

Hurtig metodevurdering av

Trastuzumab (Herceptin) til behandling
av fremskreden ventrikkelkreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

27-06-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene. (<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>)

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av nye legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet av et legemiddel samt vurdering av eventuelle konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser men kan også omfatte organisatoriske konsekvenser eller ressursbruk.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuell 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 søker, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Trastuzumab (Herceptin) er et legemiddel til behandling av HER2-positiv ventrikkelkreft med spredning. Om lag 40-50 pasienter er aktuell for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten Roche.

Alvorlighet

Ventrikkelkreft med fjernmetastasering er en svært alvorlig sykdom. Pasienter taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt av behandlingen

Trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi kan i gjennomsnitt utsette videre spredning av kreften og forlenget total medianoverlevelse mellom 2,7 og 5,6 måneder sammenlignet med kjemoterapi alene, avhengig av grad av HER2-overuttrykk i tumor.

Kostnadseffektivitet

Roche har ikke utarbeidet noen egen helseøkonomisk modell for Norge, men viser til vurdering gjort av NICE i 2010. Overførbarheten til norske forhold avhenger av en rekke faktorer som blant annet legemiddelpriser, andre kostnader og nyttevekter inkludert i analysen mm.

Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til den helseøkonomiske modellen og har derfor ikke kunnet gi en grundig gjennomgang av hvilke kostnader og nyttevekter som ligger til grunn for beregnet IKER.

Basert på innsendt dokumentasjon, fant NICE at IKER for *EMA-subgroup*, populasjonen som omfattes av indikasjonen, var i størrelsesorden 643 000-729 000 kroner/QALY¹, mens den hos pasienter med svært høyt HER2-overuttrykk (IHC3+-subgruppen) var lavere, 459 000-510 000 kroner/QALY. Legemiddelverket har på bakgrunn av den begrensede informasjonen konkludert med at IKER for hele populasjonen som omfattes av markedsføringstillatelsen (*EMA-subgroup*) trolig vil ligge i det øvre sjiktet av hva vi vanligvis anser som kostnadseffektivt.

Det er rimelig å anta at Herceptin vil møte konkurranse fra biotilsvarende legemidler i løpet av de kommende årene. Erfaringer fra andre biotilsvarende legemidler i Norge tilsier prisreduksjon og økt kostnadseffektivitet.

¹ Beregnet fra £ = 10,19 NOK (16.06.14)

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Trastuzumab (Herceptin) er et allerede etablert alternativ for behandling av HER2-positiv ventrikkelkreft med spredning i Norge. Trastuzumab nevnes i de nasjonale retningslinjene, men Bestillerforum RHF ønsker en kostnad-nytte vurdering av medikamentet.

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Roche. I hovedsak består dokumentasjonen av en evaluering av Herceptin i ventrikkelkreft utført av Evidence Review Group (ERG) ved York universitetet på oppdrag av National Institute for Clinical Excellence (NICE) i 2010.

Pasientene

Det oppdages omtrent 500 nye tilfeller av ventrikkelkreft hvert år. Vel 20 % av pasientene er HER2-positive. Kun pasienter med høyt HER2-overuttrykk, som ikke tidligere har fått behandling for sin metastatiske sykdom er aktuelle kandidater. Søker anslår et pasientantall på 40-50 pasienter i Norge hvert år. Kliniske eksperter bekrefter at pasientgruppen er liten.

Alvorlighet

Avansert ventrikkelkreft med fjerne metastasering er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Median alder i gruppene inkludert i den kliniske hovedstudien var 59 år. Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 59-åring i Norge er 25 år. Dette i kontrast til denne pasientgruppen som med dagens behandling med kjemoterapi har en forventet gjenstående levetid i underkant av et år.

Behandling

Det er innen dette kreftområdet ikke funnet konklusivt bedre resultater for et regime enn for et annet, og det er derfor heller ikke definert noen gullstandard. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft) beskriver anbefalt behandlingsalgoritme. I førstelinjebehandling av yngre pasienter med god allmenntilstand (WHO 0-1) anbefales epirubicin og kapecitabin i kombinasjon med enten cisplatin (ECX) eller oxaliplatin (EOX).

Trastuzumab i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er et etablert alternativ indisert til behandling av pasienter med HER2-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som:

- ikke tidligere har fått behandling for sin metastatiske sykdom, og
- har tumor med overekspresjon av HER2, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC3+ resultat

Grunnet manglende helseøkonomisk vurdering er det foreløpig ingen generell anbefaling i retningslinjene vedrørende trastuzumab til denne pasientgruppen.

Bivirkninger

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser. Sikkerheten av trastuzumab er relativt godt kjent gjennom bruk innen brystkreft i mange år.

Effekt

Effekten av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi er undersøkt i ToGA-studien. Resultatene viste en utsatt videre spredning av kreften og forlenget total medianoverlevelse mellom 2,7 og 5,6 måneder sammenlignet med kjemoterapi alene, avhengig av grad av HER2-overuttrykk i tumor. Legemiddelverket anser subgruppen som omfattes av legemidlets godkjente indikasjon, *EMA-subgroup*, som den mest relevante i denne sammenheng. For disse pasientene økte median totaloverlevelse med 4,2 måneder sammenlignet med kjemoterapi alene. En nærmere beskrivelse av effekt i ulike subgrupper følger i kapittel 2.1. Variasjon i populasjon og klinisk praksis kan ha betydning for overførbarheten av resultatene til norske forhold. Dette diskuteres nærmere i kapittel 3.1.

