er piecewise loglogistisk i enkorafenib armen og loglogistisk i komparator armen. De andre scenarioer vurderes som mindre sannsynlige. Siden studiedataene er relativt modne kan også den statistiske tilpasningen tillegges større vekt.

I tillegg ligger det usikkerhet i at data fra kontrollarmen i BEACON-studien (kjemoterapi + cetuksimab) brukes i legemiddelverkets hovedanalyse basert på antakelsen om at sikkerhet og effekt av kontrollarmen tilsvarer dagens standardbehandling i Norge (kjemoterapi + bevacizumab).

Kjemoterapi + bevacizumab er valgt som komparator i analysene. Legemiddelverket har imidlertid også belyst sammenlikning med kjemoterapi alene i en scenarioanalyse, fordi det også brukes hos noen pasienter i 2. linje (pasienter får hovedsakelig kombinasjonsterapi). I mangel av effektdata er kun kostnader endret i dette scenariet slik at effekten av kjemoterapi alene er satt lik kontrollarmen i BEACON. Siden klinikere beskriver at det for mange pasienter er slik at de ulike behandlingene som forsøkes har sammenlignbar effekt, kan effektlikhet være en rimelig antakelse. Sammenlignet med kjemoterapi alene er IKER 877 658 NOK.

For detaljerte scenarioanalyser se Appendiks 1.

4.2.4 Legemiddelverkets oppsummering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Resultater av Legemiddelverkets analyse for kombinasjonsbehandling med enkorafenib og cetuksimab sammenlignet med kjemoterapi og bevacizumab:

748 443 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP ekskl. mva).

499 310 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP ekskl. mva).

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår med LIS-priser.

██████████ per vunnet leveår med LIS-priser.

Budsjettkonsekvenser

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

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegninger se Appendiks 3.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data presentert i Appendiks 3 har det blitt estimert at å behandle norske mCRC pasienter med BRAF-mutasjon med kombinasjonsbehandlingen Braftovi + Erbitux vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 53,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (med inkluderte legemiddelkostnader og andre behandlingsrelaterte kostnader). Budsjettvirkning med kun legemiddelkostnader ble 49 millioner NOK.

Med bruk av LIS AUP inkl. merverdiavgift legemiddelpriser vil dette reduseres til om lag ██████████ (kun legemiddelkostnader) og ██████████ (andre behandlingsrelaterte kostnader inkludert) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5 OPPSUMMERING

Enkorafenib er en peroral BRAF-hemmer som i kombinasjon med cetuksimab er indisert til behandling av BRAF V600E-mutert mCRC i 2. linje eller senere. Pasienter med BRAF-mutert mCRC har generelt dårligere prognose enn pasienter med mCRC for øvrig og generelt liten effekt av tilgjengelig behandling. Enkorafenib er den første målrettede behandlingen for BRAF-mutert mCRC. Behandlingen er i denne metodevurderingen sammenlignet med standardbehandling i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert klinisk nytte

Den kliniske dokumentasjonen fra BEACON-studien som lå til grunn for godkjenning av BRAF-mutert mCRC som ny indikasjon for enkorafenib danner også grunnlaget for den helseøkonomiske analysen og resultatene. Studien viste en overlevelsesegevinst på 3,4 måneder (median OS 9,3 og 6,0 måneder for henholdsvis enkorafenib + cetuksimab og kontrollgruppen). Studien er godt designet og gjennomført, og effektdataene med endepunktene PFS og OS er relativt modne, noe som fører til mindre usikkerhet rundt IKER. Framskrivning av PFS og OS tilfører uansett noe usikkerhet. Studiepopulasjonen er noe yngre, friskere og inkluderer litt flere kvinner enn pasienter i norsk klinisk praksis, men vurderes som tilstrekkelig representativ.

I innsendt helseøkonomisk modell er komparator den samme som i BEACON-studien, kjemoterapi + cetuksimab. Ifølge norske klinikere er kjemoterapi + bevacizumab det som brukes mest i dag i 2. linje, og som enkorafenib + cetuksimab forventes å erstatte i størst grad. Legemiddelverket mener derfor at kjemoterapi + bevacizumab er mest relevant som komparator. I mangel av data fra kliniske studier som kan belyse effekt og sikkerhet av kontrollarmen i BEACON-studien sammenlignet med kjemoterapi + bevacizumab har Legemiddelverket valgt å støtte seg til klinikernes uttalelser om at effekt og sikkerhet er tilsvarende for disse to behandlingene.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk

Legemiddelverket har oppdatert innsendte kostnader med relevante og aktuelle kilder. Legemiddelutgifter utgjør den største utgiftsandelen i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Det er knyttet usikkerhet til forutsetningen om tilsvarende effekt og sikkerhet av komparatorarmen i BEACON-studien og dagens standardbehandling, som ligger til grunn for Legemiddelverkets analyser. Det var ikke mulig å beregne troverdige estimater på relativ effekt mellom enkorafenib+cetuksimab og behandlingsalternativene basert på tilgjengelig dokumentasjon og Legemiddelverket har valgt å legge vekt på klinikernes vurderinger om at effekt av komparatorarmen som er brukt den kliniske studien og den helseøkonomiske analysen (kjemoterapi + cetuximab) er tilsvarende som for behandlingsalternativet som er mest brukt i dag (kjemoterapi + bevacizumab). I tillegg er ikke bivirkningsprofilen vesentlig forskjellig mellom disse to regimene. Forutsetningen medfører imidlertid at det ligger en usikkerhet i effekt og

bivirkningskostnader. En annen usikkerhet rundt effekt er knyttet til pasientenes ECOG-status, som antas å være noe dårligere i aktuell norsk pasientpopulasjon enn i studiepopulasjonen. En høyere andel med ECOG > 0 kan gi lavere effekt i norsk praksis, selv om det sannsynligvis har liten betydning.

