



Refusjonsrapport

Gefitinib (Iressa) til behandling av ikke-småcellet lungecancer (NSCLC).

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

22-12-2010

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.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	4
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT	8
1.2 BEHANDLING AV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	10
1.2.1 <i>Behandling med gefitinib</i>	11
1.2.2 <i>Valg av komparator</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR GEFITINIB	12
2.1 RELEVANTE KLINISKE STUDIER	12
2.2 EFFEKTDATA I STUDIENE	13
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.3.1 <i>Studiepopulasjon i forhold til omsøkt populasjon</i>	15
2.3.2 <i>Intervensjon</i>	16
2.3.3 <i>Komparator</i>	16
2.3.4 <i>Resultater (endepunkter)</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GEFITINIB (IRESSA)	17
3.1 MODELL, METODE OG DATA	17
3.1.1 <i>Perspektiv</i>	17
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen (P)</i>	17
3.1.3 <i>Intervensjonen (I)</i>	18
3.1.4 <i>Komparator (C)</i>	18
3.1.5 <i>Utfallsmål (O) (endepunkter)</i>	18
3.1.6 <i>Analysemodell</i>	18
3.1.7 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytte</i>	19
3.2 KOSTNADER	21
3.3 RESULTATER	25
3.3.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	25
3.4 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	26
4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE OG ANNEN DOKUMENTASJON	27
4.1 OPPSUMMERING	27
5 DISKUSJON	27
5.1 STYRKER OG SVAKHETER VED SØKNADEN.....	28
5.2 TOTALVURDERING.....	29
6 BUDSJETTANALYSER	29
KONKLUSJON	32
REFERANSER	33

OPPSUMMERING

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

Medisinsk godkjent indikasjon: Iressa er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.

Refusjon er søkt med følgende indikasjon: Pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.

Bakgrunn

I Norge er lungekreft den nest vanligste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner. Fem års overlevelse er på rundt 15 %. For pasientgruppen søknaden omfatter er all medikamentell behandling innen palliativ behandling da det ikke finns kurativ behandling i dag. Gefitinib, legemidlet det søkes om refusjon for, er en proteinkinasehemmer indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK. Gefitinib er indisert som førstelinje medikamentell behandling. Andre tyrosinkinase- hemmere (TKIs) på markedet er erlotinib, men denne har indikasjon for andrelinjebehandling. Annen relevant behandling er dobbel kjemoterapi, hovedsakelig carboplatin og vinorelbin (CV) i Norge.

Dokumentasjon for klinisk effekt

Den sentrale kliniske dokumentasjonen består av fire effektstudier der den ene er benyttet som dokumentasjon ved regulatorisk godkjenning. Søker har gjennomført en egen metaanalyse av de aktuelle studiene. Analysen tyder på at pasientgruppen som behandles med gefitinib har lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) enn pasientene som behandles med dobbel kjemoterapi. Effektforskjellen i total overlevelse (OS) er imidlertid ikke signifikant forskjellig mellom de to behandlingene.

Legemiddelverket mener at evidensen for klinisk effekt er basert på studier der randomiseringen er av tilfredsstillende kvalitet. Studiene inkluderer imidlertid hovedsakelig kvinnelige pasienter fra Øst- Asia, som var ikke- røkere og hadde tumor med adenocarcinom histologi. Legemiddelverket mener likevel at overførbarheten fra studiene til norske forhold er relevant da effekten av gefitinib er avhengig av EGFR-TK mutasjons status hos pasienten, og at disse pasientene trolig vil respondere på gefitinib uavhengig av disse variablene.

Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere blant pasienter som ble behandlet med dobbel kjemoterapi enn de som ble behandlet med gefitinib.

Legemiddelverket har i rapporten konkludert med at de faglige kriteriene i legemiddelforskriftens § 14-13 mht. sykdommens alvorlighet og langvarighet er oppfylt.

Kravet om vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning er også oppfylt for den omsøkte pasientgruppen.

Legemiddeløkonomisk analyse

Søker har sendt inn en cost-utility-analyse som viser kostnader og QALYs ved å behandle med gefitinib sammenliknet med carboplatin/vinorelbine (CV) for EGFR-mutasjonspositive pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC.

Disse behandlingsalternativene gis i førstelinje i analysen.

Søker har – etter merknader fra Legemiddelverket – i løpet av saksbehandlingstiden levert inn flere versjoner av kostnadseffektivitetsanalysene. De sist innsendte analysene er etter Legemiddelverkets vurdering fortsatt usikre, men, analysene indikerer en sannsynlighetsovervekt for at Iressa er kostnadseffektivt i behandling av ikke-småcellet lungekreft, gitt søkers foreslåtte refusjonspris, effektdokumentasjon og informasjon om kommende nasjonale behandlingsretningslinjer.

Kostnadene i progresjonsfasen av sykdommen er svært sentrale i analysene. Iressa ser ut til å medføre kortere tid i progresjonsfasen enn behandlingsalternativet dobbel kjemoterapi. Dette fortrinnet blir imidlertid mindre viktig jo lavere progresjonskostnadene er.

Sensitivitetsanalyser viser at selv med vesentlig lavere progresjonskostnader enn antatt i søkers hovedanalyse synes Iressa å være kostnadseffektiv.

Konklusjon

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at Iressa oppfyller de faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Budsjettvirkninger

Legemiddelverket har anslått virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett av at Iressa (gefitinib) innvilges forhåndsgodkjent refusjon (i 2011) til om lag 20 millioner kroner i år 2015. Dette anslaget hviler på en rekke forutsetninger og er usikkert. Beløpet er sterkt avhengig av det usikre anslaget på antall Iressa-pasienter.

Antallet Iressa-pasienter vil antakelig avhenge av bl.a. hva som faktisk blir anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft som forventes publisert i løpet av 2011. Legemiddelverket vurderer imidlertid at med dagens kunnskap er det en sannsynlighetsovervekt for merutgiftene for folketrygdens legemiddelbudsjett vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Iressa.

Saken blir derfor sendt over til Helse- og omsorgsdepartementet for politisk prioritering.

Vedtak:

Søknaden for refusjon for Iressa oppfyller ikke vilkårene i legemiddelforskriftens § 14-15 første ledd og kan dermed ikke innvilges.

Søknaden er behandlet etter § 14-31 og Legemiddelverkets utredning oversendes Helse- og omsorgsdepartementet jf. § 14-32.

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: AstraZeneca, Norge

Preparat: Iressa
Virkestoff: gefitinib

Indikasjon:

Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK

ATC-nr: L01X E02

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-12-2009
Saksbehandling startet: 04-01-2010
Opphold i saksbehandlingen: 125 dager
Vedtak fattet: 22-12-2010
Innstilling sendt til departementet: 22-12-2010
Saksbehandlingstid: 227 dager
(fjern evt uaktuelle punkter)

1 BAKGRUNN

Statens legemiddelverk har mottatt søknad for proteinkinasehemmeren Iressa om opptak på generell refusjon etter § 2. Det søkes om refusjon for pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK

1.1 Ikke-småcellet lungekreft

I Norden er lungekreft (cancer pulm) den vanligste kreftformen. I Norge er det den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner. Lungekreft utgjorde 10,2 % av årlig antall nye krefttilfeller i Norge for menn og 9,1 % for kvinner i 2008. Det skilles hovedsakelig mellom ikke-småcellet lungekarsinom som er den hyppigste form for lungekreft (ca.85 %) og småcellet lungekarsinom (ca.15 %).

Det finnes tre hovedtyper ikke -småcellet lungekreft. De navngis ut fra celletypen:

Plateepitelcarcinom: Dette er den mest vanlige form for lungekreft. Denne typen begynner som regel i bronkiene (hovedluftrøret med forgreninger til lungene), og i motsetning til andre former ligger kreften ofte i ro i lang tid uten å spre seg.

Adenocarcinom: Dette er en form som oppstår fra kjertelvev og utvikler seg oftest i ytterkantene av lungene og under hinnene som dekker bronkiene. Den kjennetegnes ved at den sprer seg tidlig utenfor lungen.

