

Refusjonsrapport

Krizotinib (Xalkori) til
førstelinjebehandling av ALK-positiv
avansert ikke-småcellet lungekreft.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

21-03-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for krizotinib (Xalkori) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Xalkori er indisert til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Xalkori er indisert til behandling av voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Xalkori er indisert til behandling av voksne med ROS1-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Omsøkt populasjon:

Refusjonssøknaden angår førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Bakgrunn:

Lungekreft er en av de vanligste kreftformene i Norge, og den kreftformen som tar flest liv her til lands. Pasientene taper mange leveår, og det er et betydelig behov for nye legemidler.

Krizotinib er et legemiddel til behandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Denne subgruppen kjennetegnes av at de har mutert anaplastisk lymfokinase (ALK)-gen som innebærer økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Pasientene er typisk noe yngre enn den øvrige NSCLC-populasjonen, og oftere ikke-røykere. Sammenlignet med standard kjemoterapiregime øker krizotinib forventet progresjonsfri overlevelse med 3,9 måneder i gjennomsnitt hos ALK pasienter som behandles i førstelinje.

Søker har levert en helseøkonomisk analyse der krizotinib sammenlignes med pemetrexed + cisplatin i førstelinjebehandling. Resultatet av denne er en inkrementell kostnad effekt ratio (IKER) på 717 745 NOK. Legemiddelverket har flere innvendinger til denne analysen, og vi har derfor utført egne beregninger med endrede forutsetninger som viser at krizotinib mest sannsynlig ikke kan anses som kostnadseffektiv behandling tross høy alvorlighet av sykdommen. I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for krizotinib sammenlignet med pemetrexed/cisplatin 900 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser. Dette er basert på at BSC anvendes i andrelinje.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Xalkori (krizotinib) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon til behandling i førstelinje. Dette fordi kravet om kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 LUNGEKREFT	8
1.2.1 ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.....	8
1.3 BEHANDLING AV NSCLC	8
1.3.1 Kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad.....	9
1.4 BEHANDLING AV NSCLC	10
1.4.1 Behandling med krizotinib (Xalkori)	12
1.4.2 Behandling med komparator (pemetrexed + cisplatin).....	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR KRIZOTINIB (XALKORI)	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	16
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	18
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV KRIZOTINIB (XALKORI)	18
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	18
3.1.1 Analyseperspektiv	22
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	22
3.1.3 Intervensjon.....	22
3.1.4 Komparator	22
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	23
3.1.6 Kostnader (input data).....	24
3.2 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	26
3.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	27
3.3.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	27
3.3.2 Modellstruktur	28
3.3.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	29
3.3.4 Kostnadsdata	32
3.3.5 Resultater.....	33
3.3.6 Sensitivitetsberegninger.....	34
3.4 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER.....	34
3.5 OPPSUMMERING	35
4 DISKUSJON	35
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	36
5.1 PFIZERS INNSENDE ANALYSE	36
5.2 LEGEMIDDELVERKETS BUDSJETTANALYSE.....	37
6 KONKLUSJON	37
7 REFERANSER	39

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Pfizer AS

Preparat: Xalkori

Virkestoff: Krizotinib

Indikasjon: Den relevante indikasjonsordlyden er følgende:
Xalkori er indisert til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

ATC-nr: L01XE16

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 19-01-2016
Saksbehandling startet: 26-01-2016
Opphold i saksbehandlingen: 255 dager
Vedtak fattet: 21-03-2017
Saksbehandlingstid: 165 dager

ORDLISTE

ALK	Anaplastisk lymfom kinase
BSC	Ikke tumorrettet støttebehandling (Best supportive care)
DCR	Sykdomskontrollrate (Disease Control Rate)
DR	Responsvarighet (Disease Response)
ECOG	Klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering (Eastern cooperative oncology group)
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor (Epidermal growth factor receptor)
HCRU	Health Care Resource Utilization (HCRU)
HR	Hazard ratio
IHC	Immunohistochemistry
	Antistoff-basert fargemetode for patologisk diagnostikk av vevssnitt
NLCG	Norsk lungekreftgruppe (Norwegian lung cancer group)
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft (Non-small cell lung cancer)
ORR	Objektiv responsrate (ORR)
OS	Totaloverlevelse (Overall survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)
QoL	Livskvalitet (Quality of life)
TKI	Tyrosinkinasehemmer (Tyrosin kinase inhibitor)
TTR	Tid til respons (TTR)

1 BAKGRUNN

1.1 Problemstilling

Denne refusjonssøknaden omhandler førstelinjebehandling med krizotinib ved avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft. Pfizer har levert en seksensiell CUA modell hvor krizotinib sammenliknes med platinabasert kjemoterapi i førstelinje, og hvor andrelinje består av kjemoterapi (pemetrexed) eller krizotinib avhengig av hvilken studiearm pasientene tilhører. Som tredje linje angis best supportive care (BSC).

1.2 Lungekreft

Lungekreft er den tredje vanligste kreftformen i Norge. Rundt 90 % av alle sykdomstilfellene skyldes røyking, men lungekreft rammer også ikke-røykere. Lungekreft rammer fortsatt flest menn, men forekomsten hos kvinner er økende (1). Det skilles hovedsakelig mellom småcellet og ikke-småcellet lungekreft. Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) antas å stå for 80-85 % av lungekrefttilfellene, og er en fellesbetegnelse på plateepitelkarsinomer, adenokarsinomer og storcellede karsinomer. Det er denne kreftformen, avgrenset til ALK-positiv pasienter, som er relevant for søknaden. Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30%). Fem-års overlevelse er opptil 65 % blant opererte pasienter med tidlig oppdaget ikke-småcellet lungekreft, mens langtidsoverlevelsen er 1 % hos dem som har spredning. Sen diagnostisering bidrar til dårlig prognose (1, 2). Med moderne målrettet behandling er målsetningen likevel ikke kun av palliativ karakter, men også livsforlengende.

1.2.1 ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft

Translokasjoner i anaplastisk lymfomkinase (ALK)-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. Translokasjonen er påvist i 2-5 % av den samlede NSCLC-populasjonen, og synes å være hyppigere hos yngre, ikke-røykende pasienter med avansert sykdom. Dette er en bestemt type lungekreft med en endring i ALK-genet som ofte omtales som *ALK-positiv lungekreft*. Disse pasientene utgjør anslagsvis ca. 2-5 % av alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft (3, 4). Dette svarer til mindre enn 100 ny-diagnostiserte ALK-positive pasienter per år i Norge.

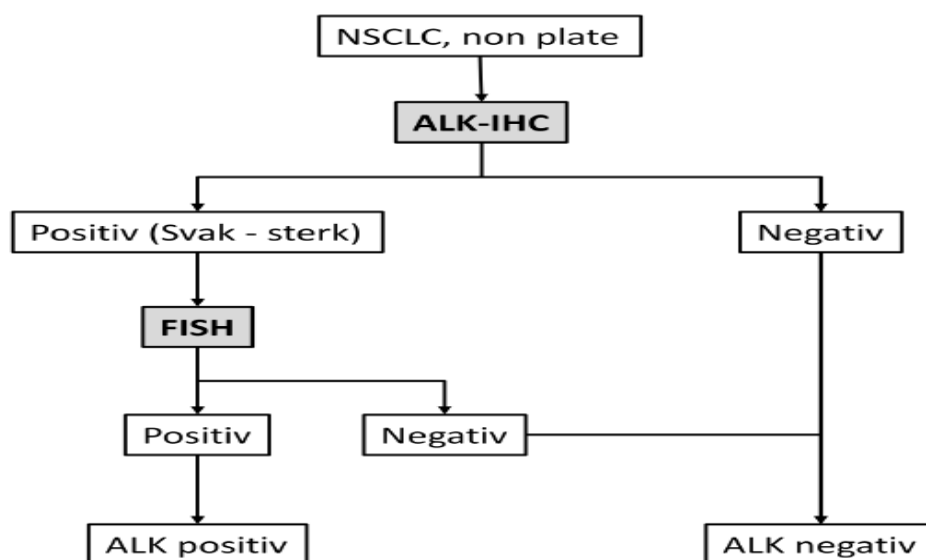
1.3 Behandling av NSCLC

Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Molekylærpatologisk undersøkelse for EGFR- og ALK-mutasjoner anbefales gjort av alle NSCLC ikke-plateepitelkarsinom som ledd i primærdiagnostikk. EGFR-testing gjøres DNA-basert, mens primærskanning for ALK-rearrangering gjøres med immunhistokjemi (IHC). I tillegg bør immunhistokjemisk test for PD-L1 gjøres.

Norske retningslinjer anbefaler at alle pasienter med ikke-småcellet lungekarzinom av ikke-plateepitelkarzinomtype (samme populasjon som i dag testes for EGFR-mutasjoner) testes med IHC som primærskanning for ALK-rearrangering. Ved positiv ALK-IHC-test anbefales det at ALK-positivitet bekreftes ved FISH-analyse. Ved negativ IHC kan FISH likevel utføres, dersom pasientkarakteristika kan være forenlig med positivitet. Testen kan utføres på histologiske prøver, cytologisk materiale, og celleblokk (5).

Figur 1 viser anbefalt algoritme for ALK-testing ved lungekreft (5).

Figur 1 Algoritme for ALK-testing ved lungekreft (6)



Det at alle NSCLC pasienter blir testet for ALK translokasjoner betyr at behandlingen kan skreddersys basert på testresultater. Dette gjelder både valg av behandling i førstelinje og videre sekvensiell behandling ved behov.

Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi som tester positivt for EGFR- og ALK-mutasjoner bør tilbys målrettet behandling i førstelinje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling, enten av målrettet type eller i form av cellegift. For et begrenset antall pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt.

1.3.1 Kvantitativ beregning av alvorlighetsgrad

Avansert lungekreft er en alvorlig sykdom uten helbredende behandling. At sykdommen er en meget alvorlig tilstand underbygges av følgende utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden NSCLC. Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av

sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling.

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå. Det er her brukt en alder på 52 år som er gjennomsnittsalder for den aktuelle studien.

For å beregne forventet antall QALYs med sykdom (prognosen) har vi tatt utgangspunkt i standardbehandling med pemetrexed + cisplatin. Tidshorisont er satt til 10 år, og diskonteringsraten lik null.

De aktuelle pasientene vil med dagens behandling ha vesentlig forkortet levetid og redusert livskvalitet sammenlignet med tilsvarende friske individer i gjennomsnittsbefolkningen. Det er usikkerhet rundt de kliniske dataene, og anslagene i Tabell 1 er derfor usikre.