Kostnadseffektivitet

Roche har ikke utarbeidet noen egen helseøkonomisk modell for Norge, men viser til vurdering gjort av NICE i 2010. Overførbarheten av denne avhenger av en rekke forhold:

- Variasjon i legemiddelkostnader og andre relevante kostnader mellom Norge og UK
- Ulik diskonteringsrate i Norge og UK
- Ulikt perspektiv i helseøkonomiske analyser mellom Norge og UK
- Ulik klinisk praksis med hensyn til komparator
- Populasjon; ulike subgrupper
- Ny dokumentasjon siden 2010

For *EMA-subgroup*, populasjonen som omfattes av indikasjonen, var IKER beregnet av NICE 643 000-729 000 kroner/QALY², mens den hos pasienter med svært høyt HER2-overuttrykk (IHC3+-subgruppen) var lavere, 459 000-510 000 kroner/QALY.

Det er rimelig å anta at Herceptin vil møte konkurranse fra biotilsvarende legemidler i løpet av de kommende årene, noe som vil påvirke kostnadseffektiviteten. Erfaringer fra andre biotilsvarende legemidler i Norge tilsier prisreduksjon og økt kostnadseffektivitet.

Konklusjon

Ut fra dagens tilgjengelige informasjon er det vanskelig å si om behandling av fremskreden, HER2-positiv ventrikkelkreft er kostnadseffektiv i Norge.

² Beregnet fra £ = 10,19 NOK (16.06.14)

NICE konkluderer med IKER mellom 459 000 og 729 000 kroner/QALY avhengig av komparator og subgruppe. Dersom hele populasjonen som omfattes av markedsføringstillatelsen (*EMA-subgroup*) legges til grunn blir IKER i det øverste sjiktet av dette intervallet og faller muligens utenfor det som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Hvis behandlingen kan avgrensnes til pasienter med svært høyt HER2-overuttrykk (IHC3+-subgruppen), vil kostnadseffektiviteten øke.

Dersom HCX hovedsakelig erstatter EOX-regimet vil IKER dessuten være betydelig lavere enn hvis ECX-regimet i hovedsak er det som erstattes. En av de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at EOX-regimet er det som oftest foretrekkes grunnet bedre effekt og bivirkningsprofil vist i REAL-2 studien (1).

Variasjon i legemiddelpriser og andre relevante faktorer mellom Norge og Storbritannia vil kunne spille inn og trolig øke IKER noe, mens en eventuell inntreden av biotilsvarende trastuzumab vil gi en lavere IKER, forutsatt at prisen på Herceptin går ned.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å gå fra dagens behandlingspraksis til behandling med trastuzumab trolig vil være lavere enn 5 millioner per år om fem år. Inntreden av biotilsvarende trastuzumab vil være av stor betydning for kostnadsbilde i form av innsparinger.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 VENTRIKKELKREFT.....	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD.....	10
1.3 PALLIATIV BEHANDLING AV VENTRIKKELCANCER.....	10
1.3.1 <i>Behandling med trastuzumab (Herceptin)</i>	11
1.3.2 <i>Behandling med komparator</i>	12
2 INNSENDT DOKUMENTASJON FOR TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)	13
2.1 TOGA STUDIEN	13
3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
3.1 RELEVANS FOR REFUSJONSSØKNADEN (PICO)	16
3.1.1 <i>Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)</i>	16
3.1.2 <i>Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)</i>	16
3.1.3 <i>Komparator i forhold til klinisk praksis (C)</i>	16
3.1.4 <i>Utfallsmål (O)</i>	17
3.1.5 <i>Resultater</i>	17
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	17
OPPSUMMERING.....	18
4 FORENKLET ØKONOMISK ANALYSE	18
5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING	19
6 BUDSJETTEFFEKT	19
7 KONKLUSJON	20
REFERANSER	22

LOGG

Bestilling: ID-nr 2013_017 «Vurdere helseøkonomisk effekt av bruk av Trastuzumab for pasienter med ventrikkelcancer som er Her2 positive.»

Bestiller: Bestillerforum RHF

Forslagsstiller: Helsedirektoratet

Legemiddelfirma: Roche

Preparat: Herceptin

Virkestoff: Trastuzumab

Indikasjon: Herceptin i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Herceptin skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes.