Usikkerhet rundt den beregnede kostnadseffektiviteten er undersøkt i scenarioanalyser. De største usikkerheter er relatert til legemiddelkostnader og fremskriving av overlevelseshdata. I modellen er legemiddelkostnader basert på faktisk legemiddelbruk fra kliniske studier. Når man økte dosering i henhold til preparatomtalen for alle legemidler, økte IKER til 840 000 NOK. Inkluderer man antagelser om svinn for alle legemidlene i modellen øker IKER til 830 000 NOK. For legemidlene som gis intravenøst på sykehus kan hetteglassene teoretisk fordeles på flere pasienter. Det er usikkert i hvor stor grad dette gjøres i klinisk praksis. For tabletter som forskrives til pasienter og tas hjemme kan man forvente noe svinn. I en scenario hvor kun dosering av enkorafenib var i henhold til preparatomtalen ble IKER omtrent 810 000 NOK.

Med bruk av piecewise Gompertz fremskrivingsfunksjon for totaloverlevelse i enkorafenib-armen og loglogistisk i komparatorarmen ble IKER omtrent 530 000 NOK. IKER økte til omtrent 1 million NOK ved bruk av piecewise generalisert gamma i enkorafenib-armen og loglogistisk funksjon i komparatorarmen. Bruk av standard loglogistisk i begge armer resulterte i en IKER på 1,1 millioner NOK.

Mens de fleste pasientene i dag får kjemoterapi + bevacizumab i 2. linje er det også noen som får kjemoterapi alene. Legemiddelverket har derfor belyst dette i en scenarioanalyse, som viser en IKER på 877 658 NOK.

Legemiddelverket har vurdert absolutt prognose tap (APT)

Pasientene er i gjennomsnitt rundt 65 år i norsk klinisk praksis, og absolutt prognosetap estimeres til å være 15,6 år. Metastaserende kolorektalkreft med BRAF-V600E mutasjon anses som en alvorlig sykdom.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger

Legemiddelverket har antatt at 140 pasienter er aktuelle for behandling med enkorafenib + cetuximab årlig, og at omtrent 112 pasienter skal få behandling 5 år etter innføring av Braftovi. Legemiddelverket har estimert at å behandle disse pasientene vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Legemiddelpris for enkorafenib + cetuximab er basert på maksimal AUP inkl. mva og andre behandlingsrelaterte kostnader er inkluderte. Budsjettvirkning med bruk av LIS-rabatterte priser er [REDACTED] (samlede kostnader) og [REDACTED] (kun legemiddelkostnader).

Legemiddelverket har estimert kostnads-effektiviteten

Med dagens maksimale AUP priser er IKER for enkorafenib + cetuximab sammenlignet med enkorafenib + bevacizumab 748 443 NOK per vunnet QALY. IKER med rabatterte LIS priser er [REDACTED] per vunnet QALY.

Statens legemiddelverk, 12-08-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Zinajda Zolic-Karlsson
Ane Funderud
Ania Urbaniak

APPENDIKS 1 SCENARIOANALYSER

For å belyse effekten av noen av valgene man kunne gjøre i modellen, har Legemiddelverket gjennomført scenarioanalyser. Alle analysen er gjennomført med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse med maksimal AUP uten mva, og ved at alle andre parametere er beholdt som i denne analysen.

Tabell 26 Endringer i den eksplorative analysen sammenlignet med basecaseanalysen til Legemiddelverket (I NOK, fra IKER 748 443 NOK)

Parameter	SLV basecase	SLV endret til	Ny SLV IKER	Endring i IKER
Alder	65	70	768 516	20 073
Kropps-overfl. i m ²	1,79	1,6	712 499	-35 944
Vekt gjen.	70,7	65	761 364	12 921
Tidshorizont	15 år	10 år	826 514	78 071
Fremskriving totaloverlevelse (OS) (fra piecewise model) Scenario 1				
OS	Piecewise Loglogistisk (E+C) og Loglogistisk (FOL+CET)	Piecewise Gompertz for E+C og Loglogistisk for FOL+CET	531 134	-217 309
Fremskriving totaloverlevelse (OS) (fra piecewise model) Scenario 2				
OS	Piecewise Loglogistisk (E+C) og Loglogistisk (FOL+CET)	Piecewise Gen. Gamma for E+C og Loglogistisk for FOL+CET	1 037 049	288 606
Fremskriving totaloverlevelse (OS) Scenario 3				
OS	Piecewise loglogistisk (E+C) og Loglogistisk (FOL+CET)	Loglogistisk i begge armene (fra ikke-piecewise model)	1 103 798	365 997
Fremskriving progresjonsfriooverlevelse (PFS) i enkorafenib arm				
PFS	Piecewise Loglogist	Eksponentiell	752 852	4 409
PFS	Loglogist	Weibull	754 378	5 935
PFS	Loglogist	Gompertz	736 764	- 1 037
PFS	Loglogist	Lognormal	738 132	331
PFS	Loglogist	Gener. gamma	738 164	363
Parametrisering tid til avsluttet behandling (Time to Treatment Discontinuation TTD)				
TTD	Generalisert Gamma	Eksponentiell	766 965	29 164
TTD	Gamma	Weibull	734 110	- 3 691
TTD	Gamma	Gompertz	722 412	15 389
TTD	Gamma	Lognormal	887 682	149 881
TTD	Gamma	Loglogistisk	927 362	189 561

