

Refusjonsrapport

Erlotinib (Tarceva) til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

02-07-2012

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)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

- Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):
Tarceva er indisert for førstelinjes behandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR aktiverende mutasjoner.
Tarceva er også indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med stabil sykdom etter 4 syklor med standard platinbasert førstelinje kjemoterapi.
Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.
Når Tarceva forskrives, bør det tas hensyn til faktorer forbundet med forlenget overlevelse
Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)-negative tumorer.
- Kreft i bukspyttkjertel¹:
Tarceva i kombinasjon med gemcitabine er indisert for behandling av pasienter med metastatisk kreft i bukspyttkjertel. Når Tarceva skal forskrives, bør faktorer som forbindes med forlenget overlevelse tas med i vurderingen. Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalavansert sykdom.

Refusjon er søkt med følgende indikasjon: Førstelinjes behandling ved lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft der det er påvist aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) i svulsten

Bakgrunn:

Roche har sendt inn en søknad om forhåndsgodkjent refusjon for erlotinib (Tarceva) som førstelinjebehandling for pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK. Erlotinib (Tarceva) har allerede forhåndsgodkjent refusjon som andrelinjebehandling etter minst et tidligere

¹ Indikasjonen er ikke en del av denne vurderingen, har ikke forhåndsgodkjent refusjon og er heller ikke vurdert med hensyn på kostnadseffektivitet.

mislykket kjemoterapiregime, for pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC.

Lungekreft er den nest vanligste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner i Norge med 1519 og 1129 nye tilfeller hos henholdsvis menn og kvinner i 2009. Om lag 85 % av tilfellene er ikke-småcellet lungekreft. Om lag 12 % av pasientene i en norsk studie hadde EGFR-mutasjon. Pasientgruppen omfattet av søknaden har lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR-mutasjon. For pasientgruppen er det begrensede muligheter for kurativ behandling, og behandlingen anses som palliativ, med mål om progresjonsfri periode og livsforlengende effekt.

Søker har sendt inn effekt- og sikkerhetsdata for Tarceva som førstelinjebehandling med platinbasert kjemoterapi som komparator.

Det er utført en kostnadsminimeringsanalyse hvor komparator som brukes er gefitinib (Iressa)

Det finnes ikke direkte sammenlignende studier mellom erlotinib og gefitinib. Søker har derfor sendt inn en enkel indirekte sammenligning av erlotinib og gefitinib hvor platinbasert kjemoterapi er felles komparator. I tillegg har Legemiddelverket innhentet informasjon fra relevante klinikere og bibliografisk dokumentasjon om sammenligningen av Tarceva og Iressa.

Legemiddelverket mener at den vurderte dokumentasjonen er tilstrekkelig for å godta den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. En totalvurdering viser at kostnadene for Tarceva står i rimelig forhold til behandlingmessig verdi og til kostnader for alternativ behandling. Legemiddelverket innvilger forhåndsgodkjent refusjon for Tarceva som følger (endringer i kursiv),

Refusjonsberettiget bruk: *Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK*
Behandling av pasienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
R84	Ondartet svulst	157	C34	Ondartet svulst i bronkie	157
	bronkie/lunge	158		og lunge	158

Vilkår:

157: Det kan kun utleveres behandling for inntil én måned per reseptekspedisjon.
158: Behandling med erlotinib skal evalueres etter fire til seks uker. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. Hos pasienter som opplever effekt av erlotinib, skal behandlingen jevnlig evalueres.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT (NSCLC)[1, 2].....	7
1.2 BEHANDLING[5]	9
1.2.1 Behandling med erlotinib (Tarceva)[8].....	10
1.2.2 Behandling med komparator (gefitinib/Iressa)[9].....	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ERLOTINIB (TARCEVA)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER[8, 10].....	11
2.2 UJUSTERT, INDIREKTE SAMMENLIGNING AV ERLOTINIB OG GEFITINIB	13
2.2.1 Studiedesign.....	13
2.2.2 Pasientkarakteristika	14
2.2.3 Effekt.....	15
2.2.4 Bivirkninger.....	16
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV KLINISK DOKUMENTASJON	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ERLOTINIB (TARCEVA)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	17
3.1.1 Analyseperspektiv	17
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	17
3.1.3 Intervensjon	18
3.1.4 Komparator	18
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	18
3.1.6 Kostnader (input data).....	18
3.2 RESULTATER	19
3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs	19
3.2.2 Kostnader	19
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	19
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	19
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	19
3.4.2 Modellstruktur	20
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	20
3.4.4 Kostnadsdata	20
3.4.5 Resultater av analysen.....	20
3.5 OPPSUMMERING	20
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	21
4.2 REFUSJONSTEKST	21
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	21
6 KONKLUSJON	23
REFERANSER	24