ATC-nr: L01XX44

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk:

Rapport ferdigstilt:

27-06-2014

Saksbehandlingstid:

190 dager

Kliniske eksperter:

- Anne Hansen Ree, Professor, Akershus Universitetssykehus
- Ingunn Hatlevoll, Overlege, St. Olav Hospital

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetak. Ved sammensetting av gruppen tas hensyn til både bredde- og spisskompetanse, og til regional forankring. Kliniske eksperter har bidratt med avklaring av sentrale forutsetninger i innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

ORDLISTE

IKER	Inkrementell kostnadseffektivitets ratio
ToGA	Trastuzumab for Gastric Cancer
HER2	Reseptor for human epidermal vekstfaktor, kalles også ERBB2
ERBB2	Annen betegnelse på HER2
OS	Totaloverlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
LYG	Vunne leveår
PFS	Progresjonsfri overlevelse
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
HR	Hazard Ratio
OR	Odds ratio
ITT	Intention – to – treat
GIST	Gastrointestinale stromale tumorer
IHC	ImmunoHistoChemistry
SISH	Silver in situ hybridisation
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
CX	Cisplatin + kapecitabin
CF	Cisplatin + fluorouracil
ECX	Epirubicin + cisplatin + kapecitabin
ECF	Epirubicin + cisplatin + fluorouracil
EOX	Epirubicin + oxaliplatin + kapecitabin
HCX	Trastuzumab + cisplatin + kapecitabin
HCF	Trastuzumab + cisplatin + fluorouracil
5-FU	Fluorouracil
ADCC	Antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet
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 - seneliggende/i stol >50 % av våken tid på døgnet ECOG 4 – seneliggende, avhengig av hjelp

1 BAKGRUNN

1.1 Ventrikkelkreft

Ventrikkelkreft er en fellesbetegnelse på kreft i magesekken. 95 % av tilfellene er adenocarcinomer, mens resten fordeles mellom lymfomer, gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og andre sjeldne former. Sykdommen kan gi seg til kjenne på et tidlig tidspunkt ved fordøyelsesbesvær og smerter i øvre del av buken, men svulstene kan ofte bli store før de gir plager (2). Prognosen avhenger av på hvilket stadium kreften oppdages og faktorer som kirurgisk radikalitet, grad av tumorinfiltrasjon, lymfeknutestatus og forekomst av fjernmetastaser. I Vesten er 5 års overlevelsen 10-30 %, noe som gjenspeiler at de fleste tilfeller påvises i langt kommet stadium. Totalt sett har det vært en økning i overlevelse ved kreft i magesekken for både menn og kvinner over de siste 40 årene, men det er likevel slik at femårsoverlevelsen hos pasienter med spredning er lav.

Insidensen er i dag på 500 tilfeller årlig. Vel 20 % av pasientene er HER2-positive, og av disse er, ifølge søker, om lag halvparten aktuelle for behandling med monoklonale antistoff. Det vil tilsi ca 40-50 pasienter i Norge per år (3).

1.2 Alvorlighetsgrad

Ventrikkelkreft er en meget alvorlig sykdom. Median alder i gruppene inkludert i den kliniske hovedstudien var 59 år (4). Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 59-åring i Norge er 25 år (5). Dette i kontrast til denne pasientgruppen som med dagens behandling med kjemoterapi har en forventet gjenstående levetid på i underkant av et år. Det er ikke beregnet relativt- eller absolutt prognosetap grunnet Legemiddelverket ikke har tilgang til all relevant informasjon for å utføre beregningene.

1.3 Palliativ behandling av ventrikkelcancer

Avansert ventrikkelkreft med fjernmetastasering er uhelbredelig og intensjonen for all behandling er palliativ. Med cytostatikabehandling opplever mange pasienter stabilisering av sin sykdom, lindring av plager, forlenget symptomfrihet og økt levetid.

Det er innen dette kreftområdet ikke funnet konklusivt bedre resultater for et cytostatikaregime enn et annet, og det er derfor heller ikke definert noen gullstandard. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft) beskriver anbefalt behandlingsalgoritme (6). I førstelinjebehandling av yngre pasienter med god allmenntilstand (WHO 0-1) anbefales epirubicin og kapecitabin i kombinasjon med enten cisplatin (ECX) eller oxaliplatin (EOX).

Videre beskrives en fordel i form av økt overlevelse ved tillegg av trastuzumab til kjemoterapi (CF og CX regimene) for pasienter med avansert sykdom og HER2 positiv tumor sammenlignet med kjemoterapi alene, med referanse til ToGA-studien (4). Det presiseres at en generell anbefaling ikke kan gis før en kostnad-nyttevurdering av trastuzumab foreligger.

HER2-positiv sykdom defineres som at det foreligger ERBB2-amplifikasjon (HER2-overuttrykk) av en viss størrelse i primærtumor.

1.3.1 Behandling med trastuzumab (Herceptin)

Indikasjon

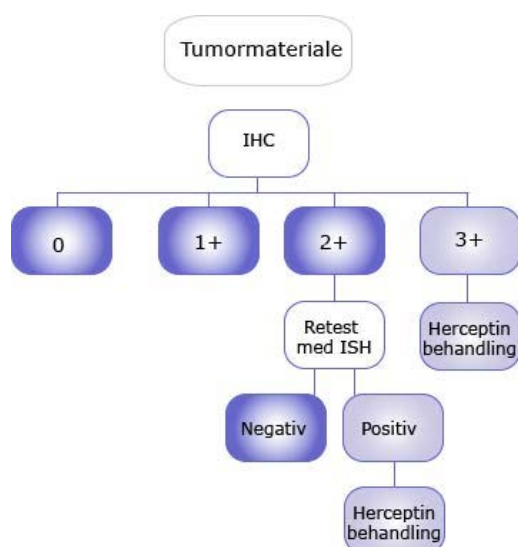
Trastuzumab i kombinasjon med kapecitabin eller 5-fluorouracil og cisplatin er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv metastatisk adenocarcinom i ventrikkelen eller den gastroøsofageale overgangen, som tidligere ikke har fått behandling for sin metastatiske sykdom.