Tabell 1 Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	52
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	23,38
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,879
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	21,5
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	92 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. Både det absolute og det relative prognosetapet er høyt.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Arneberg (2012) (7).

Legemiddelverket mener at ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft er en svært alvorlig sykdom. Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom er oppfylt.

1.4 Behandling av NSCLC

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft gir føringer for klinisk praksis i behandlingen av lungekreft i Norge (5). Både kirurgi og stråleterapi brukes med kurativ intensjon, eventuelt i kombinasjon med kjemoterapi, men for 70 % av pasientene stilles diagnosen i et stadium der kurativ behandling ikke er mulig. Disse pasientene tilbys livsforlengende medikamentell behandling dersom de har god nok allmenntilstand til å gjennomføre behandlingen som per i dag i all hovedsak involverer kjemoterapi, men også målrettet behandling. En forutsetning er at pasienten har performance status (PS) 0 til 2.

I førstelinje anbefales en platinum-dublett. Det er foreløpig ingen konsensus om hvilken kombinasjon som er best, men NLCG skriver i sine retningslinjer at karboplatin/vinorelbin samlet sett anbefales som standard med bakgrunn i lav toksisitet og gunstig pris.

Pemetrexed i kombinasjon med cisplatin er indisert som førstelinjebehandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med annet enn predominant plateepitelhistologi. Pemetrexed som monoterapi er også indisert for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med sykdom som ikke har vist progresjon umiddelbart etter platinabasert kjemoterapi.

Respons på palliativ kjemoterapi forventes hos rundt tre av ti pasienter ved førstelinjebehandling, og hos en av ti ved behandling i andrelinje. Det er per i dag ikke mulig å forutsi om den enkelte pasient vil ha effekt av kjemoterapi (2).

Cirka 5 % av pasientene med ikke-småcellet lungekreft har forandringer i ALK-genet som medfører effekt av målrettet ALK-hemmende behandling.

Målrettet behandling ved ALK-translokasjon

Krizotinib er en peroral ALK-hemmer som kan gis både i første- og i andrelinje hos ALK-positive.

- Førstelinjebehandling

TKI-behandling med Xalkori (krizotinib 250 mg x 2 daglig (kapsler) inntil progresjon.

- Andrelinjebehandling

TKI- behandling med Xalkori (krizotinib) 250 mg x 2 daglig (kapsler) inntil progresjon.

Ceritinib anbefales ved behandlingssvikt på krizotinib. Zykadia (ceritinib) er indisert til behandling av voksne med ALK-positiv avansert NSCLC som tidligere er behandlet med krizotinib. Anbefalt dose av Zykadia er 750 mg tatt oralt én gang daglig (maksimal dose). Behandlingen bør bare fortsette så lenge man observerer en klinisk nytte. Zykadia bør avsluttes hos pasienter som ikke tolererer 300 mg daglig.

Retningslinjene er noe vage når det gjelder hva som bør gis som andre- og tredje linjebehandling avhengig av behandlingen gitt i førstelinje. Klinikere som ble kontaktet av Legemiddelverket og Pfizer har besvart noe ulikt vedrørende hva som er norsk klinisk praksis for sekvensiell behandling etter svikt på førstelinjebehandling.

Ved terapissvikt på krizotinib anbefaler noen ceritinib i andrelinje, platinum-dublett i tredje linje, og pemetrexed i fjerde linje. Dersom platinum-dublett gis i førstelinje, anbefales krizotinib i andrelinje, ceritinib i tredje linje og pemetrexed i fjerde linje. Andre mener at det brukes ceritinib i andrelinje også etter terapissvikt på platinum-dublett.

Det finnes ikke dokumentasjon for hva som er optimal sekvensiell behandling i denne pasientgruppen. Det synes at behandlingen i stor grad tilpasses individuelt, og det er utfordrende å avgjøre hvilken sekvens av flere mulige som bør velges i hovedanalysen når pasientgrunnlaget kun består av om lag 50 pasienter. Valg av behandling etter terapivikt på førstelinje har imidlertid stor betydning for resultatene i kostnadseffektivitetsanalysen gitt antatt ulik effekt på mortalitet.

Dokumentasjonen for tredje- og fjerdelinjebehandling er mangelfull.

1.4.1 Behandling med krizotinib (Xalkori)

Krizotinib (Xalkori) er en selektiv lavmolekylær hemmer av ALK-reseptor tyrosinkinase (RTK) og onkogene varianter av denne. Den virker selektivt veksthemmende og induserer apoptose (kontrollert celledød) i tumorcellerlinjer med ALK-fusjoner eller økt ALK-uttrykk. I tillegg har krizotinib hemmende effekt mot kinasene c-MET og ROS.

- Indikasjon: Indikasjonen relevant for denne søknaden er: *Førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*. Dosering: en 250 mg kapsel to ganger daglig som kontinuerlig behandling. Dosejustering basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet kan være nødvendig. Det anbefales initialt en nedjustering til 200 mg x 2 daglig, før en eventuelt ytterligere reduksjon i dose til 250 mg x 1 daglig (8). Det anbefales at behandlingen opprettholdes til progresjon eller uakseptabel toksisitet (8).
- Bivirkninger: Rapportering er basert på 1722 pasienter med enten AKL-positiv eller ROS1-positiv NSCLC på tvers av kliniske studier, som ble behandlet med krizotinib. De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 3\%$, uansett årsak) forbundet med opphold i dosering var nøytropeni (11 %), forhøyede aminotransferaser (7 %), oppkast (5 %) og kvalme (4 %). Økninger i ALAT eller ASAT til grad 3 eller 4 ble sett hos henholdsvis 187 (11 %) og 95 (6 %) av pasientene. Det er også rapportert om alvorlige tilfeller av hepatotoksitet. Nøytropeni av grad 3 eller 4 var svært vanlig (12 %). QTc-forlengelse er observert i kliniske studier hos pasienter som ble behandlet med krizotinib.

ALK-positiv NSCLC-status skal fastslås før oppstart av behandlingen.

Pfizer anslår at om lag 30-50 pasienter per år kan vurderes for behandling i Norge innenfor rammen av utvidet indikasjon.

1.4.2 Behandling med komparator (pemetrexed + cisplatin)

Pemetrexed

Pemetrexed er et antifolatmiddel som virker krefthemmende ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjon.

Kliniske studier har vist en fordel i favør av pemetrexed sammenlignet med docetaxel i behandlingen av pasienter med NSCLC med ikke-plateepitel histologi. ALK-proteinet er i praksis ikke sett i plateepitelkarsinomer ifølge kliniske eksperter. Legemiddelverket har vært i kontakt med, og alternativ behandling til krizotinib for ALK-positive pasienter vil dermed være pemetrexed/cisplatin.

Cisplatin

Cisplatin er en uorganisk sammensetning som inneholder et tungmetall [cis-diamminedikloridoplatinum (II)]. Det hemmer DNA-syntese ved å danne krysskoblinger av DNA. Protein- og RNA-syntese hemmes i mindre grad.

Dosering

Pemetrexed i kombinasjon med cisplatin

Anbefalt dose med pemetrexed er 500 mg/m² kroppsoverflate (BSA), gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur. Den anbefalte dosen med cisplatin er 75 mg/m² kroppsoverflate infundert i løpet av to timer, omtrent 30 minutter etter at pemetrexedinfusjonen er gitt.

Anbefaling for vedlikeholdsbehandling

Vedlikeholdsbehandling er definert som enten en fortsettelse av den primære behandlingen ut over et definert antall kurer eller introduksjon av et annet regime hos pasienter som ikke progredierer etter innledende behandling. Retningslinjer anbefaler at vedlikeholdsbehandling med pemetrexed etter gjennomført induksjonsbehandling kan vurderes hos behandlingsmotiverte pasienter med ikke-plateepitelhistologi i ECOG 0-1, med respons eller stabil sykdom etter innledende kjemoterapi. Behandlingen kontinueres til klinisk og/eller radiologisk progresjon eller til ikke-tolerable bivirkninger.

To randomiserte fase III-studier peker i retning av 3-5 måneders forlenget overlevelse ved vedlikeholdsbehandling med pemetrexed, men vi mangler data på om det å gi pemetrexed ved progresjon er et dårligere alternativ enn å gi pemetrexed direkte etter førstelinjebehandling.

Den pågående norske IDA-studien i regi av NLCG (Norsk Lungekreft Gruppe) søker å finne svaret på dette (9). Studien er foreløpig ikke publisert, se vedlagt link for detaljer: <http://www.nlccg.no/sites/default/files/files/141201%20Protokoll%20-%20IDA%20-%20201-12-2014.pdf>.

Relevante pasienter kan vurderes inkludert i den nasjonale IDA-studien.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR KRIZOTINIB (XALKORI)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2 Oversikt over aktuelle studier

	Studie 1 PROFILE 1014 (Salomon 2014)	Studie 2 PROFILE 1007 (Shaw 2012/13)
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase III, multisenter, internasjonal	Randomisert, kontrollert, åpen, fase III, multisenter, internasjonal
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med lokalavansert (2 %) eller metastaserende (98 %) NSCLC ALK-positiv. 94 % hadde adenokarsinom <i>Ikke tidligere behandlet</i> for progredierende sykdom. N = 343 Alder: 52 (22-76) ECOG PS 0-1 ved baseline 94 %	Voksne pasienter med lokalavansert (4 %) eller metastaserende (95%) NSCLC ALK-positiv. 94 % hadde adenokarsinom. <i>Tidligere behandlet</i> med platinumbasert kjemoterapi N=347 Alder: 49 (24-85) ECOG PS 0-1 ved baseline 91%
Stratifisering	ECOG PS 0/1 vs. 2 Etnisitet Hjernemetastaser	ECOG PS 0/1 vs. 2 Tidligere behandling med EGFR TKI Hjernemetastaser
Intervensjon	1.linjebehandling Krizotinib 250 mg x2 kontinuerlig behandling N = 172	2. linjebehandling Krizotinib 250 mg x2 kontinuerlig behandling N = 173
Komparator	Pemetrexed/ carboplatin eller pemetrexed/ cisplatin på dag 1 av 21 dagers syklus N = 171 (crossover til krizotinib 70 % av pasientene)	Pemetrexed 500 mg/m ² eller docetaxel 75 mg/m ² iv. på dag 1 av 21 dagers syklus (crossover til krizotinib N = 112/ 174)
Utfallsmål	Primær: PFS Sekundær: 6 og 12 måneder OS, ORR, DCR, DR, sikkerhet, biomarkører, PRO: EORTC QLQ-C30, LC13, EQ- 5D	Primær: PFS Sekundær: OS, ORR, DCR, DR, sikkerhet, PRO: EORTC QLQ-C30, LC13
Resultat	PFS* median i måneder 95% KI 10,9 (8,3-13,9) vs. 7,0 (6,8 -8,2) HR 95 % KI 0,45 (0,035-0,60), p < 0,001 OS – median ikke nådd Dødsfall: 44 (26 %) vs. 46 (27%) ORR* 74 % vs. 45 %, p < 0,001	PFS* median i måneder 95 % KI 7,7 (6,0-8,8) vs. 3,0 (2,64,3) HR 95 % KI 0,49 (0,37-0,64), p < 0,001 OS – median ikke nådd Dødsfall: 49 (28 %) vs. 47 (27 %) ORR* 65 % vs. 20 %, p < 0,001
SLV kommentar:	<i>I den helseøkonomiske analysen brukes resultater fra PROFILE 1014 og det er denne studien som er mest relevant i videre vurdering</i>	