Storcellet anaplastisk carcinom: Dette er en uensartet gruppe som oppstår forskjellige steder i lungen.

De tre undergruppene utvikler seg forholdsvis likt og reagerer på samme måte på behandlingen, og derfor sammenslås de under navnet ikke-småcellet lungekreft. Dette er en langsomt voksende lungekreft som kan opereres hvis den oppdages tidlig nok [1, 2].

EGFR- mutasjoner

Cellevekst og proliferasjon for normale celler og kreftceller er i hovedsak drevet av epidermal vekstfaktor (EGF) og dens reseptor (EGFR). EGFR aktiverende mutasjon i en kreftcelle er en viktig fremmede faktor for tumorcellevekst, blokkering av apoptose, økning i produksjonen av angiogenetiske faktorer som fremmer vekst i tumor og metastatiske prosesser. Det er usikkerhet rundt prevalensen av EGFR- TK mutasjon for pasienter med NSCLC i den kaukasiske befolkningen, men den ligger antageligvis på et sted mellom 8-15 % og forekommer hovedsakelig hos pasienter med ikke- plateepitel histologi. Etter det Legemiddelverket kjenner til vil det i det kommende Nasjonale handlingsprogrammet med

retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft utarbeidet av Helsedirektoratet, bli anbefalt at alle pasienter med ikke-plateepitel histologi skal testes for mutasjon i EGFR reseptor genet. Det er kun de rene plateepitelcarcinomer som ikke skal testes. Per i dag utgjør plateepitelcarcinom ca 25 % av NSCLC gruppen. Det må her imidlertid understrekes at i skrivende stund er utarbeidelsen av det Nasjonale handlingsprogrammet ikke ferdig ennå, slik at det er usikkerhet rundt hva som blir anbefalingene mht testing for EFGR-mutasjoner. Refusjonssøknaden er begrenset til pasienter med ikke- småcellet lungekarsinom med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.

Diagnostikk

TNM-klassifikasjon brukes for å stadiesette lungekreft og klassifisere hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. "T" betegner utbredelsen av den lokale tumor. "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuter. "M" uttrykker fjernmetastaser.

Stadieinndeling

Stadium	TNM- status
IA	T1 NOMO
IB	T2NOMO
IIA	T1N1M0
IIB	T2N1MO, T3NOMO
IIIA	T3N1MO, T1N2MO, T2N2MO, T3N2M0
IIIB	T4NOMO, T4N1MO, T4N2MO, T1N3MO, T2N3MO, T3N3MO, T4N3M0
IV	M1

I tillegg til sykdomsutbredelse er funksjonstilstand (WHO – performance status) ved diagnosetidspunktet og vekttap de viktigste prognostiske variablene.

WHO – performance status (PS)

0: I stand til å utføre alle normale aktiviteter uten restriksjoner.

1: Innskrenking i belastende aktiviteter, men oppegående og i stand til å utføre lettere arbeid.

2: Mobil og selvhjulpen, men ikke i stand til å utføre noe arbeid. Oppegående mer enn 50 % om dagen.

3: Selvhjulpen i begrenset grad. Bundet til seng eller stol mer enn 50 % av dagtid.

4: Helt ute av stand til å stelle seg selv

(<http://www.oncolex.no/Home/Lunge/Bakgrunn/Prognose.aspx>).

Prognose

Fem-års overlevelse er opptil 65 % blant opererte pasienter med tidlig oppdaget ikke-småcellet lungekreft, mens langtidsoverlevelsen er 1 % hos dem som har spredning.

Ved lungekreft betyr prognostiske faktorer og sykdomsutbredelse ved diagnose mer for prognosen enn behandlingen som pasienten får.

Dårlige prognostiske faktorer:

WHO/ECOG-status ≥ 2

Største tumordiameter < 9 cm

Vekttap $> 5-10$ % de siste 3 måneder

Ikke- småcellet lungekreft anses om en alvorlig sykdom, og oppfyller etter Legemiddelverkets vurdering kriterium a) og b) i Legemiddelforskriftens § 14-13 om alvorlig sykdom og krav om langvarig behandling – for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon.

1.2 Behandling av ikke-småcellet lungekreft

Det finnes tre aktuelle behandlingsmetoder ved lungekreft – kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling. Disse gis enten alene eller i ulike kombinasjoner. Det som avgjør valg av behandlingsform er sykdomsutbredelse (stadium), vevstype (småcellet eller ikke-småcellet) og pasientens allmenntilstand eller annen samtidig sykdom.

- For pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC er operasjon som regel ikke mulig å gjennomføre på grunn av svulstens beliggenhet. Ved gode prognostiske faktorer legges det opp til kurativ strålebehandling, eventuelt i kombinasjon med cytostatika. Ved dårlige prognostiske faktorer tilbys pasienten palliativ behandling, i form av strålebehandling eller cytostatika.
- Ved metastatisk sykdom (stadium IV) vil pasienten tilbys palliativ behandling med stråleterapi eller kjemoterapi. Platinumbasert kjemoterapi har hittil blitt brukt som førstevalg ved utbredt sykdom. En rekke palliative regimer vil være aktuelle, og er effektmessig likeverdige. Bivirkningsprofil er som regel det eneste som skiller. Ved progresjon på førstelinje behandling kan monoterapi docetaxel, eventuelt pemetrexed, forsøkes. Erlotinib er godkjent som andrelinjebehandling ved metastatisk ikke-småcellet lungekreft [2] [3] http://www.nlcg.no/content/9_behandl.ikke.asp

I følge klinisk ekspertise ved Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet, er anbefalingen for pasienter med NSCLC det følgende:

- Førstelinjebehandling: dobbel kjemoterapi med carboplatin og vinorelbin, tre- fire kurer med 3 ukers intervall. Hos pasienter som ikke tolererer kjemoterapi og er EGFR-mutasjonspositive, er gefitinib anbefalt i førstelinje frem til progresjon.
- I andre linje etter konvensjonell kjemoterapi hos pasienter som er EGFR-mutasjonspositive er erlotinib (Tarceva) eller gefitinib anbefalt.

Dosering

Ved dosering av carboplatin/vinorelbin i kombinasjonsterapi kan dosering på 25-30 mg/m² vinorelbin anvendes, der behandlingshyppigheten er 1. og 5. dag hver tredje uke eller 1. og 8. dag hver tredje uke i samsvar med behandlingsplanen. Den anbefalte dose av karboplatin til tidligere ikke-cytostatikabehandlede voksne pasienter med normal nyrefunksjon er 400 mg/m² over 15-60 minutter. Behandlingsfritt intervall bør være minst 4 uker.

Bivirkninger

Bivirkninger som ofte er assosiert med karboplatin er myelosuppresjon (dosebegrensende toksisk reaksjon), leukopeni, trombocytopeni, anemi, kvalme og oppkast, subklinisk nedsatt hørselsskarphet, økning i leverenzymmer, økte konsentrasjoner av urinsyre og ureanitrogen i blodet, reduksjon i kreatininclearance, lett perifer nevropati og parestesier.

Bivirkninger ved vinorelbin er nøytropeni, anemi, allergiske reaksjoner, bortfall av dype senereflekser, forstoppelse, kvalme, oppkast, diaré, stomatitt, øsofagitt, anoreksi, parestesi, dyspne, bronkospasmer, unormale leverfunksjonsverdier, alopeci, myalgi, artralgi, tretthet, feber, smerter på forskjellige steder og infeksjoner [4, 5].

1.2.1 Behandling med gefitinib

Gefitinib tilhører den farmakoterapeutiske gruppen proteinkinasehemmere og er en selektiv småmolekylær hemmer av epidemal vekstfaktorreseptor tyrosinkinase. Det er en effektiv behandling for pasienter som har svulster med aktiverende mutasjoner i EGFR tyrosinkinase-omenet uavhengig av terapilinje[6]. Behandlingen er indisert til voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK. Ingen klinisk relevant aktivitet er vist hos pasienter med kjent EGFR mutasjon-negative svulster. Testing av EGFR-TK mutasjonsstatus er ikke et krav i Norge per i dag, men vil, etter det Legemiddelverket kjenner til, sannsynligvis bli implementert i det kommende Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft.