Legemidlet skal kun brukes hos pasienter med metastatisk ventrikkelkreft der tumor har HER2-overuttrykk, definert som IHC2+ og med et bekreftende SISH eller FISH-resultat, eller med et IHC 3+ resultat. Se behandlingsalgoritme i figur 1 nedenfor.

Nøyaktige og validerte analysemetoder skal benyttes.

På grunn av hjertetoksisitet anbefales ikke bruk av ECX/ EOX i kombinasjon med trastuzumab. MUGA scan eller ekko-cor skal alltid tas før oppstart av trastuzumab.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for Herceptin ved ventrikkelkreft



Virkningsmekanisme

Trastuzumab bindes med høy affinitet og spesifisitet til HER2. Dette hemmer ligand-uavhengig HER2 signalisering og hindrer den proteolytiske spaltningen av det ekstracellulære domene, en aktiveringsmekanisme for HER2. Som et resultat har trastuzumab, både i *in vitro* forsøk og i dyreforsøk, vist å hemme proliferasjonen av humane tumorceller med økt forekomst av HER2. Trastuzumab er dessuten en potent påvirker av antistoff-avhengige cellemediert cytotoxisitet (ADCC).

Dosering

Anbefalt startdose er 8 mg/kg kroppsvekt. Anbefalt vedlikeholdsdose hver tredje uke er 6 mg/kg kroppsvekt, med start tre uker etter startdosen. Trastuzumab gis i kombinasjon med kjemoterapi i følgende doser:

- Cisplatin 80 mg/m² hver 3. uke
- Kapecitabin 1000 mg/m², to ganger daglig på dag 1-14 i 3 ukers sykluser
- 5-FU 800 mg/m²/døgn dag 1-5 hver 3. uke

Bivirkninger

Blant de mest alvorlige og/eller vanlige bivirkningene rapportert ved bruk av trastuzumab per i dag er nedsatt hjertefunksjon, infusjonsrelaterte reaksjoner, hematotoksisitet (spesielt nøytropeni), infeksjoner og pulmonære hendelser.

1.3.2 Behandling med komparator

I søkers innsendte dokumentasjon til NICE beskrives ECX, EOX og ECF-regimene som relevante komparatorer. ECF- regimet er ikke omtalt i norske retningslinjer, men beskrives av en av våre kliniske eksperter som et mulig relevant alternativ til pasienter som har problemer med å svelge kapecitabin tabletter. Disse pasientene må få innlagt veneport, og for de med lang reisevei er regimet upraktisk. Legemiddelverket anerkjenner at ECF-regimet kan være i bruk i praksis, men anser det ikke som den mest relevante komparatoren ettersom det trolig er aktuelt for svært få pasienter. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette ikke vektlagt scenarioet med ECF-regimet.

Kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at EOX-regimet er det som oftest foretrekkes fremfor ECX-regimet grunnet bedre effekt og bivirkningsprofil vist i REAL-2 studien (1), men at begge regimene ble benyttet før trastuzumab ble tatt i bruk.

EOX regimet består av epirubicin i.v. dag 1, oxaliplatin i.v. dag 1 og kapecitabin peroralt to ganger daglig på dag 1-21. Ny kur startes på dag 22. Tilsvarende dosering for kombinasjonen ECX er: epirubicin på dag 1, cisplatin i.v. på dag 1 og kapecitabin to ganger daglig på dag 1-21. Evaluering av behandlingen gjøres vanligvis etter hver 3. kur,

ca. 2-3 måneders behandling, med vurdering av symptomer, bivirkninger og radiologisk respons.

2 INNSENDT DOKUMENTASJON FOR TRASTUZUMAB (HERCEPTIN)

Den medisinske godkjenningen for trastuzumab innen den aktuelle indikasjonen forelå for nærmere tre år siden. Firmaet legger til grunn at det aktuelle behandlingsalternativet er velkjent og implementert i klinisk praksis. I dialog med Statens Legemiddelverk oversendte Roche derfor en evalueringsrapport av Herceptin i ventrikkelkreft, utført av Evidence Review Group (ERG) på oppdrag av NICE i 2010. NICE sin vurdering (7) er i hovedsak det som er sendt inn av dokumentasjon.

2.1 ToGA studien

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget bygger på data fra ToGA-studien (4); en randomisert klinisk studie (RCT) hvor trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi ble testet mot kjemoterapi alene. Studien ble utført ved 24 sentre i Asia, Sentral- og Sør-Amerika og Europa.

Studiepopulasjon

594 pasienter med metastatisk ventrikkelkreft og tumorer med høyt nivå av HER2-proteinet ble randomisert til å motta enten trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi, eller kjemoterapi alene. Pasientene var over 18 år og ikke aktuelle for kurativ kirurgi, men hadde god allmenntilstand (ECOG performance score 0-2). Median alder var omtrent 59 år, om lag halvparten var av asiatiske opprinnelse og en høy andel var menn (76 %). Det var god fordeling i armene av studien med hensyn på type tumor (intestinal, diffuse eller mixed), alder, region og kjønn.