Etterfølgende behandling				
Lik fordeling (Lonsurf/Stivarga)	20, 10, 70	50, 50, 0	769 739	21 296
Alle får den dyreste	20, 10, 70	0, 100, 0	771 380	22 937
Kostnader				
Bivirkninger høyest pris	Diverse	26 358	736 336	-12 107
Legemiddelsvinn	Nei	Ja^	830 235	81 792
Dosering av legemidler (faktisk bruk vs anbefalt bruk)				
RDI § satt til 1	Diverse	1	842 537	94 094
RDI enkorafenib	0,876	1	812 219	63 776
Pasienter i komparatorarmen får kun kjemoterapi***				
Kjemoterapi alene har lik effekt som bevacizumab og kjemoterapi kombinert	Effektdata fra BEACON og godtatt klinikerens antakelse om sammenliknbar effekt mellom cetuksimab og bevacizumab	Enkorafenib + Cetuksimab (behandlingsarm) vs kun kjemoterapi med FOLFIRI (komparator arm)	877 658	129 215

* fordeling er vist i rekkefølgen Lonsurf, Regorafenib, BSC.

**satt til lik som i komparator arm.

***Scenario er antatt effektata fra komparatorarmen (kjemoterapi + bevacizumab) med forandret kostnad for bevacizumab (satt til 0 NOK).

§RDI = relative dose intensity (dose for legmidlet kan variere fra anbefalt dose i preparatomtalen til faktisk bruk i klinisk studie).

^Legemiddelsvinn for tabletter i innsendt modell er beregnet ut fra dose intensitet som anbefalt i preparatomtalen (RDI er lik 1). For IV behandlinger er dosene avrundet til nærmeste hele hetteglass for å beregne svinn.

APPENDIKS 2 ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi og bevacizumab.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata og informasjon fra norske kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2020) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell 28 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 27 Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	$APT = QALY_{SA} - P_A$	15,6

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 15,6 QALYs. Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (34) elt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet

⁴ SSB. Dødelighetstabeller. Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

Tabell 28 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 3 BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensanalyser ble utarbeidet for å vurdere kostnader ved eventuell innføring av Braftovi (enkorafenib) i kombinasjon med Erbitux (cetuximab) i spesialisthelsetjenesten, sammenlignet med standardbehandling (kombinasjonsbehandling med kjemoterapi og andre legemidler brukt i norsk klinisk praksis) de neste fem årene.

Det er i dag ingen legemidler som har indikasjon i 2. linje eller senere hos mCRC pasienter med BRAF-mutasjon. Denne pasientgruppa får andre tilgjengelige legemidler som gis til mCRC-pasienter generelt (diverse kjemoterapiregimer, Avastin / Aybintio (bevacizumab), Erbitux (cetuximab), trifluridin/tipiracil (Lonsurf), regorafenib (Stivarga). I denne metodevurderingen har Legemiddelverket valg å bruke effekt og sikkerhetsdata fra BEACON-studien som en estimat for effekt og sikkerhet av dagens standardbehandling i Norge (kjemoterapi og bevacizumab) basert på antakelse om sammenlignbar effekt. Legemiddelverket velger å gjøre det samme i denne metodevurderingen også når det gjelder budsjettberegningene. Dette muliggjør bruk av den innleverte helseøkonomiske analysen. Budsjettkonsekvensanalysen levert av Pierre Fabre ble oppdatert av Legemiddelverket etter innspill fra norske klinikere. Legemiddelverket har godtatt klinikernes antagelse om at omtrent 140 pasienter årlig er aktuelle for behandling med enkorafenib og cetuximab, og at en markedsandel for enkorafenib på 80 % fem år etter besluttet innføring er en rimelig antakelse. Den nåværende budsjettkonsekvensanalysen inkluderer ikke andre kostnader knyttet til helse- og omsorgstjenester, da budsjettvirkningen på disse forventes å være like for de to alternativene.

Tabell 29 Forutsetninger for antall pasienter i budsjettvirkningsmodell

Populasjon	Antall	Andel	Kilde
Antall CRC pasienter i Norge	4 295		Kreftregisteret (data fra 2019)
Pasienter med CRC med spredning	2 148	50 %	Benitez Majano et al. (2019) Van Cutsem et al. (2016)
CRC pasienter med BRAF ^{V600E} -mutasjon	441	21 %	Guren et al. (2017); Van Cutsem et al. (2016)
Pasienter behandlet med 1.-linje	257	57 %	Sorbye et al. (2015)
Pasienter behandlet med 2.-linje	139	54 %	Sorbye et al. (2015)
Pasienter egnet for behandling med Braftovi	140	100 %	Anslag bekreftet av norske klinikere
Pasienter som skal få behandling (5 år etter ev godkjenning)	112	80%	Klinisk praksis (ikke alle egnede pasienter tåler eller vil ha behandling)

A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Braftovi i de første fem årene er presentert i Tabell 30. Dersom Braftovi (enkorfenib) ikke tas i bruk er antall pasienter som anslått i Tabell 31.