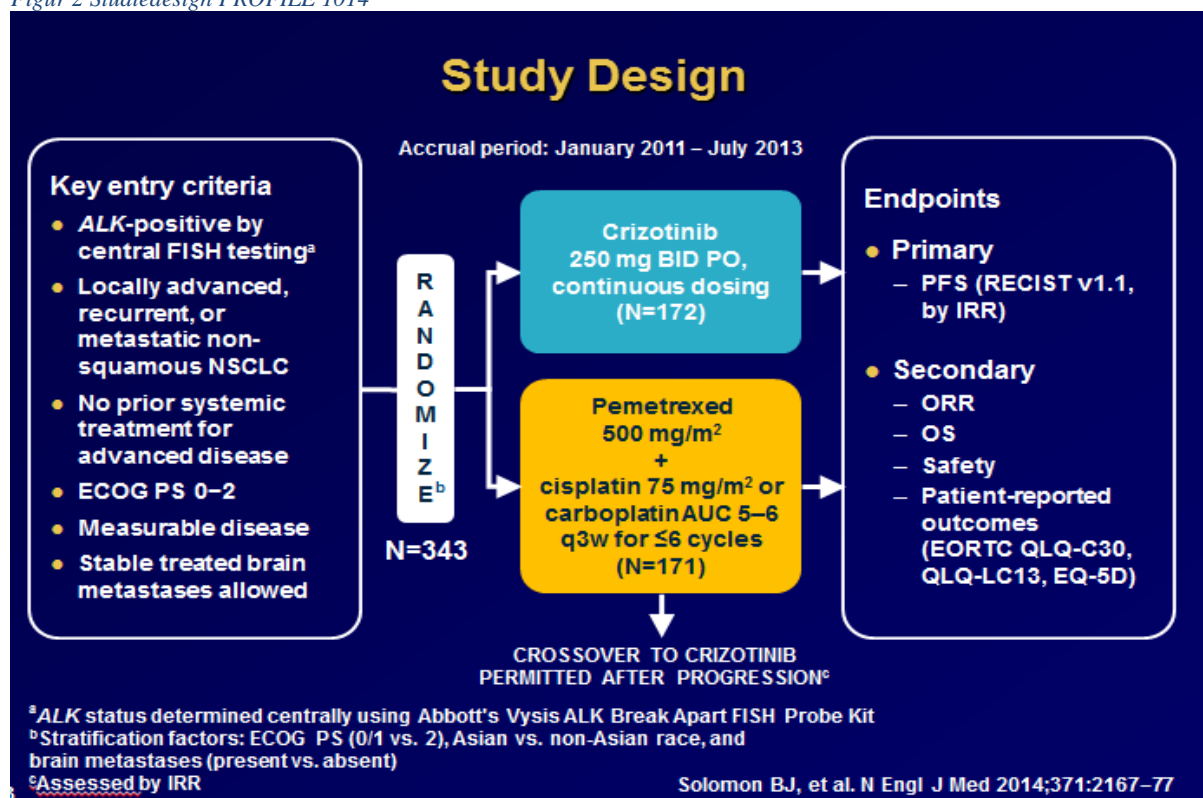
*IRR- uavhengig radiologisk undersøkelse

Forkortelser: Objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DR), progresjonsfri overlevelse (PFS), tid til respons (TTR), sykdomskontrollrate (DCR), totaloverlevelse (OS), livskvalitet (QoL), ECOG (European Cooperative Oncology Group), allmenntilstandfunksjonsstatus (PS)

PROFILE 1014 er en randomisert fase 3-studie av effekt og sikkerhet av krizotinib versus standardbehandling med kjemoterapi i pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC. Hovedmålet med denne rene førstelinjestudien var å teste om krizotinib ga signifikant bedre PFS enn førstelinje standard kjemoterapi hos pasienter som ikke hadde gjennomgått

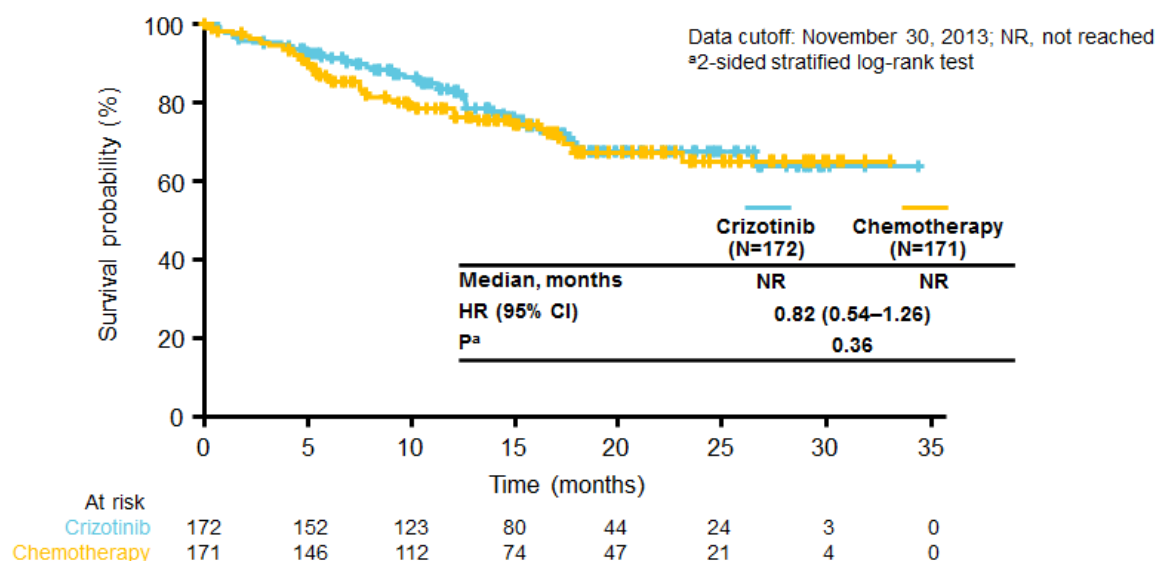
tidligere behandling. Sekundærendepunktene inkluderer ORR, sikkerhet og OS, samt livskvalitet. Figur under viser studiedesignet i mer detalj.

Figur 2 Studiedesign PROFILE 1014



Oppfølging av overlevelsesdata pågår fremdeles i PROFILE 1014 og endelige resultat er ikke tilgjengelige. Ved data cut-off for den planlagte interimanalysen av median totaloverlevelse i PROFILE 1014, var kun 74 % av pasientene fortsatt i live.

Figur 2. Kaplan-Meier plot av estimert totaloverlevelse (OS) for intention-to treat-populasjonen (ITT), Xalkori (krizotinib) vs. kjemoterapi, Interim Analysis, ikke justert for cross over: PROFILE 1014 (Pfizer)



Det var ingen statistisk signifikant forskjell i OS mellom armene for intention-to-treat (ITT) populasjonen (HR, 0,82; 95 % KI 0,54 – 1,26; P= 0,36), og sannsynligheten for å overleve 12 måneder var hhv 74 % og 45 % i de to armene (krizotinib og kjemoterapi). Denne analysen inkluderte ikke justering for de pasientene i kjemoterapiarmen som krysset over til behandling med krizotinib. Totalt i denne analysen var det 120 pasienter (70 %) som krysset over.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Populasjonen i modellen og effektdata er basert på studiepopulasjonen og resultater fra PROFILE 1014. Etter progresjon til andrelinje behandling benyttes data fra andrelinjestudien PROFILE 1007.

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Det søkes om refusjon for førstelinjebehandling av pasienter med ALK-positiv NSCLC. PROFILE 1014 studien inkluderte 343 tidligere ubehandlede pasienter som ble randomisert 1:1 ratio til arm A (krizotinib) eller arm B (kjemoterapi pemetrexed + cisplatin eller carboplatin), og ble deretter stratifisert mot ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsnivå, etnisitet (asiatisk/ ikke-asiatisk) og hjernemetastaser. Pasientene var

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

i alderen fra 19 til 85 år, og hadde enten avansert eller metastaserende sykdom. De fleste var ikke-røykere, men ca. 30 % røyker eller har røkt. Mer enn 90 % hadde NSCLC av typen adenokarsinom.

Klinikere vurderer at inklusjonskriteriene i PROFILE 1014 gjenspeiler relevante utvalgsriterier i norsk klinisk praksis for behandling med krizotinib. Vedrørende alder, opprinnelse og helsestatus i studien, mener klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med at pasientgruppen er relevant.

Studiepopulasjonen gjenspeiler relevant pasientpopulasjon for søknaden.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

I PROFILE 1014 ble 172 pasienter randomisert til krizotinib-armen. Behandlingen ble gitt som en kapsel (250 mg krizotinib) 2 ganger daglig. Pasientene kunne ta kapselen hjemme. Denne doseringen er i henhold til preparatomtalen.

Randomiserte pasienter mottok studielegemiddel til progresjon definert ved RECIST 1.1 av en uavhengig radiologisk vurdering (IRR), uakseptabel toksisitet eller avbrutt deltagelse ved samtykke. Pasienter kunne fortsette behandling utover progresjon basert på klinisk nytte vurdert av behandlende lege.

Behandling i studien med krizotinib gjenspeiler indikasjonen og godkjent dosering.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Pfizer har valgt pemetrexed + cisplatin eller pemetrexed + carboplatin som komparator i søknaden. I PROFILE 1014 studien fikk 171 pasienter kjemoterapi hvorav 91 fikk pemetrexed + cisplatin og 78 fikk pemetrexed + carboplatin. Pasienter i kjemoterapiarmen hadde mulighet til å motta krizotinib ved terapivikt dersom de møtte inklusjonskriteriet for dette på sikkerhet. Totalt var det 70 % av de 171 pasientene i kjemoterapiarmen som krysset over til krizotinib.