Pasienter med hjertesykdom, gastrointestinal blødning eller metastaser i hodet, og de som tidligere hadde fått behandling for sin metastatiske sykdom, ble ekskludert.

Studiedeltakerne ble stratifisert ut fra ECOG score, kjemoterapiregime (kapecitabin + cisplatin eller 5-FU + cisplatin), sted for primærtumor og målbarhet av sykdom.

ToGA-studien rapporterer resultater for ITT-populasjonen og *EMA-subgroup* bestående av kun de pasientene som omfattes av markedsføringstillatelsen, dvs. pasienter med IHC2+ og FISH positiv eller IHC3+ tumortest. Disse gruppene presenteres hver for seg i oversiktstabellen nedenfor.

Tabell 1: TOGA studien

Studie	ToGA: trastuzumab + kapecitabin/5-FU + cisplatin versus kapecitabin/5-FU + cisplatin
Design	Randomisert (1:1), open-label, multisenterfase III studie. Utført ved 24 sentre i Asia, Sentral- og Sør-Amerika og Europa.
Pasientpopulasjon (ITT)	N = 594 pasienter, 76 % menn, inoperabel ventrikkelkreft, ECOG =0-2
Pasientpopulasjon (EMA-subgroup)	N = 446 pasienter, IHC3+ eller IHC2+ med positiv FISH
Intervensjon HERCEPTIN + KJEMOTERAPI	N (ITT)= 294 N (EMA-subgroup) = 228 Trastuzumab, IV, 8 mg/kg på dag 1, 6 mg/kg hver 3. uke Cisplatin, IV, 80 mg/m ² på dag 1 Kapecitabin, PO, 1000 mg/m ² to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en ukes opphold eller 5-FU, IV, 800 mg/m ² på dag 1-5 i hver syklus
Komparator KJEMOTERAPI	N (ITT)= 290 N(EMA-subgroup) = 218 Cisplatin, IV, 80 mg/m ² på dag 1 Kapecitabin, PO, 1000 mg/m ² to ganger daglig i 14 dager etterfulgt av en ukes opphold ELLER 5-FU, IV, 800 mg/m ² på dag 1-5 i hver syklus
Behandlingstid i studien	Trastuzumab ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. Kjemoterapi ble gitt i 6 sykluser Kontroll: minst hver 12. uke inntil død, uteblitt oppfølging eller studieslutt.
Primære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Total overlevelse (OS), tid fra randomisering til død uavhengig av årsak
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Progresjonsfri overlevelse (PFS), tid fra randomiseringen til første dokumenterte radiografisk progresjon rapportert av utprøver i henhold til RECIST kriteria, eller død uavhengig av årsak, det som skjer først. • Tid til progresjon • Total tumor-responsrate • Varighet av respons • Sikkerhet
Resultat (ITT)	Totaloverlevelse (OS): HR:0,74 (95 % KI; 0,60-0,91) Median total overlevelse økt med 2,7 mnd (13,8 mnd vs. 11,1 mnd) Progresjonsfri overlevelse (PFS) HR: 0,71 (95 % KI; 0,59-0,85) Median progresjonsfri overlevelse økt med 1,2 mnd (6,7 mnd vs. 5,5 mnd) Total responsrate OR: 1,70 (95 % KI; 1,22-2,38, p=0,002) Økt total responsrate i trastuzumab + kjemoterapi-armen sammenlignet med kjemoterapi alene – armen (47,3 % vs 34,5 %)
Resultat (EMA-subgroup)	Totaloverlevelse (OS): HR:0,65 (95 % KI; 0,51-0,83) Median total overlevelse økt med 4,2 mnd (16 mnd vs. 11,8 mnd) Progresjonsfri overlevelse (PFS)

	HR: 0,64 (95 % KI: 0,51-0,79) Median progresjonsfri overlevelse økt med 2,1 mnd (7,6 mnd vs. 5,5 mnd)
Legemiddelverkets kommentar:	Livskvalitet ble målt i studien, og livskvaliteten til pasientene økte i begge armer. Eventuelle statistisk signifikante forskjeller mellom armene blir ikke presentert.