Tabell 30 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Braftovi+Erbitux samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med kjemoterapi og bevacizumab i de første fem årene, dersom Braftovi tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Braftovi (enkorafenib) + Erbitux (cetuximab)	28	70	84	98	112
Kjemoterapi + Avastin (bevacizumab)	112	70	56	42	28
Antall pasienter totalt	140	140	140	140	140

Tabell 31 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med annen behandling i de første fem årene, dersom Braftovi ikke tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Braftovi (enkorafenib) + Erbitux (cetuximab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi + Avastin (bevacizumab)	140	140	140	140	140
Antall pasienter totalt	140	140	140	140	140

A.1.2 Estimat av kostnadsutviklingen

Legemiddelverket har tatt hensyn til dosering av legemidler, behandlingsvarighet, overlevelse og kostnader i de etterfølgende årene etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellen (se kap. 4.1). Dette gir et mer realistisk budsjettvirkning, samtidig som ekstrapoleringen av effektdata baseres på studiedata. Legemiddelkostnader per pasient per år (maksimal AUP, inkl. mva og uten diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabel 32.

A.1.3 Legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnader for behandling med Braftovi er beregnet fra den helseøkonomiske modellen med antagelsene som ligger til grunn i Legemiddelverkets analyse. Merverdiavgift er inkludert i maksimal AUP og kostnadene udiskontert.

Tabell 32 Legemiddelkostnader (NOK) i per pasient per år ved behandling med Braftovi og Erbitux de første fem årene
Maksimal AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Braftovi (enkorafenib) +Erbitux (cetuximab)	524 570	52 696	6 418	852	122
Kjemoterapi + Avastin (bevacizumab)*	131 275	6 631	1 956	845	443

*Aybintio er biosimilar for Avastin, pris for Aybintio er brukt i budsjettvirkning med LIS-priser.

A.1.4 BUDSJETTVIRKNING

Kun legemiddelkostnader

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av Braftovi som følge av kun legemiddelkostnader (maksimal AUP, inkl. mva og uten diskontering) er vist i tabellen under.

Tabell 33: Legemiddelkostnader (maksimal AUP inkl. mva uten diskontering).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Braftovi tas i bruk	29 390 754	48 127 270	55 966 911	62 423 869	68 690 634
Braftovi tas ikke i bruk	18 378 491	19 306 783	19 580 613	19 698 936	19 760 899
Budsjettvirkning av anbefaling	11 012 264	28 820 487	36 386 299	42 724 933	48 929 735

Samlede kostnader

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av Braftovi som følge av legemiddelkostnader (maksimal AUP, inkl. mva og uten diskontering), behandling av bivirkninger, administrasjonskostnader (IV behandling), kostnader ved livets slutfase og kostnader for etterfølgende behandling er presentert i Tabell 34.

Tabell 34: Forventet samlet budsjettvirkning av Braftovi ved aktuell indikasjon (maksimal AUP inkl. mva uten diskontering).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Braftovi tas i bruk	44 685 832	66 784 222	76 710 333	84 509 811	91 827 037
Braftovi tas ikke i bruk	33 154 259	36 327 015	37 625 086	38 098 438	38 371 004
Budsjettvirkning av anbefaling	11 531 573	30 457 208	39 085 247	46 411 373	53 456 033

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Braftovi + Erbitux vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 53,5 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret (legemidler og andre kostnader inkludert). Med basis i legemiddelpriser fra LIS AUP inkl. merverdiavgift vil dette reduseres til om lag [REDACTED] i det femte budsjettåret (kun legemiddelkostnader inkludert),

og [REDACTED] om man inkuderer andre behandlingsrelaterte kostnader. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 4 BEHANDLING MED KOMPARATORER

Behandling med fluorouracil (5-FU)

- **Indikasjon**
Fluorouracil er indisert ved behandling av metastatisk kolorektalkreft.
Andre indikasjoner som ikke er relevant for denne metodevurderingen: Adjuvantbehandling ved kolorektalkreft og kreft i mage, bukspyttkjertel, spiserør og bryst og plateepitelkarsinom i hode, nakke og hals.
- **Virkningsmekanisme**
Fluorouracil er en analog av uracil, en komponent i RNA, og hindrer DNA-syntese ved å forstyrre konvertering fra RNA til DNA.
- **Dosering**
5-FU brukes fortrinnsvis sammen med folinsyre som potencierer effekten. Gis som monoterapi eller inngår i behandlingsregimer som FOLFIRI, FOLFOX og FOLFIRINOX. Anbefalt dose er 200 – 600 mg/m² kroppsoverflate, avhengig av om det gis som intravenøs bolus eller som kontinuerlig intravenøs infusjon. Doseringsintervall (ukentlig, 2 ganger månedlig eller månedlig) og antall sykluser varierer med behandlingsregimet.
- **Bivirkninger**
Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos 10 % eller flere): myelosuppresjon, nøytropeni, trombocytopeni, leukopeni, agranulocytose, anemi, pancytopeni, bronkospasme, immunsuppresjon med økt infeksjonsrisiko, infeksjoner, hyperurikemi, iskemiske EKG-abnormiteter, gastrointestinale bivirkninger (mukositt, stomatitt, øsofagitt, faryngitt, proktitt), anoreksi, vannaktig diaré, kvalme, oppkast, hårtap, hånd-fot-syndrom, forsinket sårheling, epistakse, malaise, svakhet og fatigue.