Pfizer argumenterer for at pemetrexed ble valgt som komparator primært på grunnlag av at den har vist seg å være mer effektiv for pasienter med ikke-plateepitel karsinom, og de fleste ALK-positive pasienter har ikke-plateepitel karsinom histologi. I tillegg er pemetrexed anbefalt i ulike guidelines og benyttes som rutine til behandling i andrelinje av pasienter med ikke-plateepitel karsinom i de fleste landene som deltok i studien.

Norske retningslinjer for behandling av ALK positive NSCLC pasienter anbefaler kombinasjonen karboplatin /vinorelbin som standard førstelinje kjemoterapi med begrunnelse i en samlet vurdering av effekt/risiko og gunstig pris. Kombinasjonen pemetrexed og karboplatin er også omtalt som et mulig valg.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener komparator i analysen er relevant for førstelinjehandling.

Med hensyn på andrelinjebehandling, vurderer klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med at ceritinib er den mest relevante behandlingen etter tilbakefall både for pasienter som har fått krizotinib i førstelinje og for pasienter som har fått pemetrexed og cisplatin/ karboplatin i førstelinje.

Sammenligningsalternativene brukt i PROFILE studiene gjenspeiler kun delvis norsk klinisk praksis, men etter innspill fra klinikere anses komparator som akseptabel.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primært utfallsmål i PROFILE 1014 er PFS, mens sekundære utfallsmål er 6 og 12 måneder OS, ORR, DCR, DR, sikkerhet, QoL, HCRU. Median OS ble ikke nådd i perioden for rapportering av studieresultater. Det betyr at OS data er ikke modne.

Legemiddelverket mener utfallsmålene er relevante.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

I PROFILE 1014 (og PROFILE 1007) var demografi og sykdomskarakteristika vel balansert mellom studiearmene. Sikkerhetspopulasjonen inkluderer alle pasienter som tok minst én dose med studielegemiddel.

Resultatet fra studiene tyder på at krizotinib har en effekt på ALK-positiv NSCLC, men åpent design med behandlingsbytte bidrar til at størrelsen av effekten er usikker. Behandlingsbytte tilbys av etiske grunner, men det at hele 70 % av pasientene i komparatorarmen har krysset over til behandling med krizotinib etter progresjon fører dessuten til at OS resultatene i denne armen blir beheftet med usikkerhet.

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant.

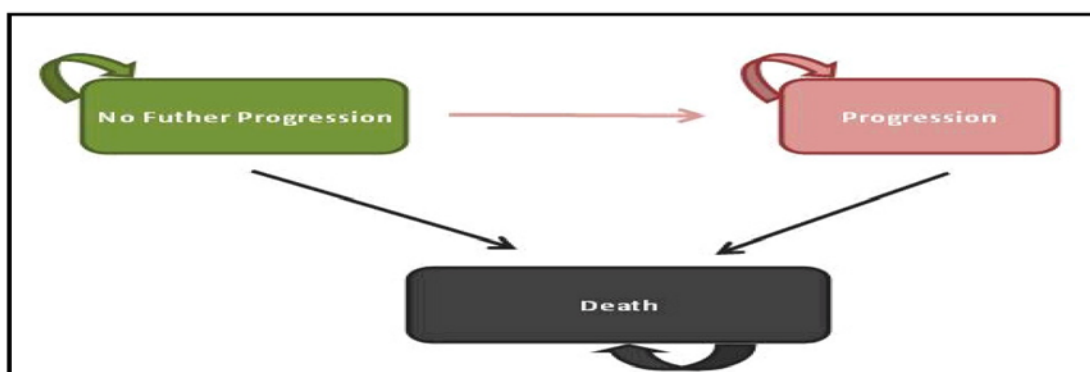
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV KRIZOTINIB (XALKORI)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

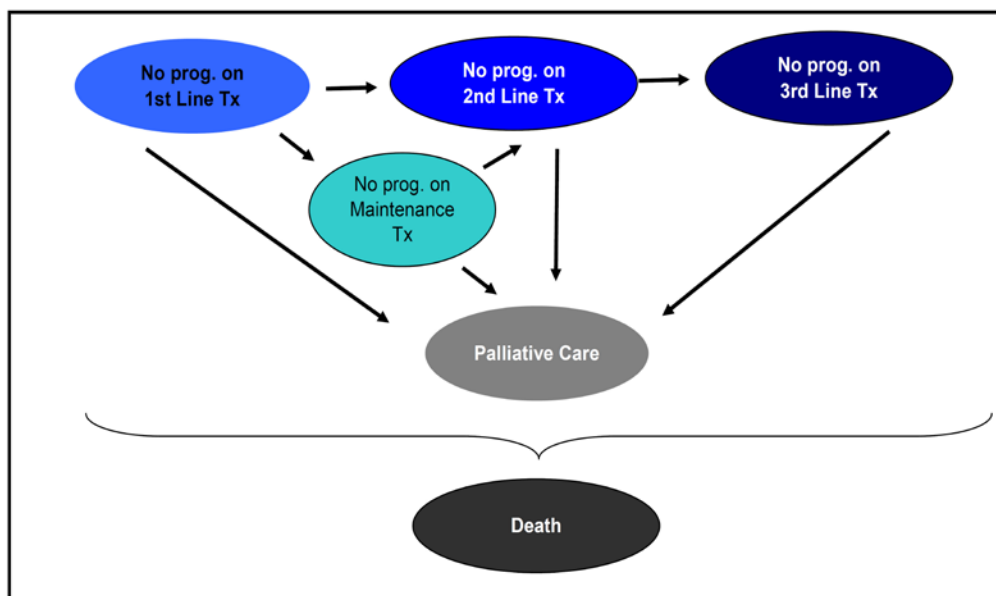
Pfizer har utført en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) for krizotinib (Xalkori) basert på studien PROFILE 1014. I modellen sammenlignes krizotinib med pemetrexed + cisplatin. Kostnader og effekter beregnes i en Markov-modellstruktur der pasienten kan befinne seg i tre ulike tilstander:

1. Progresjonsfri
2. Progresjon
3. Død

Modellstrukturen kan illustreres som følger – se Figur 3:

Figur 3 Modellstruktur (Pfizer)

Modellen må ses i sammenheng med de aktuelle behandlingslinjene som inngår, se Figur 4:

Figur 4 Behandlingslinjer som inngår i modellen (Pfizer)

Pasienten starter i modellen i førstelinje. Pasienten fortsetter den aktive behandlingen i en gitt behandlingslinje frem til progresjon. Ved progresjon fortsetter pasienten til senere linjers aktiv behandling, eller palliativ omsorg/ Best Supportive Care (BSC) dersom pasienten ikke lenger egner seg for aktiv behandling. Ved progresjon i tredjelinje er palliativ omsorg eneste alternativ. Ettersom pasienten forflytter seg gjennom modellen summeres kostnader for behandlingen og nyttevekter for hvert stadium og behandlingsarm.

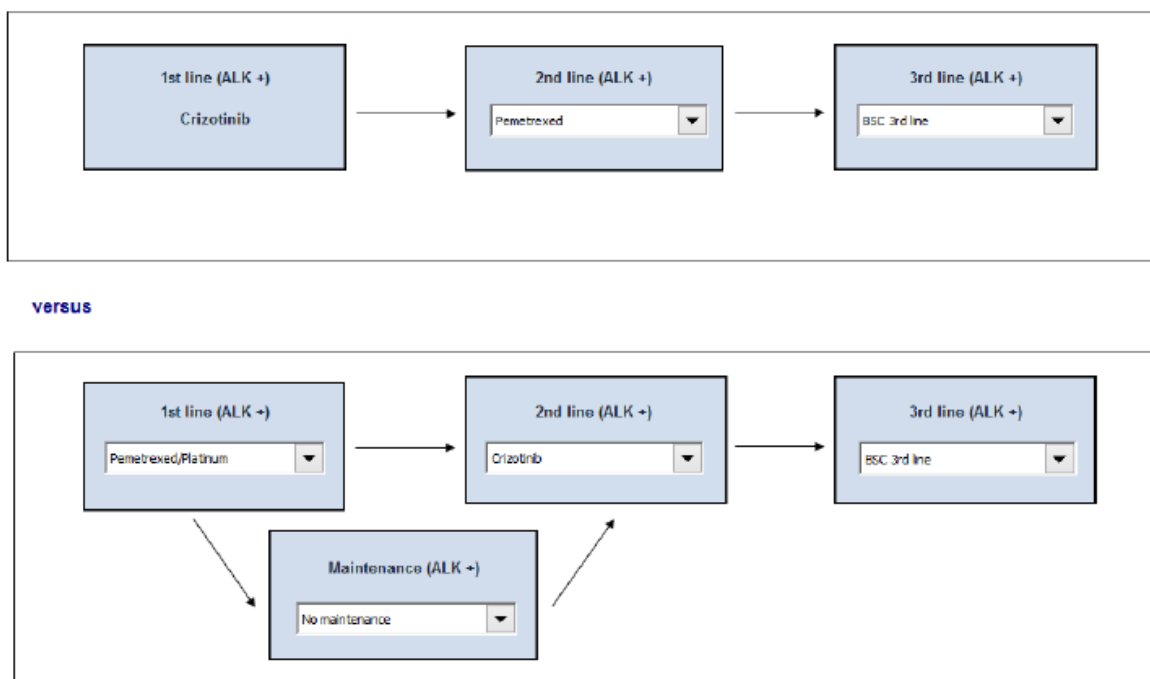
Sykluslengden i Markov-modellen er 30 dager. Da kombinasjonsterapien pemetrexed + cisplatin administreres i 3-ukers sykluser er ressursbruken og kostnadene justert for å korrespondere med sykluslengden i modellen.

Tidshorisonten i hovedanalysen er satt til 6 år.

Det er anvendt en sekvensmodell der behandlingsrekkefølgen for aktiv behandling i eksperimentell arm og komparatorarm i modellen er konstruert med tanke på å gjenspeile faktiske behandlingsregimer i størst mulig grad. Pfizer forutsetter lik andre- og tredjelinjebruk som i sin tidligere søknad for andrelinjebehandling med krizotinib (8).