Gefitinib administreres oralt og anbefalt dosering er én 250 mg tablett daglig inntil sykdomsprogresjon, eller inntil annen behandling anbefales. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved gefitinib er diaré og hudreaksjoner (inkludert utslett, akne, tørr hud og pruritus). Bivirkningene oppstår vanligvis innen den første måneden av behandlingen og er vanligvis reversible. Interstitiell lungesykdom (ILS), levertoksisitet og nedsatt leverfunksjon er også assosiert med gefitinib [6].

1.2.2 Valg av komparator

Aktuell behandling av denne pasientgruppen er per i dag dobbel kjemoterapi i ulike regimer, men hovedsakelig kombinasjonen av karboplatin og vinorelbin. Denne kombinasjonen anses derfor som relevant komparator i den helseøkonomiske analysen.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR GEFITINIB

AstraZeneca har selv utarbeidet en metaanalyse av fire identifiserte effektstudier. En av disse var med i grunnlaget for markedsføringstillatelse. Nedenfor presenteres kun en oversikt over relevante kliniske effektstudier samt resultat fra metaanalysen.

2.1 Relevante kliniske studier

Mok et al. 2008 (IPASS) (non-inferiority studie)[7]: Effekten av gefitinib ble vist i en åpen, randomisert (1:1) fase III studie der gefitinib (arm A) ble sammenlignet med carboplatin/ paclitaxel dobbel cytostatika behandling (arm B) som førstelinje behandling.

Målpopulasjonen var menn og kvinner med adenocarcinom som ikke hadde røkt, eller kun røkt ”i liten grad” (10 pack- years eller mindre). Pasientene måtte ha røykeslutt minst 15 år før dag 1 i studien. 1212 pasienter ble inkludert. Follow- up perioden var 6 måneder. Daglig dosering av gefitinib var 250 mg. Pasienter fikk paclitaxel 200 mg/m² i.v. på dag 1, etterfulgt av carboplatin AUC 5.0 eller 6.0, repetert i sykluser på 3 uker for totalt 6 sykluser. Gefitinib skulle tas daglig inntil dokumentert sykdomsprogresjon eller inntil andre kriterier for seponering oppstod. Samme kriteriene var gjeldende ved behandling med dobbel kjemoterapi. Primært effektmål var progresjonsfri overlevelse (PFS). Majoriteten av pasientene var kvinner (79 %) og median alder var 57 år. 94 % av pasientene hadde aldri røkt før. 60 % hadde positivt EGFR mutasjonsstatus.

Maemondo et al (2010)[8]: Metode: Det ble randomisert 230 pasienter med metastatisk, ikke- småcellet lungekreft og EGFR- mutasjon som tidligere ikke hadde mottatt kjemoterapi før gefitinib eller carboplatin- paclitaxel behandling. Primært endepunkt var progresjonsfri overlevelse, sekundære endepunkter inkluderte overall survival (OS), responsrate og toksiske effekter. Daglig dosering av gefitinib var 250 mg. Paclitaxel ble gitt i doser på 200 mg/m² i.v.. Carboplatin ble gitt i doser ekvivalent med en AUC på 6 i sykluser på 3 uker. Behandling med kjemoterapi ble gitt i minst tre sykluser. Gefitinib skulle tas daglig inntil dokumentert sykdomsprogresjon, inntil utvikling av toksiske effekter eller ”withdrawal of consent.

Mitsudomi et al (2010)[9]: Open label, fase 3 studie som foregikk mellom 31. Mars 2006 og 22. Juni 2009 ved 36 sentre i Japan. 177 kjemoterapinaive pasienter i alderen 75 år og yngre diagnostisert med fase IIIB/IV ikke- småcellet lungekreft eller postoperativt tilbakefall med EGFR- mutasjon ble randomisert til å få enten gefitinib (250 mg/dag oralt; n=88) eller cisplatin

(80 mg/m², intravenøst) pluss docetaxel (60 mg/m², intravenøst; n=89) gitt hver 21. dag i tre til seks sykluser. Primært endepunkt var progresjonsfri overlevelse. Overlevelsesanalyser ble gjennomført med modifisert intention- to – treat populasjon.

Jin S. Lee et al (first- signal)[10]: En randomisert fase 3 studie med gefitinib (Iressa) 250 mg daglig i 3 uker vs. Standard kjemoterapi (gemcitabine 1250/m² pluss cisplatin 80 mg/m²) som førstelinjebehandling for ikke- røykere med fremskreden eller metastatisk adenocarcinoma i lunge. Pasientene var ikke selektert for EGFR- mutasjon på forhånd. Primært endepunkt var OS, sekundære endepunkter var objektiv responsrate, sykdomskontrollrate, progresjonsfri overlevelse, quality of life sikkerhet. Pasientene var ikke- røykende og kjemoterapinaive i alderen 18-75 år med adenocarcinoma i stadium 111B eller IV. ECOG performance status var 0-2. Det var 159 pasienter i gefitinib armen og 150 i dobbel kjemoterapi. Det var 12 mnd follow- up.

2.2 Effektdata i studiene

Mok et al. 2008(IPASS)[7]: Studien viste superioritet av gefitinib sammenlignet med carboplatin/ paclitaxel når det gjelder progresjonsfri overlevelse: HR 0,74, 95 CI 0.65-0.85 (p<0.0001). HR var ikke konstant over tid, med sannsynlighet for å være progresjonsfri i favør av carboplatin/paclitaxel dobbel cytostatikabehandling de første 6 måneder, og i favør av gefitinib i de påfølgende 16 måneder. Dette skyldtes trolig gefitinibs forskjellige virkning i subgruppene definert av EGFR mutasjonsstatus. PFS var signifikant lenger for gefitinib enn carboplatin/paclitaxel i EGFR mutasjonspositive pasienter og signifikant lengre for carboplatin/paclitaxel hos pasienter som ikke hadde en sporbar EGFR mutasjon (definert som mutasjons negativ). Innenfor disse subgruppene var HR tilsynelatende konstant over tid og Kaplan Meier kurvene krysset hverandre ikke. Hos pasienter med ukjent mutasjonsstatus var resultatene av PFS tilsvarende den samlede populasjonen.

Når det gjelder sikkerhet hadde gefitinib en mer tolererbar bivirkningsprofil sammenlignet med carboplatin/ paclitaxel dobbel kjemoterapi, indikert ved færre CTC grad 3,4, eller 5 adverse events (31,6 % vs. 62,5 %), færre dosemodifikasjoner grunnet toksisitet (16,1% vs. 35,2 % carboplatin/ 37,5% paclitaxel) og færre bivirkninger som førte til opphør av behandling (6,9 % vs. 13,6%). Antall pasienter der utfall av adverse event var død var tilsvarende i de to behandlingsarmene. Bivirkninger relatert til gefitinib var utslett/ akne, tørr hud, paronychia, neglproblemer, diare, stomatitt, pruritus og forhøyet levertransaminase. Bivirkninger relatert til carboplatin/paclitaxel var neurotoksisitet, hematologisk toksisitet, alopeci, kvalme, asthenic conditions, myalgi, arthralgi, anoreksi, oppkast og konstipasjon.

Maemondo et al. 2010[8]: Gefitinib- gruppen hadde en signifikant lenger median progresjonsfri overlevelse (10,8 mnd vs. 5,4 mnd i kjemoterapigruppen; hazard ratio, 0,30; 95 %CI, 0,22 til 0,41; P<0,001) og en høyere responsrate (73,7% vs. 30,7%, P<0,001). Median OS var 30,5 mnd i gefitinib gruppen og 23,6 mnd i kjemoterapigruppen (P=0,31). De mest vanlige bivirkningene i gefitinibgruppen var utslett (71,1%) og forhøyet nivå av

aminotransferase (55,3%). I kjemoterapigruppen var nøytropeni (77,0%), anemi (64,6%), nedsatt appetitt (56,6%) og sensorisk neuropati (54,9%).