Se preparatomtalen til fluorouracil for ytterligere informasjon.

Behandling med irinotekan

- **Indikasjon**
Irinotekan er indisert for behandling av pasienter med fremskreden kolorektalkreft:
 - i kombinasjon med 5-fluorouracil og folinsyre hos pasienter uten forutgående kjemoterapi for fremskreden sykdom (FOLFIRI/FLIRI)
 - som et enkeltmiddel hos pasienter der en etablert behandlingskur med 5-fluorouracil har mislykkes.

Irinotekan i kombinasjon med cetuksimab er indisert for behandling av pasienter med metastaserende kolorektalkreft som uttrykker epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR), RAS villtype metastaserende kolorektalkreft, som ikke har fått behandling mot metastaserende sykdom eller hvor cytotoxisk behandling med irinotekan har mislykkes.

Irinotekan i kombinasjon med 5-fluorouracil, folinsyre og bevacizumab er indisert til førstelinjebehandling av pasienter med metastaserende karsinom i kolon eller rektum.

Irinotekan i kombinasjon med kapecitabin med eller uten bevacizumab er indisert til førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk kolorektalt karsinom.

- Virkningsmekanisme
Irinotekan er et semisyntetisk derivat av camptothecin som hemmer DNA-topoisomerase I og dermed DNA-replikasjon.
- Dosering
Monoterapi: 350 mg/m² irinotekanhidroklorditrihydrat, administrert som en intravenøs infusjon over en periode på 30 til 90 minutter hver 3. uke
Kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og folinsyre: 180 mg/m² gitt 1 gang hver 2. uke som intravenøs infusjon over 30-90 minutter, etterfulgt av infusjon med folinsyre og 5-FU
- Bivirkninger
Monoterapi med irinotekan: Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos 10 % eller flere): anemi, nøytropeni, nedsatt appetitt, kolinergt syndrom, diaré, oppkast, kvalme, magesmerter, hårfall, slimhinnebetennelse, pyreksi, asteni. Vanlige bivirkninger (oppstår hos 1 – 10 %): infeksjon, trombocytopeni, febril nøytropeni, forstoppelse, økt blodnivå av kreatinin, transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase.
Irinotekanrelaterte bivirkninger i kombinasjonsbehandling med 5-FU og folinsyre (FOLFIRI): Svært vanlige: Trombocytopeni, nøytropeni, anemi, nedsatt appetitt, kolinergt syndrom, diaré, oppkast kvalme, hårtap, slimhinnebetennelse, asteni, økt blodnivå av transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase. Vanlige bivirkninger: infeksjon, febril nøytropeni, magesmerter, forstoppelse, pyreksi.
Kombinasjonsbehandling med cetuksimab: Irinotekan og cetuksimab påvirker ikke hverandres sikkerhetsprofil.
Kombinasjonsbehandling med irinotekan, 5-FU og folinsyre (FOLFIRI) + bevacizumab: økt risiko for grad 3 hypertensjon og grad 3 og 4 diaré og leukopeni.

Se preparatomtalen til irinotekan for ytterligere informasjon.

Behandling med oksaliplatin

- **Indikasjon**
Oksaliplatin i kombinasjon med fluorouracil og folinsyre indisert for behandling av metastaserende kolorektalkreft (FOLFOX/FLOX). Oksaliplatin er også indisert ved adjuvant behandling av tykktarmskreft etter reseksjon av primærtumor, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.
- **Virkningsmekanisme**
Oksaliplatin er en platinaforbindelse med cytotoksisk og antitumoral effekt blant annet via hemming av DNA-syntese.
- **Dosering**
Anbefalt dosering er 85 mg/m² gitt intravenøst annenhver uke i kombinasjon med 5-FU inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- **Bivirkninger**
Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos 10 % eller flere): Anemi, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, magesmerter, diaré, forstoppelse, kvalme, oppkast, stomatitt, asteni, fatigue, feber, reaksjoner på injeksjonsstedet, håravfall, hudlidelser, allergi, infeksjoner, dyspné, epistakse, hoste, ryggsmert, dysgeusi, hodepine, perifer sensorisk nevropati, sanseforstyrrelser, anoreksi, hyperglykemi, hypokalemi, hyponatremi, økt vekt, økte leverenzymer, økt blodnivå av alkalisk fosfatase, LDH og bilirubin.

Se preparatomtalen til oksaliplatin for ytterligere informasjon.