Figur 5 illustrerer behandlingsforløpet i modellen. De to behandlingsarmene som mottar nesten de samme behandlingene, sammenliknes, men med antatt ulik rekkefølge av behandlingene. Forskjellen består i at det for førstelinje er platinumdublett for komparatorarmen etterfulgt av krizotinib, mens pemetrexed gis som monoterapi i andrelinje for intervensjon.

Figur 5. Skjematisert framstilling av behandlingsforløpet antatt i modellen



Pfizer har valgt å benytte overgangssannsynligheter som er korrigert for behandlingsbytte i modellen framfor overgangssannsynligheter fra ITT-studiepopulasjonen. Dette fordi krizotinib gis i begge behandlingsarmer (første- eller andrelinje), og studiedataene brukt i modellen er justert for rapportert behandlingsbytte (overkryssing) både for dataene fra PROFILE 1007 og PROFILE 1014.

For å beregne sannsynligheten for progresjon og død tas det utgangspunkt i Kaplan-Meier (KM)-kurver basert på data fra interimanalysen til PROFILE 1014 for førstelinje og PROFILE 1007 for andrelinje. Overgangssannsynligheter bestemmer hvordan pasientene forflytter seg i modellen, og disse genereres gjennom en kalibreringsprosess.

Det er angitt to metoder for kalibrering av overgangssannsynligheter:

- Metode 1: Tilpasser en eksponensiell kurve til KM data fra begge armer av PROFILE 1014 ved å beregne mean square distance (MSD), minst mulig gjennomsnittlig avvik) til KM dataene
- Metode 2: Genererer overgangssannsynlighetene for kjemoterapi-armen basert på HR i krizotinib-armen i PROFILE 1014, også dette ved beregning av MSD.

Metode 2 er valgt i hovedanalysen. Pfizer begrunner valget med følgende:

- I PROFILE 1014 hadde 70 % av pasientene byttet til krizotinib ved analysetidpunktet. Etter justering for behandlingsbytte er det derfor et svært begrenset KM estimat.
- PROFILE 1014 og PROFILE 1007 er head-to-head studier som gir relativt god beregning av hazard ratioer for krizotinib og komparator i henholdsvis førstelinje og andrelinje.

Søker har testet kalibrering med eksponensiell funksjon, samt Weibull, log normal og log logistisk. Eksponensiell funksjon er valgt i hovedanalysen. I Tabell 3 vises overgangssannsynligheter for de ulike funksjonene samt «objective function» som er et uttrykk for MSD der lavest verdi angir best tilpasning.

Tabell 3. Overgangssannsynligheter og minimeringsfunksjon for ulike sannsynlighetsfordelinger, krizotinib

	1014			
	method 1	method 2 (Weibull)	method 3 (log normal)	method 3 (log logistic)
Monthly probability of progression	4,30 %	4,15 %	3,80 %	3,70 %
Monthly probability of mortality	1,48 %	1,45 %	1,49 %	1,54 %
Monthly probability of mortality post-progression	1,76 %	1,82 %	1,49 %	1,54 %
Objective Function	0,0804166 18	0,0170550 42	0,1219847 22	0,1407084 08

Korreksjon av OS for behandlingsbytte er gjort ved en «rank preserved structural failure time model» (RPSFTM). Det er ikke mulig i modellen å velge annen kurvetilpasning eller metoder for korrigering for behandlingsbytte enn denne som brukes av Pfizer.

Videre er det to valgmuligheter for hvordan overgangssannsynligheter i en linje påvirker overgangssannsynligheten i senere linjer. Den ene metoden antar positiv spill-over effekt av tidligere behandlingslinjer på behandlingsgevinster av senere linjers behandling. Pfizer har valgt denne metoden i sin hovedanalyse.

Den andre metoden er mer konservativ og antar at behandlingsgevinster under selve behandlingen ikke har noen effekt på senere linjer.

I søkers hovedanalyse er overlevelsen ekstrapolert med en «retained benefit assumption» (RBA-antakelse) etter to år, som innebærer at forskjellen i overlevelse ved data cut-off tidspunktet opprettholdes, mens nivået deretter forbli uendret i begge behandlingsgrupper. Det er mulighet i modellen for å velge «extrapolated benefit assumption» (EBA) der behandlingseffekten er den samme i løpet av perioden som ekstrapoleres som i løpet av den perioden som de faktiske data er tilgjengelige, eller «stop-and-drop» (SD) der den behandlingseffekt som vises før dataene evalueres forsvinner under oppfølgingsperioden. Behandlingseffekten i sammenligningsarmen brukes under oppfølgingsperioden.

3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet i analysen er et begrenset samfunnsperspektiv. Både kostnader og helseeffekter diskonteres med en rate på 4 %.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i PROFILE 1014. Etter progresjon til andrelinje benyttes data fra andrelinjestudien PROFILE 1007.

3.1.3 Intervensjon

Krizotinib er i modellen gitt som en dose på 250 mg BID to ganger daglig i en 30-dagers syklus. Behandling med krizotinib gis til progresjon.

3.1.4 Komparator

Pfizer sammenligner krizotinib med platinum-dubletten Alimta (pemetrexed) + cisplatin i sin hovedanalyse. Kombinasjonen pemetrexed og karboplatin er også omtalt som et mulig valg.

For komparatorarmen oppgir Pfizer at pemetrexed doseres med 500 mg/m² intravenøst og cisplatin doseres med 75 mg/m².

Pfizer antar at etter 4 måneder med kjemoterapibehandling i førstelinje, får pasientene BSC frem til progresjon.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Effektdata i modellen kommer i hovedsak fra PROFILE 1014 og 1007. Tall for PFS og OS for krizotinib, pemetrexed + cisplatin og pemetrexed, samt måling av livskvalitet (EQ-5D) kommer fra disse studiene. Data på tid-til-progresjon (TTP) og overlevelse for BSC og behandling i livets slutfase kommer fra Shepherd (2000) (10). Data for livskvalitet ved BSC og behandling i livets slutfase er hentet fra Berthelot (2000) (11).

Den gjennomsnittlige overlevelsen i modellen estimeres til ca 2,9 år ved behandling med krizotinib sammenlignet med ca 2,4 år ved behandling med pemetrexed + cisplatin.

Korrigeringen av overlevelsedata fra studien med RPSFT-metoden gir følgende hazard ratio (HR) for OS på

- 0,604 (95 % KI: 0,265;1,420) ved bruk av Wilcoxon test i førstelinje.
- 0,674 (95 % KI: 0,283; 1,483) ved bruk av Log-rank test i førstelinje
- 0,83 (95 % KI: 0,36;1,35) i andrelinje

Helsenytte

For å beregne nyttevekter har Pfizer benyttet en såkalt repeated measures mixed-effects modellering (MMRM) for EQ-5D-nyttevektene ved en tosidig test. Slik sammenlignes forskjeller i faktiske resultater og forandring fra baseline mellom de to behandlingsarmene.

Nyttevekter som anvendes i modellen og deres kilder er presentert i tabell 4.

Tabell 4 Nyttevekter

	Gjennomsnitt	SE	Kilde
<i>Nytteenheter</i>			
<i>1. linje behandling</i>			
Crizotinib	0,806	0,0077	1014
Pemetrexed + cisplatin	0,719	0,0102	1014
<i>2. linje behandling</i>			
Crizotinib	0,817	0,0145	1007
Pemetrexed	0,743	0,0215	1007
<i>Måneden fra progresjon i 2. linje er konstatert</i>			
Crizotinib	0,75	0,3360	1007
Pemetrexed	0,65	0,3520	1007
<i>Etter progresjon i 2. linje</i>			
BSC	0,530	0,0311	Berthelot (2000)
Behandling i livets slutfase	0,530	0,0311	Berthelot (2000)

3.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnad

Enhetsprisen per mg som benyttes i modellen er et vektet snitt av salget av de to pakningene de første elleve månedene i 2015 (87 % 250 mg og 13 % 200 mg). Den anbefalte dosen per syklus for krizotinib er ifølge SPC 15 000 mg per behandlingssyklus à 30 dager, eller 500 mg per dag (250 mg BID).

Tabell 5 Dosering

Legemiddel	Anbefalt dose	Dose per syklus basert på antakelsen om vekt og kroppsmasse ^a	Gjennomsnittlig antall sykluser per måned	Total dose per måned (mg)
Crizotinib	250 mg BID kontinuerlig behandling	15 000 mg	1	15 000 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	900 mg	1,43	1 286 mg
Cisplatin	75 mg/ m ²	135 mg	1,43	193 mg

Tabell 6 viser totale legemiddelkostnader for behandling i 30 dager for krizotinib, pemetrexed og cisplatin ved anbefalt dose. Også kostnadene for pemetrexed- og cisplatin er vektete gjennomsnitt av IMS-salget av eksisterende pakninger de første elleve månedene i 2015.

Tabell 6 Totale legemiddelkostnader (AUP eks mva) for behandling i 30 dager, anbefalt dose

Legemiddel	Anbefalt dose per 30 dager (mg)	Kostnad per mg legemiddel (kroner)	Totalkostnad per måned (kroner)
Crizotinib	15 000	2,956 eller 739,09 per kapsel	44 345,40*
Pemetrexed	1 286	21,32	27 411,43*
Cisplatin	193	3,68	709,71

*Oppdaterte priser pr 15. november 2016

Kostnad for administrering og monitorering

Ressursbruk som er brukt i beregningen ble samlet inn av Pfizer Sverige, og kommer fra intervjuer med seks svenske onkologer, mens priser hovedsakelig kommer fra DRG (Helsedirektoratet), samt Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase/prisliste.

Førstelinjje	Krizotinib	Pemetrexed + cisplatin
Legemiddelkostnad (kroner)	44 345,40*	28 121,14* første 4 måneder, deretter 11 416
Kostnad for monitorering (kroner)	2 180,93	11 836,48
Kostnad for administrering og tilberedning	0	12 395,31
Andrelinje	Krizotinib	Pemetrexed
Legemiddelkostnad (kroner)	44 345,40*	27 411,43*
Kostnad for monitorering (kroner)	4 211,26	9 385,66
Kostnad for administrering og tilberedning	0	3 621,64

*Oppdaterte priser pr 15. november 2016

Kjemoterapi gis kun de 4 første månedene, og erstattes deretter av BSC. Det tilkommer så en kostnad for palliativ strålebehandling som antas å være en engangskostnad på 2 231 kroner beregnet ut fra antakelsen om at 30 % av pasientene får strålebehandling.