Den vanligste bivirkningen i gefitinibgruppen var utslett og forhøyede leverenzym verdier. I kjemoterapigruppen var tap av appetitt, nøytropeni, anemi og sensorisk nevropati mest forekommende. Insidensen av alvorlige toksiske effekter (CTC- grad ≥ 3) var signifikant høyere i kjemoterapigruppen enn i gefitinib gruppen (71,7 % vs. 41,2%, $p < 0,001$).

Mitsudomi et al. 2010[9]: Gefitinib-gruppen hadde signifikant lenger progresjonsfri overlevelse sammenlignet med cisplatin/ docetaxel gruppen, med en median progresjonsfri overlevelsestid på 9,2 måneder (95 % CI 8,0-13,9) vs. 6,3 mnd (5,8-7,8; HR 0,489, 95 % CI 0,336-0,710, log rank $p < 0,0001$). Myelosuppresjon, alopeci og utmattelse hadde høyere forekomst i cisplatin/docetaxel gruppen, og oppstod hos mer enn halvparten av pasientene. Hudtoksisitet, nedsatt leverfunksjon og diaré hadde høyest forekomst i gefitinib-gruppen. Adverse events med CTC grad 3 eller mer forekom kun ved leverdysfunksjon.

Jin S. Lee et al (first- signal)[10]: Kun 96 pasienter (31,1%) ble analysert for EGFR mutasjonsstatus, av disse var 42 pasienter (43,8%) mutasjonspositive, hovedsakelig kvinner. Blant mutasjonspositive hadde pasientene i gefitinib-behandling en lengre progresjonsfri overlevelse, median 8,4 mnd vs. 6,7 mnd i kontrollgruppen, HR (95 % CI) = 0,394 (0,222 til 0,700).

Metaanalyse:

I søkers metaanalyse inngikk de fire studiene Mok et.al, Maemondo et. al, Mitsudomi et al og Jin S. Lee et al. I figuren under vises et forest plot der det er beregnet en hazard ratio for PFS for mutasjonspositive pasienter ut ifra de fire studiene.

Random effect modellen gav en HR (CI) lik [redacted] i favør av Iressa. Resultat fra fixed effect modellen viste en HR (CI) = [redacted] i favør av Iressa.

2.3 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Søker har selv utarbeidet en metaanalyse av identifiserte studier. Legemiddelverket mener at utvalget av studier er relevant. Det er sendt inn en oversikt over det første søket som ble gjort. To av studiene (Maemondo et. al og Mitsudomi et. al) er publisert og ettersendt som ytterligere dokumentasjon. Generelt er det utført få studier på denne pasientpopulasjonen og Legemiddelverket mener det er sannsynlig at søker har inkludert de viktigste studiene.

Studiene som inkluderes er relativt like; alle sammenligner Iressa mot dobbel kjemoterapi blant NSCLC pasienter i stadium III til IV. Det er imidlertid ulikheter mellom studiene mht hvilken kjemoterapibehandling som ble gitt. I tillegg er det forskjeller på hvilket nivå pasientpopulasjonene ble valgt ut; Maemondo et. al og Mitsudomi et. al inkluderte kun mutasjonspositive pasienter mens IPASS og First- SIGNAL inkluderte en uselektert populasjon av pasienter med NSCLC (både mutasjonspositive og negative) med subgruppeanalyser. Pasientenes baseline karakteristika er balansert mellom de ulike behandlingsarmene, dette gir en mindre fare for bias i subgruppeanalysene. Alle studiene bortsett fra First- SIGNAL hadde PFS som hovedendepunkt. I First-SIGNAL var PFS et sekundært endepunkt. Resultatene fra studiene er konsistente. Som utfallsmål brukes anerkjente parametre for effekt av anti-cancer behandling som endring i PFS og OS, objektiv tumor responsrate og sikkerhet.

Legemiddelverket vurderer at evidensen av kliniske effektdata som søker presenterer i utstrakt grad er hentet fra studier av høy kvalitet der randomiseringen er tilfredsstillende utført. Studiene er midlertidig hovedsakelig relatert til øst- asiatiske kvinner som ikke røykte og som hadde en histologi med adenocarcinoma. Målingen av primært outcome av progresjonsfri overlevelse i IPASS- studien [7] kan være usikker da dette ble vurdert uten blinding. Det kan også ha oppstått confounding på grunn av cross- over av behandling etter sykdomsprogresjon. På bakgrunn av dette kan endringer i total overlevelse ikke nødvendigvis skyldes behandlingen som pasientene i utgangspunktet var tildelt. I denne studien var median antall behandlingssykluser med dobbel kjemoterapi 6, mens det i følge klinisk ekspertise i Norge er mer vanlig å gi 3-4 behandlingssykluser.

I metaanalysen er det er valgt å anvende metoden ”Fixed effect modell” for å finne HR for progresjon. Søker skriver at ”som følge av at studiene ikke er helt identiske, kan man hevde at man i utgangspunktet bør bruke Random Effect Modell. Derimot har estimatet for varians mellom studier (Tau) dårlig presisjon når det sammenlignes svært få antall studier.” Det vises til Borenstein et al., 2009 der Fixed effect modell kan brukes gitt følgende antakelser:

- Dersom studiene er praktisk talt like.
- Om målet er å estimere effekten for en definert populasjon og ikke for å generalisere til andre populasjoner.

Søker hevder at begge antakelsene for å kunne anvende fixed effect modell holder. Legemiddelverket støtter vurderingen om å bruke denne metoden, men det bør likevel presiseres at det kan være fare for bias også ved denne metoden. Effektdata som brukes i den helseøkonomiske modellen er delvis hentet fra metaanalysen, komparator er basert på IPASS- studien.

2.3.1 Studiepopulasjon i forhold til omsøkt populasjon

Legemiddelverket har stilt seg kritisk til generaliserbarheten av de kliniske resultatene fra de anvendte studiene til den norske befolkningen (kaukasiske), med tanke på de karakteristiske personene hadde i studiene (asiatiske, ikke- røykere) og adenocarcinom histologisk type av NSCLC. Likevel, effektiviteten av gefitinib avhenger av EGFR- TK mutasjonsstatus hos pasienten, og EGFR-TK mutasjonspositive pasienter responderer trolig likt på gefitinib uavhengig av kjønn, etnisitet, røykestatus eller histologisk subtype av tumor.

2.3.2 Intervensjon

Bruk av gefitinib til behandling av pasienter med ikke- småcellet lungekreft med kjent positiv mutasjonsstatus i EGFR domenet. Administrasjonsmåte og dosering brukt i studiene gjenspeiler norsk praksis.

2.3.3 Komparator

Komparator i de kliniske studiene har vært behandling med dobbel kjemoterapi i ulike kombinasjoner: karboplatin i kombinasjon med paclitaxel, cisplatin i kombinasjon med docetaxel og gemcitabin i kombinasjon med cisplatin.

I Norge er behandling med karboplatin i kombinasjon med vinorelbin mest utbredt. Denne kombinasjonen er valgt som komparator i den økonomiske analysen. Legemiddelverket mener at dette valget er relevant til tross for ulike behandlingsregimer i studiene. Bakgrunnen er at effekten av de palliative kjemoterapiregimene anses som likeverdige.

2.3.4 Resultater (endepunkter)

Progresjonsfri overlevelse og overall survival er mål som kan brukes for å vurdere virkningen av gefitinib. I de kliniske studiene er progresjonsfri overlevelse brukt som surrogatendepunkt. Studiene viser en signifikant forskjell i favør av Iressa i forhold til dette endepunktet, men ingen signifikante forskjeller i overall survival.

Med hensyn til sikkerhet ble Iressa tolerert bedre enn dobbel kjemoterapi. Imidlertid var forekomsten av ikke hematologiske bivirkninger med CTC grad ≥ 3 høyere i behandlingen med gefitinib, men hematologisk toksisitet forekom hyppigere blant pasienter behandlet med dobbel kjemoterapi.

På bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen anser Legemiddelverket at gefitinib oppfyller legemiddelforskriftens § 14-13 med krav om en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV GEFITINIB (IRESSA)

Søker har sendt inn en cost-utility-analyse som viser kostnader og QALYs ved å behandle med gefitinib sammenliknet med carboplatin/vinorelbine (CV) for EGFR-mutasjonspositive pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC. I løpet av saksbehandlingen – ut ifra spørsmål og merknader fra Legemiddelverket – sendte søker inn flere justerte analyser.