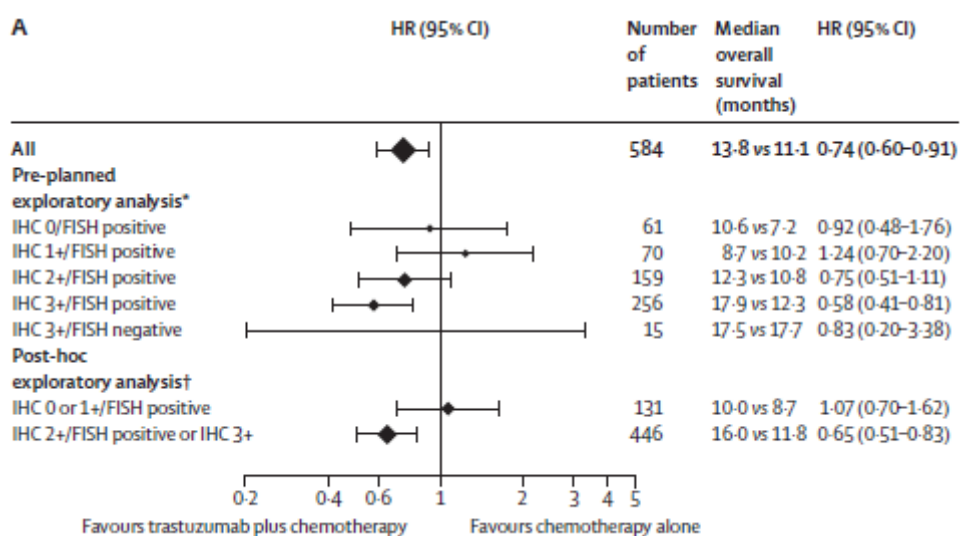
Subgruppeanalyser

En predefinert analyse ut fra HER2-status tydet på lengre totaloverlevelse hos pasienter med stor grad av overuttrykk HER2, sammenlignet med pasienter med liten grad av overuttrykk.

I en post-hoc analyse ble pasientene delt i to store subgrupper med enten høye (IHC2+ og FISH positiv eller IHC3+, tidligere omtalt som EMA-subgroup) eller lave (IHC0-1 og FISH positiv) verdier av HER2 protein i tumor. I gruppen med høye HER2-verdier ble det vist en både statistisk og klinisk signifikant fordel av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi alene. Økt median totaloverlevelse i denne subgruppen var 4,2 måneder, mot 2,7 måneder i ITT-populasjonen. I subgruppen med lave verdier var økt median totaloverlevelse på 1,3 måneder, men dette var ikke statistisk signifikant sammenlignet med kjemoterapi alene.

Best effekt av behandlingen hadde pasientene med IHC3 positive svulster med en median økt totaloverlevelse på 5,6 måneder sammenlignet med kjemoterapi alene på subgruppenivå (HR: 0,58 (95 % KI: 0,41-0,81)).

Figur 2: Subgruppeanalyser i ToGA studien



Bivirkninger

68 % av pasientene i begge grupper opplevde grad 3 og 4 bivirkninger. De vanligste omfattet blod og lymfe, GI, metabolisme og ernæring. Flere i trastuzumab-armen hadde asymptomatisk reduksjon i venstre ventrikkel ejectives fraksjon, men forskjellen i hjerteeffekter som gav symptomer var ikke signifikant forskjellig mellom armene.

3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)

3.1.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

- To tredjedeler av populasjonen i ToGA-studien er den samme som omfattes av legemidlets indikasjon – EMA-subgroup. Den øvrige tredjedelen er pasienter med lavere HER2-overuttrykk (IHC 0-1+ og FISH/SISH positive tumorer). Grunnen til at disse er inkludert er en redefinering av kriteriene for overuttrykk av HER2 etter studiens start. Pasientgruppen med lavere HER2-overuttrykk anses ikke relevant i norsk klinisk praksis.
- Over 50 % av pasientene i studien er av asiatisk opprinnelse, noe som ikke er representativt for norske forhold. En subgruppeanalyse av den europeiske populasjonen i studien viste lignende resultater som i totalpopulasjonen, men ettersom gruppen er relativt liten, kan det ikke utelukkes at overførbareheten svekkes.
- Pasientene ble vurdert av NICE til å være yngre enn den typiske britiske populasjon. Dette kan tenkes også å gjelde i Norge.

3.1.2 Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Den anbefalte doseringen av trastuzumab i SPC er den samme som er brukt i ToGA-studien. Legemiddelverket anser det som rimelig at det er denne som både brukes og vil bli brukt videre i klinisk praksis. Ved henvendelse til klinisk ekspert har legemiddelverket fått bekreftet at dosene av cisplatin og kapecitabin i bruk i norsk klinisk praksis stemmer overens med de brukt i ToGA, i motsetning til de lavere dosene beskrevet i retningslinjene. På bakgrunn av dette anser vi resultatene fra ToGA-studien overførbare på dette punktet.

3.1.3 Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

I ToGA-studien sammenlignes kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kjemoterapi med kjemoterapi alene. Kjemoterapiregimet i kontrollarmen består av cisplatin og enten kapecitabin (CX) eller 5-FU(CF). Dette i motsetning til i norsk klinisk praksis hvor trippelregimer med enten epirubicin, cisplatin og kapecitabin (ECX) eller epirubicin, oxaliplatin og kapecitabin (EOX) er vanlig.

I innsendt dokumentasjon (7) viser Roche til flere små studier hvor effekten av å legge epirubicin til et dobbelregime er undersøkt, og vist å være liten. NICE viser på sin side til en metaanalyse og konkluderer med at bevisene som foreligger heller mot en mereffekt av å legge epirubicin til dobbeltregimet med cisplatin og kapecitabin/5-FU.

I ToGA-studien er det brukt høyere doser av cisplatin enn hva som er vanlig praksis i kjemoterapibehandlingen (ECX) i både UK og Norge ifølge dagens retningslinjer, og søker mener dette taler for en mindre effekt av epirubicin sammenlignet med et cisplatin lavdose-regime. NICE var etter rådføring med kliniske eksperter ikke overbevist om dette. Likevel mener de resultatene i ToGA-studien representerer et klinisk fortrinn sammenlignet med trippelregimene brukt i UK i dag.

Legemiddelverket har ikke tatt stilling til disse påstandene grunnet mangel på tilgang til opprinnelig kilde.