Kostnad for håndtering av bivirkninger under behandling

Kostnader for bivirkningshåndtering regnes som en engangsutgift under den første behandlingssyklusen. Kostnader for å håndtere bivirkninger står for en liten del av de totale kostnadene, men de kan påvirke doseintensiteten. Kostnaden for å håndtere alle bivirkninger foruten nøytropen feber antas å tilsvare kostnaden for en poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i lunger, bronkier eller mediastinum (ISF 2015: DRG 904C). Nøytropen feber har en markant høyere kostnad.

Tabell 7 Kostnader for håndtering av bivirkninger

Bivirkning	Kostnad i kroner	Kommentar	Kilde
Nøytropen feber	79 220 kr	DRG 416N: <i>sepsis ved sykdommer</i>	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2015
Øvrige bivirkninger	2 619 kr	DRG 904C: <i>poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i lunger, bronkier eller mediastinum</i>	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2015

Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er satt lik 0 i søkers hovedanalyse.

Kostnad for å identifisere en pasient med ALK-positiv NSCLC

I tabellen under vises resultater fra Pfizers hovedanalyse:

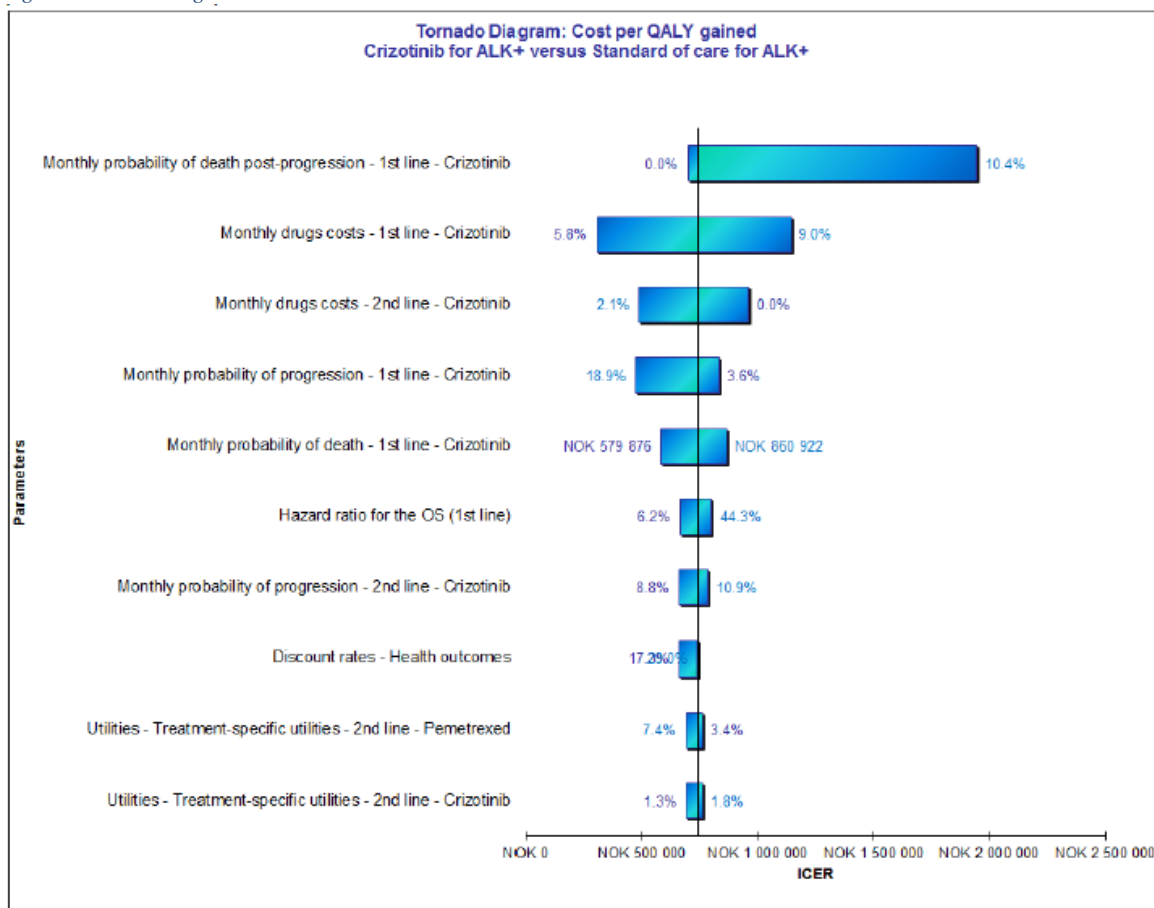
Tabell 8 Resultater fra Pfizers hovedanalyse (med oppdaterte prier pr 15. november 2016)

	Krizotinib	Pemetrexed + cisplatin	Differanse
Totale kostnader	918 197	640 431	277 765
Totale QALYs	1,956	1,590	0,366
Totale leveår	2,936	2,465	0,471
Merkostnad per vunnet QALY			717 745
Merkostnad per vunnet leveår			557 162

3.2 Sensitivitets- og scenarionalyser

Usikkerheten i analysen er undersøkt ved hjelp av deterministisk og probabilistisk sensitivitetsanalyse. I den opprinnelige analysen er endringer i den månedlige sannsynligheten for død etter progresjon for krizotinib i førstelinje, samt endringer i legemiddelkostnaden for krizotinib i begge linjer, svært sensitive parametere.

Figur 6 Tornadodiagram



Pfizer har gjennomført en rekke scenarioanalyser. Disse viser at kostnad per QALY varierer mellom ca 500 000 og 900 000 kroner.

3.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.3.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Behandling med komparator i førstelinje

I førstelinje har behandlingen av NSCLC per i dag stort sett bestått av pemetrexed/cisplatin, karboplatin/vinorelbin eller pemetrexed/karboplatin. Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter som bekrefter at pemetrexed/cisplatin er aktuell komparator til krizotinib i førstelinje i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar Pfizers valg av kombinasjonsbehandlingen pemetrexed/cisplatin som komparator i førstelinje.

Behandling i andrelinje

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at for andrelinjebehandling er ceritinib den mest relevante behandlingen etter tilbakefall på førstelinjebehandling både for pasienter som har fått krizotinib i førstelinje og for pasienter som har fått pemetrexed og cisplatin/ karboplatin i førstelinje. Slik bruk av ceritinib er imidlertid ikke helt i tråd med indikasjonsordlyden (12).

Legemiddelverket godtar ikke pemetrexed som andrelinjebehandling av ALK positive pasienter etter behandling med krizotinib da dette synes ikke lenger å gjenspeile norsk praksis. De samme kliniske eksperter antyder at det brukes ceritinib i andrelinje etter behandling med pemetrexed og cisplatin/karboplatin og ikke bare krizotinib som andrelinjebehandling.

Pfizer har ikke inkludert ceritinib i den opprinnelige modellen som et behandlingsalternativ etterfølgende progresjon på krizotinib fordi de tilgjengelige data var premature på tidspunktet for innsendelse av dokumentasjonspakken. Ceritinib har blitt et etablert behandlingsalternativ etter progresjon på krizotinib etter at søknaden ble sendt inn.

Med bakgrunn i innspill fra kliniske eksperter mener Legemiddelverket at ceritinib vil være mest representativ andrelinjebehandling hos ALK positive pasienter med progresjon på krizotinib i norsk klinisk praksis. Med bakgrunn i innspill mottatt fra Brustugun antar vi at norske pasienter vil behandles med ceritinib etter progresjon på krizotinib enten i første- eller andrelinjebehandling. Antatt behandlingssekvens vil da være:

Krizotinib – ceritinib – pemetrexed versus Platinumdublett – krizotinib - ceritinib

Pfizer har på eget initiativ ettersendt oppdatert modell med ceritinib i andrelinje, men uten medfølgende dokumentasjon for brukte data. Legemiddelverket har ikke vurdert denne nye analysen nærmere.

På grunn av usikkerhet i den innsendte analysen vedrørende datagrunnlaget for ceritinib og fordi bruken av pemetrexed som andrelinjebehandling sannsynligvis ikke lenger gjenspeiler klinisk praksis, vil Legemiddelverket utføre en analyse med kun BSC som andre- og tredjelinjebehandling – se kapittel 3.4. På denne måten vil vi kun vurdere kostnadseffektiviteten av førstelinjebehandling, og ikke en sekvens av behandlinger. Dette fordi det per i dag ikke finnes dokumentasjon for hvilken behandlingssekvens som gir best effekt, og det synes som at valg av legemidler ved behandlingssvikt er basert på en individuell vurdering. Dette er en liten pasientgruppe med om lag 50 relevante pasienter per år.

3.3.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen med ulike sykdomsstadier som relevant. Denne refusjonssøknaden gjelder behandling med krizotinib i førstelinje, men inklusjon

av sekvenser og behandlingsrekkefølge introduserer usikkerhet. Dette på grunn av at modellen beregner effekt og kostnader for en sekvens med tre ulike behandlinger, og ikke kun for krizotinib sammenlignet med komparator i førstelinje.

Modellen beregner kostnadseffektiviteten av krizotinib som en sekvens av til sammen tre påfølgende behandlingslinjer. Resultatet av kostnadseffektiviteten til krizotinib i førstelinje avhenger i stor grad av hvilke behandlingsalternativer som inkluderes i andre- og tredjelinje. Dette skyldes blant annet antatt «spill over» effekt. Slik tilnærming innebærer økt usikkerhet fordi dokumentasjonen for «spill-over effekten» er mangelfull.

Legemiddelverket ønsker derfor å vurdere kostnadseffektiviteten av krizotinib i førstelinje mot pemetrexed og cisplatin uavhengig av videre sekvensiell behandling. Vi vil derfor konsentrere oss om innsendt analyse utført med komparator pemetrexed/cisplatin og med BSC i påfølgende linjer. Vi er klar over at slik tilnærming representerer en overforenkling av virkeligheten, men dette vil gjøre det mulig å bruke innsendt modell for å beregne kostnadseffektiviteten av krizotinib som en ny førstelinjebehandling av ALK-positive pasienter. Modellen inkluderer ikke alle relevante terapivalg.

3.3.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

3.3.3.1 Framskrivning av progresjon og død i modellen

Kalibrering av overgangssannsynligheter

Det er anvendt kalibrerte sannsynligheter for progresjon og død i modellen i stedet for en parametrisert framskrevet modell som er anbefalt i henhold til våre retningslinjer. Metoden ble også brukt i tidligere søknad om forhåndsgodkjent refusjon (8).