[REDACTED]. Vi vil i det følgende ha hovedfokus på den sist innsendte analysen dersom ikke annet er nevnt.

3.1 Modell, metode og data

3.1.1 Perspektiv

Perspektivet i analysen er samfunnets, men inkluderer kun direkte kostnader i hovedscenariene. Indirekte kostnader knyttet til endringer i arbeidskraft og produktivitet er kun inkludert i sensitivitetsanalyser.

3.1.2 Pasientpopulasjonen (P)

Pasientpopulasjonen i hovedanalysen er pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC, som er indisert for behandling med Iressa.

Idet det kun er pasienter med positiv EGFR-mutasjonsstatus som har signifikant fordel av gefitinib, må de potensielle pasientene først testes for mutasjonsstatus. Søker presenterte dermed opprinnelig tre scenarier, som reflekterer ulike test-strategier:

Base case: EGFR-testing av alle pasienter i gefitinib-armen i modellen, som følge av at gefitinib er på blå resept. Ikke testing i CV-armen. Testkostnadene, satt lik 2000 kr, regnes med i gefitinib-armen.

Scenario 1: Alle pasienter i første linje testes – uavhengig av behandling i første linje, og uavhengig av om gefitinib er på blå resept. Testkostnadene ekskluderes. En ser kun på kostnadseffektiviteten for mutasjonspositive pasienter.

Scenario 2: Selektiv testing, der kun pasienter med ikke-plateepitel testes.

I løpet av saksbehandlingstiden kom det fram at man i det kommende Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft sannsynligvis vil anbefale at det blir standard – uavhengig om Iressa får forhåndsgodkjent refusjon eller ikke - at alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal testes for mutasjon i EGFR-reseptorgenet. Vi vil derfor anta at testkostnader blir like i de to

armene i modellen, dvs. uavhengig av om det gis gefitinib eller CV i førstelinjebehandlingen. Legemiddelverket vil derfor anse scenario 2 som det mest relevante (men ekskl. testkostnader), og fokusere på dette scenariet videre i rapporten. Populasjonen blir da pasienter med EGFR-mutasjonspositive svulster.

3.1.3 Intervensjonen (I)

Intervensjonen er gefitinib gitt i første linje. Gefitinib gis oralt en 250 mg tablett daglig og administreres av pasienten selv. Behandlingen gis inntil sykdomsprogresjon, eller inntil annen behandling anbefales.

3.1.4 Komparator (C)

Komparator er carboplatin/vinorelbine (CV), en dobbel kjemoterapi i første linje. CV gis med følgende doseringer:

I analysen settes maksimalt antall sykluser (21 dager i en syklus) lik 6 for CV i første linje. Annenlinje medikamentell behandling er ikke modellert i analysen.

CV er valgt som komparator i modellanalysen fordi dette er ansett som standard behandling i første linje for pasientgruppen i Norge (www.oncolex.no).

3.1.5 Utfallsmål (O) (endepunkter)

Primære utfallsmål i analysen er samfunnsøkonomiske kostnader og QALYs. Andre utfallsmål er vunne leveår,

Tidsperspektivet i analysen er seks år, for å dekke pasientenes gjenstående levetid. Både kostnader og helseeffekter diskonteres med 4 % per år i analysen.

Kommentar:

Legemiddelverket vurderer, populasjon, intervensjoner og utfallsmål som relevante i analysene.

Tidsperspektivet i analysene på seks år synes relevant for å fange opp de viktige antatte virkningene over tid. Et såpass langt tidsperspektiv medfører imidlertid at tallene i siste tidsrom av analysen er svært usikre.

3.1.6 Analysemodell

Den økonomiske modellen som er brukt i analysene er Markov-modell, med tre helsetilstander: PFS (progression free survival), progresjon samt død. Alle pasientene starter i PFS. I løpet av hver syklus (21 dager) er det en risiko for at pasientens tilstand forverres – fra

PFS til progresjon, og fra PFS og progresjon til død. Basert på estimert risiko for progresjon og mortalitet flyttes en tenkt kohort med pasienter gjennom modellen. Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og nyttevekter.

Iressa gis så lenge pasientene i Iressa-armen er i PFS, slik at kostnader for gefitinib påløper helt fram til pasienten går fra PFS til progresjon eller død. I modellens komparator-arm gis CV fram til forverret tilstand, men maksimalt seks sykluser.

Modellen kan simuleres både deterministisk og probabilistisk.

Kommentar:

Modellen er relativt enkel, men synes relevant for problemstillingen.

3.1.7 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Effekt

I den opprinnelige modellanalysen var risiko for progresjon og død i modellanalysen basert på IPASS. Risikotallene (dvs. sannsynlighetene for overganger mellom tilstandene i modellen) var hentet fra en overlevelsesanalyse av IPASS-dataene på pasientnivå for mutasjonspositive pasienter. Analysen munner ut i estimerte Weibull-funksjoner for hhv. PFS og total overlevelse for hhv. pasienter som får gefitinib og pasienter som får dobbel kjemoterapi. I IPASS- studien gis dobbel kjemoterapi som CP (karboplatin/ paclitaxel). Det antas i søkers modellanalyse at effekten av CV og CP er sammenliknbare. På www.oncolex.no bekreftes denne antagelsen om at ulike kjemoterapiregimer er effektmessig likeverdige, men kan ha ulike bivirkningsprofiler. *Legemiddelverket støtter denne vurderingen.*

Underveis i saksbehandlingen ble det identifisert i alt 3 studier i tillegg til IPASS, som sammenlikner gefitinib direkte med dobbel kjemoterapi hos EGFR-mutasjonspositive pasienter. Iressa viser i alle studiene å gi en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse hos pasienter med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK sammenlignet med dobbel kjemoterapi, men den totale overlevelsen var ikke signifikant forskjellig mellom de to behandlingene. Søker gjorde en meta-analyse av de fire studiene. Her ble en Hazard Ratio på [REDACTED] for PFS i favør av Iressa estimert ved random effects-varianten av meta-analysen. Fixed effects-varianten gav en HR lik [REDACTED]

Overgangssannsynlighetene for Iressa-armen i den helseøkonomiske modell ble så justert basert på HR fra meta-analysen. En hadde ikke individuelle pasientdata for alle studiene i meta-analysen, og kunne derfor ikke reestimere Weibullfunksjonene fra grunnen av. Derfor beholdt en Weibull-funksjonen for kontrollarmen basert på IPASS-studien (der individuelle pasientdata var oppgitt), og justerte den med HR fra metaanalysen for å få en ”meta-analyse-justert” Weibull-sammenheng for Iressa-armen.

Bivirkninger

Risiko for bivirkninger er inkludert i modellanalysen. Risikoverdiene er hentet fra IPASS-studien.

Livskvalitet

For beregning av kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i scenariene er verdier/vektorer for helserelatert nytte for ulike helsestadier benyttet. Verdiene er i hovedsak hentet fra Nafees et al 2008 [11]. Refusjonssøker gjorde et litteratursøk etter relevante nyttevektorer og endte opp med tre anvendbare studier: Nafees et al 2008, Tabberer et al 2006[12] og Lloyd et al 2005[14]. Nafees nyttevektorer ble dels valgt fordi dette var eneste fullpublikasjon av de tre studiene – de to andre var kun presentert ved abstrakter. Søker mener dessuten at vektene fra Nafees ga lavest nytteendring ved overgang fra PFS til progresjon og således kunne anses som de mest konservative. Tabell 1 viser viktige parametere knyttet til helseeffekt, brukt i søkers hovedanalyse.