Behandling med kapecitabin

- **Indikasjon**
Behandling ved metastaserende kolorektalkreft. Kapecitabin er også indisert ved stadium III kolonkreft, ventrikkeltkreft og brystkreft, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.
- **Virkningsmekanisme**
Kapecitabin er et prodrug som omdannes til 5-FU av enzymet tymidinfosforylase. 5-FU virker som antimetabolitt i DNA-syntesen og hemmer RNA- og proteinsyntesen.
- **Dosering**
Anbefalt dosering ved kombinasjonsterapi er 800-1000 mg/m² 2 ganger daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dagers pause.
- **Bivirkninger**

Svært vanlige bivirkninger (oppstår hos 10 % eller flere): Magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, stomatitt, asteni, fatigue, anoreksi.

Se preparatomtalen til kapecitabin for ytterligere informasjon.

Behandling med bevacizumab

- **Indikasjon**
Bevacizumab i kombinasjon med fluoropyrimidin-basert kjemoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft. Bevacizumab er også indisert ved brystkreft, lungekreft, nyrecellekreft, peritonealkreft og livmorhalskreft, som ikke er relevant for denne metodevurderingen.
- **Virkningsmekanisme**
Bevacizumab binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), og hemmer dermed vaskulogenese og angiogenese som igjen hindrer tumorvekst.
- **Dosering**
Gis som intravenøs infusjon enten 5 eller 10 mg/kg kroppsvekt én gang hver andre uke, eller 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg kroppsvekt én gang hver tredje uke.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene i kliniske studier var hypertensjon, kronisk tretthet, asteni, diaré og magesmerter. De mest alvorlige bivirkningene var gastrointestinale perforasjoner, blødninger og arteriell tromboemboli.

Se preparatomtalen til bevacizumab for ytterligere informasjon.

APPENDIKS 5 INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

Documentation submitted by Pierre Fabre

Identified studies

There are no head-to head studies between encorfenib + cetuximab and chemotherapy alone or between encorfenib + cetuximab and bevacizumab+ chemotherapy. An indirect treatment comparison (ITC) was therefore attempted to calculate a relative effect. Pierre Fabre has done a systematic literature review (SLR) on 13th of May 2020 to capture any relevant RCTs of bevacizumab+ chemotherapy or FOLFIRI alone given in second- and later lines of treatment in patients with RAS wild-type (WT) or BRAF-mutant (MT) metastatic and/or irresectable colorectal cancer (CRC). The following electronic databases were searched; MEDLINE and MEDLINE In-Process (using PubMed platform), Embase (using Elsevier Platform), Biosciences Information Service (BIOSIS) of Biological Abstracts (using Dialog Platform), The Cochrane Library. Conference posters and abstracts were searched from 2016 to 2020 as well as clinical guidelines to identify any other relevant literature. Non-English language publications, non-randomised trials, conference abstracts, Phase 1 trials, SLRs/network meta-analyses were excluded.

The three relevant comparator RCTs identified in the SLR that included FOLFIRI as a treatment arm were:

- RAISE is an RCT that included 41 patients with BRAF mutation. FOLFIRI + ramusirumab was compared to FOLFIRI + placebo. Median OS for FOLFIRI was 4,2 months, whereas median PFS was 2,7 months (35).
- Peeters et al is an RCT that included 45 patients with BRAF mutation. FOLFIRI + panitumumab was compared to FOLFIRI. Median OS for FOLFIRI was 5,7 months, whereas median PFS was 1,8 months (21).
- VELOUR an RCT that included 36 patients with BRAF mutation. FOLFIRI + aflibercept was compared to FOLFIRI + placebo. Median OS for FOLFIRI was 5,5 months, whereas median PFS was not reported (36).

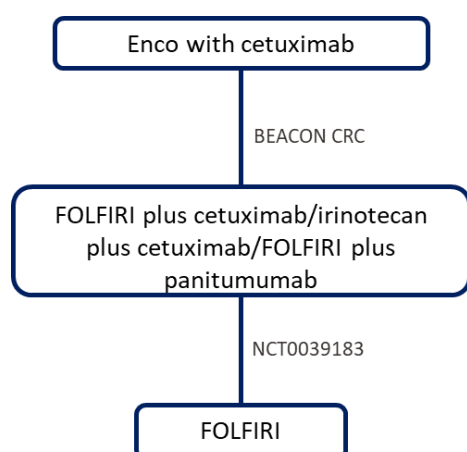
Pierre Fabre included only data from Peeters et al (2015) in the ITC (21). The comparator arm in BEACON differs from FOLFIRI + panitumumab. As an ITC requires a common comparator arm, the company had to make an assumption that those arms are equivalent. The company justified those strong assumptions as follows:

- **Equivalence of cetuximab and panitumumab:** Cetuximab and panitumumab exert their effects on CRC through inhibition of EGFR, and it seems plausible to assume a class effect. The clinical experts consulted during the current submission of encorfenib + cetuximab considered the two therapies to be equally effective. This is also in line with statements in *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm* (12).
- **Equivalence of FOLFIRI and IRI:** The BEACON RCT included a control arm comprising the investigator's choice of either FOLFIRI + cetuximab or IRI + cetuximab. The choice of control

therapies for this study was made partly in the context that these two therapies would provide approximately equivalent efficacy. In two head-to-head comparisons of second-line therapy with FOLFIRI and IRI in patients with mCRC without specific molecular characterisation of their disease (i.e., BRAF status not established), the treatment groups did not differ statistically in OS or PFS (37, 38). The assumption that FOLFIRI and IRI would be equivalent in effectiveness was deemed to be clinically plausible based on Norwegian clinical expert opinion.