3.1.4 Utfallsmål (O)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien.

3.1.5 Resultater

ToGA-studien rapporterer resultater både for hele populasjonen (ITT) og for subgruppen som omfattes av markedsføringstillatelsen (*EMA-subgroup*). I vurderingen fra NICE beskrives i tillegg resultatene fra en subgruppe av pasienter med IHC3 positive tumorer, tilsvarende svært høy grad av HER2-overuttrykk. Denne gruppen hadde den klart lengste økte overlevelsen med 17,9 måneder i trastuzumab-armen mot 12,3 i kontrollarmen.

NICE presenterer kostnadseffektivitetsberegninger for både EMA-subgroup og den smalere IHC3+-subgruppen, men ender med kun å anbefale sistnevnte. Legemiddelverket anser på sin side at EMA-subgroup er den relevante populasjonen å analysere på ut fra dagens retningslinjer, og vil i utgangspunktet legge vekt på denne i en kostnad-nytteanalyse.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

ToGA-studien var designet som en åpen studie. Både pasientens behandler og pasienten selv visste hvilken behandling vedkommende mottok. Intervensjonen var imidlertid blindet for de som analyserte resultatene. Vanligvis er det ønsket at kliniske studier blindes, men grunnet de svært ulike behandlingsregimene ved bruk av henholdsvis kapecitabin, peroral behandling og 5-FU, kontinuerlig intravenøs infusjon 5 dager i hver syklus, ville en dobbel-dummymodell være uetisk.

Oppsummering

Den innsendte dokumentasjonen er ikke fullstendig og Legemiddelverket finner det derfor vanskelig å vurdere påstandene til både søker og NICE. I innsendt dokumentasjon gis det kun en kort diskusjon rundt temaet effektforskjell av et trippelregime versus dobbeltregimet i ToGA-studien. Det blir derfor umulig å vurdere hvor stor eventuell mereffekt trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi har i forhold til relevant trippelregime med cytostatikabehandling. Behandlingseffekten varierer dessuten mye mellom pasienter med ulik grad av HER2-overuttrykk. NICE legger i sin analyse vekt på IHC3+-subgruppen, mens Legemiddelverket finner EMA-subgroup trolig mer relevant for norske forhold.

4 FORENKLET ØKONOMISK ANALYSE

NICE guidance for trastuzumab er basert på dokumentasjonen som ble innsendt av Roche og en gjennomgang av denne dokumentasjonen som ble utført av ERG. Legemiddelverket har imidlertid ikke hatt tilgang på innsendt modell eller dokumentasjon som modellen bygger på.

Roche skriver videre i sin analyse til Legemiddelverket:

«Overførbarheten av konklusjonen fra NICE vil delvis bero på i hvilken grad de relative forskjellene i legemiddelkostnader mellom ulike behandlingsalternativene varierer mellom UK og Norge. Det vil være usikkerhet forbundet med slike anslag, blant annet fordi faktiske rabatterte priser på enkelte legemidler ikke er tilgjengelig for analysen.»

Deretter følger anslag for IKER basert på relative forskjell i legemiddelkostnader forutsatt at dette er primære drivere av forskjellen. Denne gjengis nedenfor i tabell 2.

Tabell 2: Anslag for ICERs basert på relative forskjell i legemiddelkostnader EMA subgroup (Roche)

Regimer	ICER UK (£)	Rel. forskj. mellom Norge og UK	Anslag for ICER i Norge (NOK) basert på relative forskjeller i legemiddelkostnader (1£= 10.0558 NOK (Des 2013))
HGX vs ECX	68 982	1,101485	741 914

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Legemiddelverket vurderer at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig for å kunne gi et nøyaktig anslag for kostnadseffektiviteten av trastuzumab med bakgrunn i den vurderingen NICE har gjort.

Det er flere forskjeller mellom Norge og UK:

- Variasjon i legemiddelkostnader og relevante kostnader inkludert i analysen mellom Norge og UK
- Ulik diskonteringsrate i Norge (4 %) og UK (3,5 %)
- Ulikt perspektiv i helseøkonomiske analyser mellom Norge (begrenset samfunnsperspektiv) og UK (helsetjenesteperspektiv)
- Ulik klinisk praksis med hensyn til komparator
- Populasjon; NICE har lagt vekt på analysen med subgruppen IHC3+. Legemiddelverket anser derimot EMA-subgroup som mest relevant.
- Eventuell ny dokumentasjon siden 2010 analysen kan ha forandret forutsetningene

Legemiddelverket har vært i kontakt med firmaet angående manglende beslutningsgrunnlag og anerkjenner at relevant subgruppe (IHC3+ vs EMA-subgroup), hvilken komparator som fortrenses og variasjon i legemiddelkostnadene er de største driverne i beregningen av kostnadseffektiviteten. De øvrige momentene vil mest trolig kun påvirke IKER marginalt i den store sammenhengen.

Legemiddelverket har nylig gjort en vurdering av mulig prisutvikling for Herceptin. Patentet på Herceptin i Europa går ut 28. juli 2014. Foreløpig er det ikke registrert søknader om markedsføringstillatelse for biotilsvarende trastuzumab hos European Medicines Agency (EMA). Det antas at patentutløp, med påfølgende konkurranse av biotilsvarende trastuzumab, vil føre til en prisreduksjon på intravenøs infusjon og en lavere IKER for behandling av metastatisk ventrikkelkreft.