Helsetilstand	Verdi. Kommentar
Stabil (PFS)	0,6532 (fra Nafees 2008)
Progresjon	0,4734 (fra Nafees 2008)
Nyttetap ved IV administrasjon	0,0200 (fra Tabberer 2008)
I tillegg er det fratrukk ved ulike bivirkninger	

Kommentar:

Legemiddelverket vurderer parameterverdiene slik:

- *Forlengt progresjonsfri overlevelse. Se Legemiddelverkets vurdering av de kliniske effektdata foran i denne rapporten. Gefitinib ser ut til å gi en signifikant økning i progresjonsfri overlevelse for mutasjonspositive pasienter. Bruk av Weibull-funksjoner for å estimere effekt utover studieperiode virker plausibelt, selv om slike framskrivninger er usikre.*
- *Nyttevektene er usikre, blant annet fordi de ikke er hentet fra effektstudiene med gefitinib. Men, det er gjort et relativt systematisk søk etter relevante nyttevektorer og kilden som antakelig gir de mest konservative anslagene på nyttetap, er valgt.*

3.2 Kostnader

Fordi perspektivet i analysen er samfunnets er kostnadene eks. mva. Det er imidlertid et begrenset samfunns perspektiv i og med at indirekte kostnader knyttet til endringer i produktivitet ikke er inkludert i hovedanalysen.

Legemiddelkostnadene er bl.a. basert på Legemiddelverkets prisdatabase (www.legemiddelverket.no) og informasjon om LIS-priser for sykehuspreparater. Kostnadene i analysen er som følger:

Tabell 2: Legemiddelkostnader. AUP eks mva.

	Carboplatin	vinorelbine	vinorelbine (capsule)	erlotinib	gefitinib
Dose	400 mg/m ²	30 mg/m ²	60 mg/m ²	150 mg	250 mg
frequency	every 3rd week	day 1 and 8	day 1 and 8	every day	every day
average mg per dose	692	52	104		
average ml per dose	69	5			
Sum per cycle (21 days)	377	421	4 724	12 469	13 219

Kilde: Refusjonssøknaden

Det er denne prisen som er brukt i modellanalysene referert i denne rapporten, og som ligger til grunn for Legemiddelverkets refusjonsvurdering.

Tabell 3: Legemiddelkostnader per regime. AUP eks mva. Kroner

	per cycle
Carbo / Vino	797
Carbo / Vino (Capsule)	5 101
Carbo / Vino average	2 949,0
erlotinib	12 469

Kilde: Refusjonssøknaden

Kostnadene til monitorering og administrasjon inkluderer tilberedningskostnader på sykehusapotek, sykepleierkostnader ved infusjon, samt kostnader for konsultasjoner hos fastlege og spesialist.

Tabell 4: Samlede kostnader til administrasjon og monitorering. Kroner

	per cycle
Carboplatin / Vinorelbine (ORAL)	1 984
Carboplatin / Vinorelbine IV	1 738
erlotinib	697
Gefitinib	697

Kilde: Refusjonssøknaden

Progresjonskostnadene er svært viktige for resultatene av analysen. Ifølge modellanalysen er pasientene som får gefitinib kortere tid i progresjonsfasen (dvs. fra progresjon starter til død) enn pasientene som får CV i førstelinje. Dette som følge av at gefitinib ser ut til å utsette progresjon sammenliknet med CV. I hovedanalysen er progresjonskostnaden per syklus per pasient forutsatt å være lik i de to modellarmene. Kostnadene er i modellen basert på en svensk studie fra 1999 av Hjortberg[13]. Søker har ikke identifisert tilsvarende norske studier, ei heller norske data for progresjonskostnader for denne pasientgruppen. Kostnadene er knyttet til helsetilstanden progresjon i modellen, dvs. i perioden fra progresjon inntreffer til pasienten dør. I Hjortberg 1999 studeres kostnadene for 145 kreftpasienter i Sørmland og Østergötland i Sverige de siste tre månedene av deres liv. Dataene er fra 1995-96 og er for kreftpasienter i palliativ fase generelt, og ikke for NSCLC-pasienter spesifikt.

Kostnadene i studien er som følger:

Tabell fra Hjortsberg (1999). Kostnader i SEK (1998)

	Medelvärde	Median	Min	Max
Vård vid sjukhus				
Slutenvårdstillfällen	55 397	39 000	0	225 970
Åtgärder (op. Rtg., prover, etc..)	2 791	952	0	46 666
Läkarbesök	377	0	0	4 645
Vårdgivarens transportkostnad	294	0	0	18 000
patientens transportkostnad	134	88	0	440
Totalt för vård vid sjukhus	58 993	42 363	0	229 975
Vård i hemmet				
Hembesök LAH/SAH*	19 989	9 548	0	123 885
Vårdgivarens transportkostnad	718	168	0	7 098
hembesök dl/dssk (inkl. transp.)	288	0	0	10 416
primärkommunal hemtjänst**	17 600	-	-	-
boendekostnad ordinärt boende	7 956	8 740	0	12 060
boendekostnad särskilt boende	3 564	0	0	61 200
totalt för vård i hemmet	50 115	40 571	5 026	165 779
produktionsbortfall	1 089	0	0	7 176
anhöriginsats	18 146	23 120	0	30 600
Totalt	128 343	121 379	57 123	260 262
Ekklusiv indirekte kostnader	109 108	98 259	57 123	222 486
Per måned	36 369	32 753	19 041	74 162
Per syklus	25 459	22 927	13 329	51 913

Søker har omregnet tallene til norske 1998-kroner og deretter justert de opp til 2009-verdier ved å bruke konsumprisindeksen for helse for 1998-2009

(<http://ww3.dst.dk/pxwebnordic/Dialog/Saveshow.asp>).

Søker ønsket å bruke realvalutakurser, dvs. ta hensyn til forskjeller i svensk og norsk prisnivå, for omregning til norske kroner. Formelen for realvalutakurs er $\varepsilon = EP^*/P$ der E er valutakursen (NOK/SEK), P^* er prisnivået (indeks) i utlandet (Sverige her) og P er prisnivået (indeks) i Norge. For 1998 var $E = 0,95$; $P^* = 116$ og $P = 122$, slik at $\varepsilon = 0,90$ NOK/SEK (www.norges-bank.no og <http://ww3.dst.dk/pxwebnordic/Dialog/Saveshow.asp>).

Etter søkers oppfatning skulle omregningen gjøres ved at kostnadene i svenske kroner (SEK) deles på realvalutakursen. Legemiddelverket var ikke enig i en slik omregning. Benevnningen ville etter omregningen ikke bli NOK. Legemiddelverket mente at en slik omregning snarere

ville passe for problemstillingen ”Hvor mye koster det for en svenske å kjøpe noe i Norge.” Ei heller vil det passe å bruke formelen for realprisindeks rett ut, dvs. gange kostnadene i SEK skulle ganges med realvalutakursen. Det vil svare på spørsmålet ”Hvor mye det koster for en nordmann å kjøpe noe i Sverige.”

Etter Legemiddelverkets oppfatning var problemstillingen i den aktuelle omregningen heller ”Hvor mye vil f. eks en legetime vil koste i Norge uttrykt i norske kroner når vi vet prisen i Sverige i SEK. Altså hvor mye vil det koste for en nordmann å kjøpe noe i Norge (ikke i Sverige). Ut ifra dette mente Legemiddelverket at omregningen skulle skje slik: Først å utjevne kursforskjellen ved å multiplisere med kursen (0,95). Men så må man snu om på uttrykket for prisnivå dvs P/P^* fordi vi er interessert i prisnivået i Norge i forhold til Sverige og ikke omvendt. Dermed må man multiplisere med 1,05. Samlet må man multiplisere med $0,95 \cdot 1,05 = 1$. Denne måten brukte søker etter hvert i sin oppdaterte omregning av kostnadene fra SEK til NOK.

Etter merknader fra Legemiddelverket trakk søker kostnadene til ”ordinært boende” ut av regnestykket. I endelig analyse var derfor progresjonskostnadene per syklus (21 dager) NOK 34234 i 2009.

Kommentar:

Anslag på progresjonskostnader i modellen er svært usikre.