Legemiddelverket mener det ikke er gjort tilstrekkelig rede for kalibrering som metode i søknaden. Vi savner relevante referanser for beskrivelse av metoden, samt en detaljert beskrivelse av hvordan denne kalibreringen er gjennomført i søknaden. Det er henvist til Le 2009 i søknaden som referanse for kalibrering som metode (13). Publikasjonen Le 2009 er i virkeligheten en annen kost-effektanalyse hvor kalibrering ble brukt, men selve metoden for kalibrering er ikke beskrevet nærmere, og denne publikasjonen kan ikke fungere som referanse for kalibrering som metode. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, henviste Pfizer til et abstrakt og et sett med forelesningsnotater (Taylor 2011) som referanse til kalibrering (14). I henhold til Taylor 2012 er bruksområdene for kalibrering ved spatial variasjon, temporal variasjon og heterogenitet. Dette er ingen metodeartikkel for bruk i kalibreringsframskrivning av effektdata i helseøkonomi, og vi har ikke funnet denne publisert. Taylor 2011 er et abstrakt basert på simulering. Det er dermed fremdeles uklart hvordan konklusjonen i Taylor 2011 henger sammen med Pfizers bruk av kalibrering for krizotinib.

Pfizer forklarer at hovedgrunnen for at denne metoden ble benyttet i utgangspunktet er at Pfizer ikke hadde tilgang til pasient-nivå-data (IPD) for flere av de potensielle komparatorer i modellen. I hht Taylor 2012 er ikke mangel på IPD angitt som årsak for

bruk av kalibrering. Alt i alt anser vi dokumentasjonen for kalibrering som metode for utilstrekkelig.

- Pfizer beskriver at det ikke er beregnet hasard ratio (HR) for overlevelse med krizotinib for overgangssannsynlighetene i forhold til de komparatorene som ikke er inkludert i PROFILE studiene. Disse må kalibreres enkeltvis basert på publiserte kliniske resultater. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette stilt spørsmål ved om dette betyr at det er ujusterte sammenlikninger ift krizotinib. Legemiddelverket etterspurte også en oversikt over hvilke studier som inngikk og hvordan de ble funnet. Pfizer svarer at indirekte sammenlikninger ikke er anvendt i den norske modellen.
- Pfizer angir at kalibreringsmetoden sikrer at median PFS og OS i modellen matcher de observerte kliniske dataene i form av å minimere det kvadrerte avviket mellom en valgt funksjonstype og de observerte dataene. Legemiddelverket etterspurte hvordan dette vises. Pfizer leverer en matematisk utledning av kalibreringen. Visuell kurvetilpasning vises ikke, og verdien av parameteren «objective function» gjenstår som det vurderingskriteriet Legemiddelverket kan bruke i sin vurdering av kurvetilpasning. Etter forespørsel fra Legemiddelverket, ble det inkludert mulighet for å velge kalibrering med andre kurvetilpasninger (Weibull, lognormal, loglogistisk), men ikke for OS og PFS separat.

Antagelse om proporsjonal hasard (PH)

Det er beskrevet to metoder for kalibrert sannsynlighet:

- Metode 1: Tilpasser en eksponentiell kurve til KM data fra begge armer av PROFILE 1014 ved å beregne MSD (minst mulig gjennomsnittlig avvik).
- Metode 2: Genererer overgangssannsynlighetene for kjemoterapi-armen basert på HR bare i krizotinib-armen, også dette ved beregning av MSD. Denne metoden forutsetter PH mellom krizotinib- og kjemoterapiarmen.

Metode 2 er valgt i hovedanalysen i søknaden. Basert på dokumentasjon fra Pfizer har Legemiddelverket godtatt at antagelsen om PH er oppfylt.

Valg av funksjon for framskrivning

Det er brukt en eksponentiell funksjon i kalibreringsframskrivningen. Legemiddelverket ønsket en begrunnelse for hvorfor eksponentiell funksjon er valgt til tross for at Weibull gir langt lavere «objective function». Pfizer begrunner valg av eksponentialfunksjonen som base case basert på en samlet vurdering av funksjonstilpasning for krizotinib og komparator i både første- og andrelinje. I andrelinje kom eksponentialfunksjonen best ut samlet sett for krizotinib og pemetrexed. Ettersom andrelinjebruk er inkludert i modellen, hevdet Pfizer at eksponentialfunksjonen var et naturlig valg dersom tilpasningen til de kliniske dataene var god også i førstelinje.

Legemiddelverket mener at tilpasning i andrelinje ikke kan være styrende for førstelinje. Som beskrevet ovenfor er det kun parameteren «objective function» Legemiddelverket kan anvende i sin vurdering av kurvetilpasningen. Dersom det velges en kalibrering med Weibullkurve vil «objective function» bli langt lavere, og dermed vil man få lavere MSD og bedre tilpasning til KM dataene. Valg av funksjonen for framskrivning har betydning for sannsynlighet for død etter progresjon. Denne gir stort utslag i enveissensitivitetsanalyse.

Spill-over effekt

Legemiddelverket mener at det i prinsippet er rimelig å anta at en gitt behandling kan gi positiv spill-over effekt på senere linjers behandling. I Pfizers modell kan det også antas at det ikke er spill-over effekt. Dette valget avhenger i stor grad av hvilken behandling man har valgt i andre- og tredje linje. Vi ønsker i størst mulig grad å se på resultatet for førstelinjebehandling – se 3.3.1 – og velger derfor å ikke anvende spill-over i våre beregninger.

Korrigerer for behandlingsbytte og OS estimat

Både PROFILE 1014 og PROFILE 1007 tillot behandlingsbytte ved progresjon. Estimatet for OS fra begge studier er svært usikre på grunn av umodne data og behandlingsbytte. Denne introduksjonen av usikkerhet i flere linjer forsterker grunnlaget for å se bort fra behandlingssekvenser i modellen.

Pfizer har valgt Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) som metode for korrigerer for behandlingsbytte. På forespørsel fra Legemiddelverket har Pfizer redegjort for hvorfor denne metoden for korrigerer er valgt, og også resultater ved korrigerer med andre relevante modeller. For OS korrigerer med RPSFTM er det anvendt både Wilcoxon og Log-rank tester for sammenlikning av effektforskjell mellom krizotinib og komparator. Testene gir ulik HR for OS, henholdsvis 0,604 og 0,674. Pfizer har valgt den laveste HR avrundet nedover (0,600) i sin hovedanalyse uten å begrunne dette valget.

Framskrivning av effektdata har stor betydning for resultatet av helseøkonomiske analyser. I denne saken har Legemiddelverket svært få muligheter til å vurdere validiteten av framskrivning av forløpsdataene fra PROFILE 1014 og må bruke parameteren «objective function» til dette. Dette introduserer betydelig usikkerhet.

Ulike HR estimater framkommer med ulike metoder for korrigerer for behandlingsbytte og innen en metode gir to ulike statistiske tester forskjellig resultat. Metoder for korrigerer av behandlingsbytte er alltid beheftet med stor usikkerhet og introduserer ytterligere usikkerhet i denne helseøkonomiske analysen. Valg av en metode framfor en annen må vurderes basert på de aktuelle data. RPSFTM var prespesifisert som sensitivitetsanalyse i protokollen til PROFILE 1014. Legemiddelverket mener metodevalg for korrigerer av behandlingsbytte er begrunnet, men det er ikke begrunnet hvorfor den laveste HR velges i hovedanalysen.

OS estimater basert på korreksjon for behandlingsbytte er svært usikre og ved å godta slike analyser må man belyse denne usikkerheten ved å anvende begge OS estimater og i tillegg det ukorrigerede OS estimatet. Legemiddelverket har derfor gjort egne analyser basert på de få vurderingsmulighetene som foreligger:

- *Valg av Weibullkurve i kalibrering pga lavest «objective function»*
- *HR estimat for OS fra begge tester (Wilcoxon og Log-rank) fra RPSFTM med variasjon innen 95 % KI*
- *HR estimat for ukorrigeret OS*

3.3.3.2 Helsenyttedata

Pfizer benyttet en MMRM modell for å beregne nyttevekter. Modellen anses tilfredsstillende beskrevet.

Nyttevektene er noe høyere i andre- enn i førstelinjebehandling. Pfizer forklarer dette med at nyttevektene for første- og andrelinjebehandling er hentet direkte fra henholdsvis PROFILE 1014 og PROFILE 1007. At det er litt forskjell i rapportert nytte mellom to kliniske studier på relativt like utvalg er akseptabelt. Forskjellene er imidlertid relativt små. En mulig forklaring kan ligge i eventuelle ulikheter i pasientutvalgene.

3.3.4 Kostnadsdata

Legemiddelpriser

I den innsendte analysen brukte Pfizer legemiddelpriser per 1. desember 2015. Modellen har senere blitt oppdatert med legemiddelpriser per 15.11.2016 – se Tabell 9.

Tabell 9 Gjeldende priser per 15.11.2016 (maksimal AUP inkl mva, NOK)

	Gammel pris	Gjeldende pris
Krizotinib 250 mg	55 651,10	55 382,40
Krizotinib 200 mg	45 087,10	44 869,70
Pemetrexed 500 mg	13 011,20	12 949,50
Pemetrexed 100 mg	2 977,00	2 964,00

Vektet med ett års snittsalg (siste 12 måneder fra grossist til apotek) for de to pakningene reduseres AUP eks. moms per kapsel, omregnet til 250 mg kapsler, fra NOK 743,24 til NOK 739,09.

Vektet med ett års snittsalg for de to pakningene reduseres AUP eks. moms per mg fra NOK 21,51 til NOK 21,32.

Cisplatin-prisen har endret seg med 10 øre for den ene pakningen, men er ellers uendret og det er derfor ingen endring i pris per mg.

Til sammen fører prisendringene til en reduksjon i IKER fra NOK 721 663 til NOK 717 745.

Testkostnad

Ifølge kliniske eksperter er testing for ALK etablert i rutinepraksis, kfr. Handlingsprogrammet. Siden kostnaden ikke oppstår som følge av at krizotinib tas i bruk, mener Legemiddelverket at det er riktig å ikke inkludere testkostnad i analysen.

Kostnader i livets slutfase

Pfizer skriver at modellen ikke evner å skille mellom kostnader for ulike måneder på palliativ behandling, og dette mener de vil medføre en urimelig høy ekstrakostnad for den eksperimentelle armen når det antas en overlevelsesgevinst som blant annet slår ut i at pasientene i snitt lever lenger på palliativ behandling. Ettersom det antas at behandlingsregimet for palliativ behandling i de to gruppene er identisk, og derfor ikke bør ha vesentlig effekt på resultatet, setter Pfizer derfor kostnad lik 0. Etter undersøkelser i modellen, ser det ut til at behandling i livets slutfase kun tilordnes de pasientene som har kommet til behandling i tredjelinje. Pasienter som dør før tredjelinje ser ut til å ikke motta palliativ behandling, og dermed tilskrives disse pasientene ingen kostnader relatert til palliativ behandling. Da blir det slik at hvis flere kommer til behandling i tredjelinje, vil en større andel få palliativ behandling og kostnadene til dette vil dermed øke betraktelig. Legemiddelverket mener derfor at det er rimelig å sette disse kostnadene lik 0 i begge armer. At modellen beregner på denne måten anser Legemiddelverket som en svakhet.