6 BUDSJETTEFFEKT

Roche baserer sine budsjettkonsekvenser, se tabell 3, på at HCX- og HCF-regimene vil kunne fortrenge ECX- og ECF-regimene. De mener de budsjettmessige konsekvensene vil være tilleggskostnadene forbundet med trastuzumab-behandling utover de kostnadene behandling med epirubicin vil medføre. Den øvrige legemiddelbruken i de to regimene anses å være lik. Firmaet antar at behandlingsvarighet med trastuzumab ikke vil overstige behandlingsvarighet for epirubicin.

Dersom HCX hovedsakelig erstatter EOX-regimet, og ikke ECX eller ECF vil trolig de budsjettmessige konsekvensene bli mindre ettersom EOX-regimet er dyrere enn de øvrige cytostatikaregimene.

Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter for å prøve å finne fordelingen av behandlingsregimene EOX, ECX og ECF, dette for å få et bedre grunnlag for budsjettvirkningene. Det har imidlertid ikke lyktes å få et anslag for fordelingen, på bakgrunn av dette har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i firmaets budsjettestimater.

De budsjettmessige konsekvensene av å endre behandling fra epirubicin til Herceptin vil ifølge søker vil ligge på omkring 5 millioner kroner totalt per år (AUP inkl. MVA) i et femårs perspektiv. Det tas hensyn til en prisreduksjon i budsjettanalysen for Herceptin som følge av inntreden av biotilsvarende trastuzumab. Firmaet mener at å anslå konsekvensene av en inntreden av biotilsvarende trastuzumab er usikkert, da vi ikke vet når dette kommer, og om/når det evt. får indikasjon for ventrikkelkreft. De har derfor forsiktig anslått en total prisnedgang på 20 % for både trastuzumab og epirubicin fram til 2018, samt en reduksjon i antall pasienter fra 50 til 40 per år.

Tabell 3: Budsjettkonsekvenser innsendt av Roche

år	2014	2015	2016	2017	2018
prsreduksjon ift 2014	0	0,05	0,1	0,15	0,2
trastuzumab kostnad / pasient, NOK	117 294	111 429	105 564	99 700	93 835
epirubicin kostnad / pasient, NOK	2 002	1 902	1 802	1 702	1 602
netto kostnader/ pasient, NOK	115 292	109 527	103 762	97 998	92 233
antall pasienter	50	48	45	43	40
netto budsjettkonsekvenser, NOK	5 764 581	5 202 535	4 669 311	4 164 910	3 689 332

Legemiddelverket har nylig gjort en vurdering av mulig prisutvikling for Herceptin der vi har antatt en prisreduksjon i størrelsesorden 30-50 % på intravenøs infusjon av trastuzumab ved en inntreden av biotilsvarende trastuzumab. Dersom våre anslag er korrekte vil de budsjettmessige konsekvensene for sykehus være mindre enn antatt i år fem.

7 KONKLUSJON

Ut fra dagens tilgjengelige informasjon er det vanskelig å si om behandling av fremskreden, HER2-positiv ventrikkelkreft er kostnadseffektiv i Norge. Det som imidlertid er klart er at IKER vil være i det øvre sjiktet av hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt.

For *EMA-subgroup*, populasjonen som omfattes av indikasjonen, var IKER beregnet av NICE til å ligge mellom 643 000 og 729 000 kroner/QALY. Relative forskjeller i legemiddelprisene mellom landene øker IKER noe, mens en eventuell inntreden av biotilsvarende trastuzumab vil påvirke kostnadseffektiviteten i favør av trastuzumab.

Utfyllende informasjon fra Roche i form av en full helseøkonomisk analyse vil kunne bidra til å klargjøre beslutningen om hvorvidt trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi er kostnadseffektiv behandling for pasienter med HER-2 positiv ventrikkelkreft i Norge, men det er usikkert hvorvidt dette er praktisk gjennomførbart per i dag.

Dersom vi legger til grunn at forutsetningene i vurderingen utført av NICE er overførbare til norske forhold vil IKER for populasjonen omfattet av indikasjonen være omtrent 740 000 kroner/QALY medregnet relativ forskjell i legemiddelkostnader. Gitt at 40-50 pasienter er et riktig anslag, og insidensen ikke endrer seg, vil dette føre med selv budsjettkonsekvenser på om lag 5 millioner kroner per år de første årene, for så å synke. Det er ventet at de første biotilsvarende variantene av trastuzumab vil dukke opp i løpet av 2015 og sannsynligheten er derfor stor for avtagende kostnader fra 2016 og utover.

Statens legemiddelverk, 27-06-2014

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):36-46.
2. Oncolex. Kref i magesekken. 2014; Available from: <http://www.oncolex.no/no/Magesekk.aspx>.
3. Krefregisteret. Krefstatistikk. 2012; Available from: <http://www.krefregisteret.no/no/Registrene/Krefstatistikk/>.
4. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19.
5. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kref i magesekken (ventrikkelkref). 2013; Available from: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-magekref/Publikasjoner/magekref.pdf>.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. 2010; Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13275/51681/51681.pdf>.