- *Kilden er data er for kreftpasienter i palliativ fase generelt, og ikke for NSCLC-pasienter spesifikt, dvs. pasientgruppen modell-analysen omhandler. Søker skriver imidlertid at flere studier tyder på at progresjonskostnader ikke varierer så mye med krefttype.*
- *Dataene i den svenske undersøkelsen er relativt gamle (fra 1995-96).*
- *I utvalget i undersøkelsen er 411 + 178 pasienter utelatt - av de 1733 pasienter som døde av kreft i utvalgsområdet i studieperioden. De utelatte var dels pasienter som ikke fått behandling på sykehus og dødd et annet sted enn sykehus i studieperioden, og dels pasienter som var utskrivet til og dødd på ”særskilt bosted”. Dette kan ha bidratt til at gjennomsnittskostnaden for palliativ behandling for de som er inkludert i studien er vesentlig høyere enn kostnaden for de som er utelatt – noe som igjen kan før til en for høy gjennomsnittskostnad for hele pasientgruppen. Søker skriver at inklusjonskriteriene i Hjortsberg (1999) neppe er et stort problem, da pasientene representert i modellen sannsynligvis vil behandles av helsevesenet i løpet av tidsperioden med progresjon.*
- *I diskusjonsdelen av den svenske studierapporten sies det at kostnadene er desidert høyest i den aller siste levemåneden. Det vil si at gjennomsnittskostnaden fra studien – kostnaden per måned for de siste tre månedene i pasientenes liv – ligger vesentlig over de faktiske kostnadene i nest siste og tredje siste måned. Ettersom dette gjennomsnittsestimatet – dvs. egentlig et estimat gjort om til kostnad per 21 dager, dvs, per sykluslengde i modellanalysen - synes å være brukt for alle syklusene i progresjon – også de syklusene*



█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

Den samlede ICER (inkrementell kostnadseffektivitetsratio) er drøye NOK 35000 i følge søkeres oppdaterte hovedanalyse.

3.4 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Med utgangspunkt i den opprinnelige base case-analysen utførte søker flere sensitivitetsanalyser, herunder probabilistiske. Enveis sensitivitetsanalysene indikerte at resultatene i modellanalysene var desidert mest sensitive for endringer i progresjonskostnadene.

Med utgangspunkt i hovedanalysen utførte søker derfor ulike scenarioanalyser der anslagene på progresjonskostnader var endret.

Søker skriver at til gitt betalingsvillighet lik $\approx 400\,000$ per QALY, er Iressa kostnadseffektiv om den sanne progresjonskostnaden er $> \approx 25\,000$ per syklus, om en benytter resultatet fra Fixed Effect modellen. Om vi derimot benytter resultatet fra Random Effect modellen, så er Iressa kostnadseffektiv om den sanne progresjonskostnaden er $> \approx 27\,000$ kroner per syklus.

4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE OG ANNEN DOKUMENTASJON

4.1 Oppsummering

Søker har – etter merknader fra Legemiddelverket – i løpet av saksbehandlingstiden levert inn flere versjoner av kostnadseffektivitetsanalysene. De sist innsendte analysene er etter Legemiddelverkets vurdering fortsatt usikre. Men, analysene indikerer en sannsynlighetsovervekt for at Iressa er kostnadseffektivt i behandling av ikke-småcellet lungekreft, gitt foreslått refusjonspris for Iressa, effektdokumentasjon og informasjon om kommende nasjonale behandlingsretningslinjer.

Kostnadene i progresjonsfasen av sykdommen er svært sentrale i analysene. Iressa ser ut til medføre kortere tid i progresjonsfasen enn behandlingsalternativet dobbel kjemoterapi. Dette fortrinnet blir imidlertid mindre viktig jo lavere progresjonskostnadene er. Men, sensitivitetsanalyser viser at selv med vesentlig lavere progresjonskostnader enn antatt i søkers hovedanalyse synes Iressa å være kostnadseffektiv.

Dessuten inkluderer ikke progresjonskostnadene i søkers anslag legemiddelkostnader i annen linje. Eventuell inklusjon av slike legemiddelkostnader i progresjonskostnadene kan bidra til å endre kostnadseffektivitetsresultatene i favør av Iressa, på to måter: Dels vil enhetskostnadene for progresjon økes, og dels kan økningen være større i CV-armen i modellen, i og med at pasientene i denne armen i gjennomsnitt antakelig vil få noe dyrere medikamentell annenlinjebehandling enn pasientene som først har fått gefitinib.

Alternativet med å bruke de norske DRG-kostnadsvektene for å anslå progresjonskostnadene kan undervurdere kostnadene de siste månedene ved NSCLC.

Etter Legemiddelverkets vurdering oppfylles det faglige kriteriet om at kostnadene ved bruk av gefitinib skal stå i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

5 DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert refusjonsverdighet av Iressa som gis til voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK, for å øke progresjonsfri overlevelse. Kliniske effektdata tilsier at den totale overlevelsen ikke er signifikant forlenget med denne behandlingen sammenlignet med dobbel kjemoterapi. Bivirkningsprofilen fremstår imidlertid gunstigere for gefitinib enn dobbel kjemoterapi, med tanke på alvorlige, hematologiske bivirkninger.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til fire faglige kriterier: alvorlighetsgrad av sykdommen, behov for langvarig behandling,

vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning og at kostnader skal stå i et rimelig forhold til behandlingssmessig verdi. Det er disse kriteriene som har vært veiledende i Legemiddelverkets vurdering av søknaden.

5.1 Styrker og svakheter ved søknaden

Nedenfor oppsummerer vi punktvis de viktigste usikre momenter i den *kliniske dokumentasjonen* som brukes i modellen.

- Surrogat endepunkt: progresjonsfri overlevelse er et surrogat endepunkt. Studiene indikerer at det ikke er signifikant forskjell i overlevelse (OS) mellom pasienter som blir behandlet med Iressa og dobbel kjemoterapi.
- Virkningen på endepunktene må framskrives utover tidsperioden dekket i de kliniske studiene.
- Relevans for klinisk praksis i Norge: Evidensen for klinisk effekt er basert på studier der gefitinib gis til asiatiske kvinner som var ikke- røykere og hadde histologisk tumor med adenocarcinom. Pasientpopulasjonene er også selektert på ulikt nivå.
- Det behandles med ulike cytostatikaregimer i de kliniske studiene.

Styrker ved den kliniske dokumentasjonen som styrker søkers konklusjon:

- Studiene viser ”høy evidens” for at gefitinib signifikant øker tiden med progresjonsfri overlevelse hos pasienter som er EGFR-TK mutasjonspositive, sammenlignet med standard, dobbel kjemoterapi behandling.
- Resultatene er konsistente over flere studier

Begrensninger ved helseøkonomiske analyser, samt faktorer som svekker søkers konklusjon

- Kostnadene i progresjonsfasen av sykdommen er svært sentrale i analysene. Anslagene på disse er svært usikre.
- Nyttevektene er usikre, blant annet fordi de ikke er hentet fra effektstudiene med gefitinib.

Styrker ved søknad og de vedlagte helseøkonomiske analyser samt faktorer som styrker søkers konklusjon:

- Økt tid med progresjonsfri overlevelse ved Iressa-behandling kan gi livskvalitetsgevinster og reduksjon i kostnader ved progresjon.
- Analysene synes relativt robuste mht ulike scenario-forutsetninger, dvs. for ulike sammenstillinger av alternative verdier for flere av de viktige modellvariablene, herunder progresjonskostnader.

- I hovedanalysen inkluderer progresjonskostnadene legemiddelkostnader i annen linje. Eventuell inklusjon av slike legemiddelkostnader i progresjonskostnadene kan bidra til å endre kostnadseffektivitetsresultatene i favør av Iressa,

5.2 Totalvurdering

Legemiddelverket har i rapporten konkludert med at de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriftens § 14-13 mht. alvorlighet av sykdommen, langvarighet av behandling, vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning samt at den behandlingmessige verdi synes å stå i et rimelig forhold til kostnadene - synes å være oppfylt.

6 BUDSJETTANALYSER

Folketrygdens legemiddelbudsjett

Søker har beregnet virkninger på folketrygdens legemiddelbudsjett av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Iressa. Flere av forutsetningene i søkers analyse er knyttet til usikre antakelser om klinisk praksis, både nåværende og antatt fremtidig. Legemiddelverket har derfor kontaktet en sentral onkolog på fagfeltet for input til egne budsjettberegninger.