Indirekte kostnader

Pfizer antar at pasientene på krizotinib arbeider 8 % av en full stilling i løpet av behandlingen. Dette er gjort på bakgrunn av en analyse der to av tolv pasienter som fikk behandling med krizotinib arbeidet ca 50 %. Legemiddelverket mener at dette er et for svakt grunnlag for en beregning av indirekte kostnader.

3.3.5 Resultater

Valg av funksjonsform og valg av hasard ratio har stor innvirkning på resultatet i analysen til Pfizer. OS estimatene er svært usikre på grunn av studiedesignet, og Legemiddelverket mener at denne usikkerheten må belyses som vist i tabellen under.

Tabell 10 Pfizers analyse med endrede forutsetninger for funksjonsform og OS estimat

FORUTSETNINGER	IKER
Andrelinjebehandling som i Pfizers analyse	
Weibullkurve Korrigert OS HR 0,604 Test: Wilcoxon	747 622
Weibullkurve Korrigert OS HR 0,674 Test: log rank	841 463
Weibullkurve Ukorrigert OS HR 0,821	1 158 514

I Pfizers analyse med førstelinjebehandling med krizotinib sammenliknet med pemetrexed/cisplatin (dvs. BSC i andre og tredjelinje for begge armer) blir kostnad per QALY 890 880 NOK.

3.3.6 Sensitivitetsberegninger

Etter forespørsel fra Legemiddelverket sendte Pfizer oss en ny modell med oppdaterte priser og mulighet for å endre funksjonsform. Sensitivitetsanalysen i denne modellen fester imidlertid ikke Legemiddelverket lit til da utgangspunktet for IKER ikke er korrekt, og «monthly probability of death post-progression» som i den opprinnelige analysen var en svært sensitiv parameter er en vesentlig mindre sensitiv parameter i den nye modellen.

3.4 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har gjort egne analyser der forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til Pfizer, bortsett fra følgende:

- Oppdaterte priser for legemidlene (trinnpris gjeldende fra 15-11-2016)
- Valg av Weibullkurve i kalibrering pga lavest «objective function»
- HR estimat for OS fra RPSFTM korrigert analyse med begge tester (Wilcoxon og Log-rank)
- HR estimat for OS fra ukorrigert analyse (ITT populasjon)
- BSC som andrelinjebehandling for både intervensjon og komparator
- Uten indirekte kostnader
- Uten spill-over effekt

Tabell 11 Resultater fra Legemiddelverkets analyser (med oppdaterte priser)

FORUTSETNINGER	IKER
Andrelinjebehandling BSC*	
Korrigert OS HR 0,604 Test: Wilcoxon	908 125
Korrigert OS HR 0,674 Test: log rank	916 671
Ukorrigert OS HR 0,821	930 498

*ved valg av BSC i andrelinje faller muligheten for å velge annen funksjonsform bort

3.5 Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av krizotinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for krizotinib sammenlignet med pemetrexed/cisplatin 908 125 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser. Dette er basert på at BSC anvendes i andrelinje.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at Xalkori (krizotinib) ikke er en kostnadseffektiv behandling for førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert NSCLC.

4 DISKUSJON

Krizotinib har vist effekt i de kliniske fase 3 studiene. Det er en styrke ved dokumentasjonen at data for intervensjon og komparator kommer fra en direkte sammenlignende studie. Imidlertid er studiene åpne, og det er stor grad av behandlingsbytte fra komparator til intervensjon ved progresjon. Dette bidrar til stor usikkerhet rundt effekten på totaloverlevelse, som belyst i Legemiddelverkets egne beregninger. Bedre data for effekt for overlevelse vil kunne bedre kostnadseffektiviteten.

Det er anvendt kalibrering i framskrivning av effektdata med få muligheter til validering av tilpasning til de kliniske dataene. Framskrivning med parametriske funksjoner ville gitt en økt fleksibilitet.

Det er anvendt en sekvensiell modell som inkluderer første- til tredje linjebehandling. Kliniske eksperter ga innspill til Legemiddelverket om at det er ceritinib som i størst grad brukes i andrelinjebehandling etter svikt på krizotinib, men også etter svikt på platinum-dublett i norsk klinisk praksis. Ceritinib er indisert til andrelinjebehandling etter terapivikt på krizotinib, så klinisk praksis er ikke helt i henhold til indikasjonsordlyden for ceritinib. Klinisk ekspert brukt av Pfizer antyder at det per i dag brukes krizotinib i andrelinje etter svikt på platinumdublett, og at ceritinib først brukes i tredje linje.

Legemiddelverket har derfor beregnet kostnad per QALY med BSC som andre- og tredjelinjebehandling for begge armer for å best mulig belyse kostnadseffektiviteten til krizotinib i ren førstelinjebehandling. Dette er en forenkling gjort med tanke på analysen som ikke gjenspeiler norsk klinisk praksis fordi de fleste pasienter vil få aktiv behandling så lenge de er i god allmenntilstand. Det er imidlertid vanskelig å definere den mest brukte behandlingssekvens når pasientgruppen består av om lag 50 personer og behandlingen må tilpasses til individuelle behov.

Disse beregningene viser at krizotinib i førstelinje ikke er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med pemetrexed/cisplatin.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

5.1 Pfizers innsendte analyse

Pfizer anslår at om lag 30-50 pasienter per år kan vurderes for behandling i Norge innenfor rammen av den aktuelle indikasjonen.

For å beregne den antatte virkingen på Folketrygdens legemiddelbudsjett det femte året etter innvilget refusjon, er det gjort noen antakelser vedrørende behandlingsvarighet for denne pasientgruppen. Median behandlingstid på krizotinib fra PROFILE 1014 er 47,4 uker, mens for pemetrexed + cisplatin var det 7 måneder. Dette legges derfor til grunn for beregningen av budsjettkonsekvenser. Prisene som benyttes er AUP inklusiv moms (et vektet snitt av pakningene som ble solgt de 11 første månedene i 2015). Ettersom pemetrexed + cisplatin kun gis i maks fire måneder i modellen, benyttes legemiddelutgiftene til best supportive care (BSC) i de siste tre månedene. I tillegg er indirekte kostnader i form av produktivitetsvirkninger for de aktuelle månedene trukket fra.

Tabell 12 Antatt virkning på Folketrygdens legemiddelbudsjett (AUP inkl mva)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Crizotinib kostnad/pasient (kr)	570 615	570 615	570 615	570 615	570 615	570 615
Pemetrexed + cisplatin kostnad/pasient (kr)	152 286	152 286	152 286	152 286	152 286	152 286
Crizotinib totalkostnad (kr) 1.linjebruk	16 547 835	18 830 295	18 830 295	18 830 295	18 830 295	18 830 295
Pemetrexed + cisplatin totalkostnad (kr)	2 131 998	1 522 856	1 522 856	1 522 856	1 522 856	1 522 856
Totalkostnad (kr)	18 679 833	20 353 151	20 353 151	20 353 151	20 353 151	20 353 151
Budsjettkonsekvens (kr)		0	0	0	0	0

Pasienter som i dag får bekreftet at de har ALK-positiv NSCLC vil få krizotinib på individuell refusjon (§3a). Ifølge firma godkjennes alle søknader om krizotinib på individuell refusjon. Budsjettkonsekvensene både med og uten forhåndsgodkjent refusjon vil derfor være like. Forhåndsgodkjent refusjon vil derfor ikke øke myndighetenes kostnader i forhold til videre forskrivning på individuell refusjon.

5.2 Legemiddelverkets budsjettanalyse

Legemiddelverket har ikke gjennomført noen egen budsjettanalyse på bakgrunn av utfallet av kostnadseffektivitetsvurderingen. Vi har heller ikke vurdert den innsendte budsjettanalysen. Likevel vil vi påpeke at indirekte kostnader i form av produktivitetsvirkninger for de aktuelle månedene ikke skal trekkes fra i budsjettanalysen.

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
ALK-positiv avansert NSCLC er en meget alvorlig sykdom.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Krizotinib har vist klinisk effekt mot aktiv behandling i direkte sammenlignende studier. Effekt på overlevelse er usikker på grunn av åpent studiedesign og behandlingsbytte. Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som god nok.

- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*
Basert på merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator (pemetrexed/cisplatin), og når man tar hensyn til usikkerhet, mener Legemiddelverket at krizotinib ikke er en kostnadseffektiv førstelinjebehandling ved ALK-positiv avansert NSCLC.

Refusjon innvilges ikke. Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med krizotinib (Xalkori) oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 21-03-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Krystyna Hviding
Randi Krontveit
Marianne Rolstad
Saksutredere

7 REFERANSER

1. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning. Kreftregisteret. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Lungekreft>.
2. Oncolex. Lungekreft. Available from: <http://www.oncolex.no/no/Lunge.aspx>.
3. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):863-70.
4. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-81.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft. Oppdatert oktober 2016. 2016. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/982/IS-2544-Lungekrefthandlingsprogram.pdf>.
6. NCLCG. Norsk Lunge Cancer Gruppe (NCLCG) retningslinjer for immunhistokjemisk testing av EML4-ALK-fusjonsprotein ved NSCLC av ikke plateepitelkarsinomtype 2013 2013. Available from: http://www.nlccg.no/sites/default/files/files/131007%20ALK-analyse_final.pdf.
7. F. A. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analysis. Masteroppgave UiO. 2012.
8. Legemiddelverk S. Refusjonsrapport. Krizotinib (Xalkori) til behandling av tidligere behandlet ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft. 2015.
9. A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. IDA studien.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2095-103.
11. Berthelot JM, Will BP, Evans WK, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1321-9.
12. Legemiddelverk S. Preparatomtale Zykadia. 2015.
13. Le QA, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer*. 2009;115(3):489-98.
14. Taylor D, Leahy K, Weinstein M. PCN131 REPRESENTING UNCERTAINTY IN CALIBRATED CANCER TREATMENT MODELS: A PRACTICAL APPROACH. *Value in Health*. 2011;14(3):A178-A9.