The network for the comparison with FOLFIRI is presented in Figure 1A.

Figure A1: Network diagram for the indirect treatment comparison of encorafenib + cetuximab versus FOLFIRI



Enco, encorafenib; FOLFIRI, folinic acid + 5-fluorouracil + irinotecan; ITC, indirect treatment comparison.

Studies RAISE and VELOUR were excluded from the ITC as it was not possible to form a connected network with BEACON. In other words, the company did not make an assumption that the effect of FOLFIRI + cetuximab or IRI + cetuximab (BEACON) is equivalent to FOLFIRI + ramusirumab (RAISE) or FOLFIRI + aflibercept (VELOUR).

For FOLFIRI + bevacizumab, the only RCT identified was a publication by Shitara et al (2016) (39) comparing FOLFIRI + bevacizumab to FOLFIRI + panitumumab. However, as only 5 patients had the BRAF mutation, the study was not used in the ITC.

Comparison of patient characteristics

Table A1 shows a comparison of patient characteristics of the FOLFIRI trial (Peeters et al 2015) and BEACON. No patient characteristics for a subgroup of 45 patients with BRAFV600E-mutation was reported. The total trial population of the FOLFIRI trial is broadly aligned with the BEACON trial; populations had comparable median age, most patients had an ECOG/World Health Organisation PS of 0-1, and the largest proportion of patients had liver metastases, although this proportion was higher in the FOLFIRI study (86% vs. 59%). All patients had received at least one prior regimen prior to enrolment in the trials.

Table A1: Summary of patient characteristics of the total trial populations for the trials used to conduct the indirect treatment comparison

Study	Treatment arm	Total trial size	BRAF-MT sample size, n (% of total trial)	Age, median (range), years	Males, n (%)	Number of prior regimens	ECOG n (%)			PS, Primary disease site			Liver metastases, n (%)
							0	1	2	Left colon	Right colon	Rectum	
BEACON Kopetz, Grothey (23)	Encorafenib + cetuximab	220	220 (100)	61 (30-91)	115 (52.3)	1-2	112 (51)	104 (47)	4 (2)	83 ^a (38)	110 (50)	NR	134 (61)
	FOLFIRI + cetuximab or IRI + cetuximab	221	221 (100)	60 (27-91)	194 (42.5)		108 (49)	113 (51)	0	68 ^a (31)	119 (54)	NR	128 (58)
20050181/ NCT0039183	FOLFIRI + panitumumab	208	45 (10.7% [across both arms])	60 (28-81)	136 (65)	1	196 (94)		NR	119 (57)		89 (43)	177 (85)
Peeters, Oliner (21)	FOLFIRI	213		60 (33-85)	140 (66)		198 (93)		NR	148 (69)		63 (31)	183 (86)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRI, folinic acid + 5-fluorouracil + irinotecan; IRI, irinotecan; MT, mutation; NR, not reported; PS, performance status.

^a Including the rectum.

Outcomes data from individual trials

Table A2 below shows hazard ratios (HRs) between arms within individual studies. While BEACON was specifically designed and powered to determine treatment differences across the BRAF-MT population enrolled, the BRAF-MT subgroup analysis of outcomes collected during the original FOLFIRI study was exploratory (not defined in the original study protocol) and was not powered to detect differences in this specific patient group. For these outcomes data the approximate 10-fold smaller BRAF-MT population size in the FOLFIRI trial relative to BEACON make the comparator outcome estimates more uncertain, potentially reflected in the wider 95% CIs observed around the OS/PFS HRs.

Table A2: Summary of the trials used to conduct the indirect treatment comparisons

Study	Treatment arm	Sample size	Population	Trial reported HR (95% CI)	
				OS	PFS
BEACON (23)	Encorafenib + cetuximab	220	BRAF-mut	0.61 (0.48-0.77)	0.44 (0.35-0.55)
Total trial population BRAF-MT	FOLFIRI + cetuximab or IRI + cetuximab	221		Comparator	Comparator
20050181/ NCT0039183	FOLFIRI + panitumumab	45 (total across both arms)	BRAF-mut	0.64 (0.32-1.28)	0.69 (0.32-1.49)
Peeters, Oliner (21)					
Trial BRAF-MT subgroup	FOLFIRI			Comparator	Comparator

CI, confidence interval; FOLFIRI, folinic acid + 5-fluorouracil + irinotecan; HR, hazard ratio; IRI, irinotecan; MT, mutant; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

ITC methodology

The grouped treatment nodes ITCs were made using the Bucher method (40). The (indirect) HR between encorafenib + cetuximab and the comparator of interest is given by: The grouped treatment nodes ITCs were made using the Bucher method (40). The (indirect) HR between encorafenib + cetuximab and the comparator of interest is given by:

$$\log(HR_{AvB}) = \log(HR_{AvC}) - \log(HR_{BvC})$$

With standard error given by:

$$SE[\log(HR_{AvB})] = \sqrt{SE[\log(HR_{AvC})]^2 + SE[\log(HR_{BvC})]^2}$$

Results

The results of the ITC are presented in Table A3 and suggest that encorafenib + cetuximab is associated with a statistically significantly lower hazard of death (OS) and progression (PFS) compared with FOLFIRI. As there are only a single trial for the pairwise comparison contributing to the ITC, it is not possible to conduct a statistical assessment of heterogeneity.