Legemiddelverkets beregninger

Antallet pasienter i 2010

- 2550 pasienter ble diagnostisert med lungekreft i Norge i 2007 (Kreftregisteret 2008).
- Vi antar at antallet vokser med 3,04 % per år. Dette er basert på gjennomsnittlig årlig vekstrate i antall nye tilfeller med lungekreft i Norge i perioden 2000-2007 (Kreftregisteret).
- Da får en et anslag på 2786 nye pasienter med lungekreft i 2010.

- Av disse antas 82,50 % ha NSCLC, dvs. 2299 pasienter.
- Av disse antas at om lag 20 % opereres med kurativ hensikt. Av de opererte antas 1/3 få residiv og kan være aktuelle for tyrosinkinase hemmer (TKI)-behandling. De resterende av de opererte er ikke aktuelle for kjemoterapi eller TKI- behandling. Da står en igjen med 1991 pasienter.

- Av disse antas ca. 25 % å være for dårlige til å motta avansert behandling med systemisk kjemoterapi.
 - Av de resterende 1493 aktuelle, antas 75 % å ha ikke-plateepitel histologi. Det er kun disse som skal testes for mutasjon i EGFR-reseptor-genet. Det vil si at 1120 pasienter i 2010 er i utgangspunktet aktuelle for EFGR-testing av mutasjonsstatus, blant annet med tanke på eventuell behandling med gefitinib.

Antallet pasienter i 2015

- Med en antatt årlig vekst på 3,04 vil det være 1298 NSCLC-pasienter i 2015 som er aktuelle for EFGR-testing av mutasjonsstatus, blant annet med tanke på eventuell behandling med gefitinib.



I beregningene antas det at pasienter med WHO performance status 0-3 er aktuelle for behandling med Iressa. Dette er basert på det som Legemiddelverket oppfatter sannsynligvis blir anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (ventes publisert av Helsedirektoratet i løpet av 2011).

Tabell 7: Anslag på utvikling i antall pasienter fra 2010 til 2015.

Antall pasienter	2010	2011	2012	2013	2014	2015
NSCLC-pasienter aktuelle for førstelinjeterapi med carboplatin/vinorelbin eller Iressa	1 120	1 153	1 188	1 224	1 260	1 298
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Fra hovedanalysen (probabilistisk) vist foran i denne rapporten hentes Iressa-kostnadene per år pasient: [Redacted] kr eks mva. Den gjennomsnittlige pasienten i modellanalysen bruker Iressa under ett år. Inkl. mva blir årskostnaden drøye [Redacted] kr. Ganget med anslaget på antall Iressa-pasienter per år får man anslag på Iressa-salget, gitt forutsetningene i regnestykket over. Se første linje i tabell 7.

Idet noen får Iressa på individuell refusjon i dag, skal dette trekkes fra i regnestykket der vi beregner netto utgiftsøkning som følge av forhåndsgodkjent refusjon. Tall fra Farmastat viser at i de 11 første månedene av 2010 er det solgt 71 pakker med Iressa i Norge. Nåværende pris per pakke er 29949,3 kroner, noe som tilsvarer en omsetning på 2 126 400 kroner. Vi bruker dette som foreløpig anslag på individuell refusjon for 2010.

Dersom Iressa ikke får forhåndsgodkjent refusjon vil de aktuelle pasientene i stedet hovedsakelig få carboplatin/vinorelbin (CV) i førstelinje. Noe av dette dekkes i dag av folketrygden, nemlig vinorelbin i kapsler. Utgiftene til dette må vi trekke fra i vårt regnestykke for å komme fram til netto utgiftsøkning. Vi antar at halvparten av vinorelbin-bruken er i kapsler (og halvparten i IV-form).

Fra hovedanalysen (probabilistisk) vist foran i denne rapporten hentes CV-kostnadene per år pasient: ca. 19530 kr inkl mva. Den gjennomsnittlige pasienten i modellanalysen bruker CV under ett år. Vinorelin kapsler andel av CV-kostnadene anslås som 80 %, dvs. 15640 kr (inkl mva). Dette er basert på LIS-prisene på hhv. carboplatin og vinorelbin IV, samt maksimalprisen på vinorelbin kapsler.

Vi antar at [redacted] av de som får førstelinjebehandling med enten Iressa eller CV, får medikamentell annen linje behandling etter hvert. For pasientene som får Iressa i førstelinje, vil dobbel kjemoterapi (og særlig CV) være aktuell i behandling i annen linje. Men, for pasientene som får CV i første linje og som får annenlinjebehandling, antar vi at halvparten får Tarceva (erlobitib) i annen linje. Idet Tarceva er dyrere enn CV, skal kostnadsdifferansen mellom Tarceva og vinorelbin kapsler (halvparten av CV-pasientene) trekkes fra i vårt regnestykke. Maksimalprisen på Tarceva per måned (eks mva) er 18110 kr, mens maksimalprisen for vinorelbin kapsler er 6861 kr (eks mva) per måned. Kostnadsdifferansen per aktuell pasient blir da 14061 kr inkl mva. Vi ganger denne differansen med 3 da vi antar at annenlinjebehandlingen i gjennomsnitt varer i tre måneder.

Tabell 8: Antatt virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett fram til og med 2015 av at Iressa innvilges forhåndsgodkjent refusjon i 2011

Virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett (kr)	2011	2012	2013	2014	2015
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Iressa på individuell refusjon (tall for 2010, skal ikke framskrives)	2 126 400	2 126 400	2 126 400	2 126 400	2 126 400
Netto virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett	5 057 951	9 384 527	14 811 107	17 499 936	20 334 851

Legemiddelverket har over anslått virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett av at Iressa (gefitinib) innvilges forhåndsgodkjent refusjon (i 2011) til om lag 20 millioner kroner i år 2015. Dette anslaget hviler på en rekke forutsetninger og er usikkert. Beløpet er sterkt avhengig av det usikre anslaget på antall Iressa-pasienter.

Antallet Iressa-pasienter vil antakelig avhenge av bl.a. hva som faktisk blir anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft som forventes publisert i løpet av 2011. Legemiddelverket vurderer imidlertid at

med dagens kunnskap er det en sannsynlighetsovervekt for at merutgiftene for folketrygdens legemiddelbudsjett vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Iressa.

KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at Iressa (gefitinib) for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK oppfyller de faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon. Dette gitt foreliggende dokumentasjon, søkers foreslåtte refusjonspris og foreløpig informasjon om kommende nasjonale behandlingsretningslinjer

Legemiddelverket vurderer imidlertid at med dagens kunnskap er det en sannsynlighetsovervekt for merutgiftene for folketrygdens legemiddelbudsjett vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner i år 5 etter innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Iressa. Legemiddelverket sender derfor saken til Helse- og omsorgsdepartementet for prioritering.

Statens legemiddelverk, 22.12.10

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Morten Aaserud
saksbehandler

Beate Valsø
saksbehandler

REFERANSER

1. Norsk helseinformatikk, 2010.
2. Oncolex, 2010.
3. Norsk lungecancer gruppe
4. SPC carboplatin
5. SPC vinorelbin
6. SPC Iressa
7. Mok, Iressa Pan- Asia Study (IPASS). 2008.
8. Maemondo, Gefitinib or Chemotherapy for Non- Small Cell Lung Cancer with mutated EGFR. The New England Journal of Medicine, 2010: p. 2380-8.
9. Mitsudomi, Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet oncol, 2010. 11 February 2010: p. 121-28.
10. S.Lee, J., First-line Single Agent Iressa versus Gemcitabine and cisplatin Trial in Never- smokers with Adenocarcinoma of the Lung (First-TRIAL).
11. Nafees, Health state utilities for non small cell cancer. Healt.Qual.Life.Outcomes 2008. 6:84.
12. Tabberer, Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC). A community study, 2006.
13. Hjortsberg, Kostnadsjämförelse mellan slutna sjukhusvård och medicinskt omfattande hemsjukvård-Cancer i livets slutskede. 1999.
14. Lloyd, Development and elicitation of health state utilities in metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) in the UK. 2005.
15. SPC carboplatin.