Table A3: Grouped nodes indirect treatment comparison results: encorafenib + cetuximab versus FOLFIRI

Intervention	ITC HR (95% CI)	
	OS	PFS
Encorafenib + cetuximab	0.39 (0.19-0.81)	0.30 (0.14-0.68)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Legemiddelverket's assessment

Legemiddelverket has assessed the feasibility of an ITC based on BEACON and the FOLFIRI study by Peeters et al (2015) and concluded that the ITC would not produce reliable results. In order to form a connected network between BEACON and the FOLFIRI study, Pierre Fabre made an assumption of equivalence between FOLFIRI + panitumumab (active arm in Peeters et al) and FOLFIRI + cetuximab or IRI + cetuximab (BEACON). This is a strong assumption, which the company justifies with a similar mode of action and the support from clinicians.

Most importantly, an ITC via the Butcher method is based on an assumption that included studies are sufficiently homogenous. This critical assumption could not be validated as patient characteristics for the FOLFIRI study were only published for the ITT population, and not for a subgroup with the BRAFV600E mutation. In addition, as the randomization was not stratified by the mutation status, it could be expected that there is an imbalance in patient characteristics between the arms in the FOLFIRI study. As the subgroup is small (10% of the ITT population), the imbalance may be considerable. The relative effect in this subgroup is therefore expected to be biased.

Overall, Legemiddelverket does not agree that the results of an ITC based on one small exploratory subgroup with unknown patient characteristics can be used in the cost-effectiveness model.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Pierre Fabre har ikke ønsket å ha et vedlegg.

REFERANSER

1. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43.
2. Braftovi Variation Assessment Report (EPAR). EMA/CHMP/271532/2020. European Medicines Agency; 2020 30 April.
3. Statens legemiddelverk. Braftovi (enkorafenib) preparatomtale. 2021.
4. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2020.
5. Benitez Majano S, Di Girolamo C, Rachet B, Maringe C, Guren MG, Glimelius B, et al. Surgical treatment and survival from colorectal cancer in Denmark, England, Norway, and Sweden: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):74-87.
6. Nunes L, Aasebo K, Mathot L, Ljungstrom V, Edqvist PH, Sundstrom M, et al. Molecular characterization of a large unselected cohort of metastatic colorectal cancers in relation to primary tumor location, rare metastatic sites and prognosis. *Acta Oncol*. 2020;59(4):417-26.
7. Troiani T, Napolitano S, Della Corte CM, Martini G, Martinelli E, Morgillo F, et al. Therapeutic value of EGFR inhibition in CRC and NSCLC: 15 years of clinical evidence. *ESMO Open*. 2016;1(5):e000088.
8. Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF mutation frequency and marked survival differences in subgroups according to KRAS/BRAF mutation status and tumor tissue availability in a prospective population-based metastatic colorectal cancer cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131046.
9. Aasebo KO, Dragomir A, Sundstrom M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, et al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8(7):3623-35.
10. Beslutningsforum. Beslutningsforum for nye metoder - Innkalling og saksdokumenter. 2019.
11. Statens legemiddelverk. Erbitux (cetuximab) preparatomtale. 2021.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (IS-2971). 12/2020.
13. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
14. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines. Colon cancer. Version 2.2021. National Comprehensive Cancer Network; 2021.
15. Loupakakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):57-63.
16. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43.

17. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273-84.
18. NoMA. Statens legemiddelverk. Guidelines for the submission of documentation for single technology assessment (STA) of pharmaceuticals. Norwegian Medicines Agency; 2018.
19. Cancer Registry of Norway. Cancer statistics - nye kefttilfeller blant kvinner og menn i 2018. 2020.
20. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47054.
21. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5469-79.
22. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer*. 2017;79:50-60.
23. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. BEACON CRC: a randomized, 3-arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 4).
24. legemiddelverk S. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av avansert melanom. 2017.
25. da Silva WC, de Araujo VE, Lima E, Dos Santos JBR, Silva M, Almeida P, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2018;32(6):585-606.
26. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, 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 Health*. 2012;15(5):708-15.
27. Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.
28. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2001;10(7):621-35.
29. Services NKcftH. Health economic evaluation of bevacizumab for metastatic colorectal cancer. 2007.
30. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020.
31. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase [Internet]. 2020.
32. legemiddelverk S. Enhetskostnadsdatabase. Norwegian Medicines Agency; 2021.
33. NoMA. Enhetskostnads database. Norwegian Medicines Agency; 2020.

34. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.
35. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499-508.
36. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506.
37. Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer*. 2011;47(12):1826-36.
38. Graeven U, Arnold D, Reinacher-Schick A, Heuer T, Nusch A, Porschen R, et al. A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie*. 2007;30(4):169-74.
39. Shitara K YK, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, et al. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer. *WJOG* 6210G *Cancer Sci* 2016;107(12):1843-50.
40. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.