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Roche Norge AS

Preparat: Tarceva

Virkestoff: Erlotinib

Medisinsk godkjent indikasjon:

- Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):
Tarceva er indisert for førstelinjes behandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk -ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR aktiverende mutasjoner.
Tarceva er også indisert som monoterapi for vedlikeholdsbehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med stabil sykdom etter 4 sykler med standard platinbasert førstelinje kjemoterapi.
Tarceva er også indisert for behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter minst et tidligere mislykket kjemoterapiregime.
Når Tarceva forskrives, bør det tas hensyn til faktorer forbundet med forlenget overlevelse
Det er ikke dokumentert overlevelsesgevinster eller andre klinisk relevante effekter av behandlingen hos pasienter med epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)-negative tumorer målt ved immunhistokjemi (IHC).
- Kreft i bukspyttkjertel¹:
Tarceva i kombinasjon med gemcitabine er indisert for behandling av pasienter med metastatisk kreft i bukspyttkjertel.
Når Tarceva skal forskrives, bør faktorer som forbindes med forlenget overlevelse tas med i vurderingen.
Det er ikke vist økt overlevelse for pasienter med lokalavansert sykdom.

Refusjon er søkt med følgende indikasjon: Førstelinjes behandling ved lokalavansert eller metastatisk sykdom der det er påvist aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) i svulsten.

ATC-nr: L01XE03

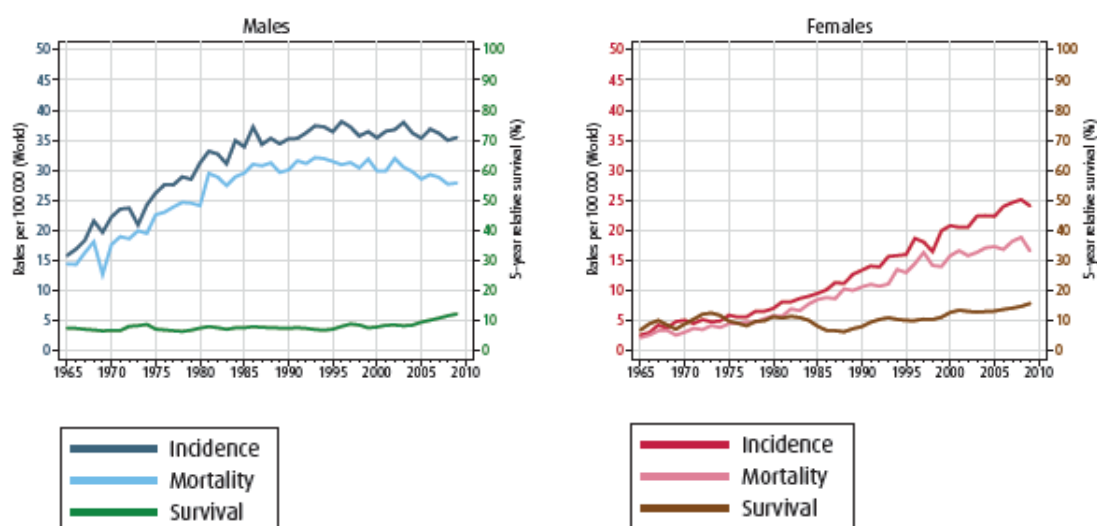
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-10-2011
Saksbehandling startet: 07-11-2011
Vedtak fattet: 02-07-2012
Saksbehandlingstid: 238 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Ikke-småcellet Lungekreft (NSCLC)[1, 2]

I Norden er lungekreft den vanligste kreftformen. I Norge er det den nest hyppigste kreftformen hos menn og den tredje hyppigste hos kvinner med 1519 og 1129 nye tilfeller hos henholdsvis menn og kvinner i 2009. Forekomsten av lungekreft øker blant begge kjønn, men mest hos kvinner med årlig økning på cirka 5 %.

Figur 1: Insidens, mortalitet og fem års relativ overlevelse av lungekreft i Norge 1965-2009[3]



Det skilles hovedsakelig mellom:

- ikke-småcellet lungekarsinom (85 %)
- småcellet lungekarsinom (15 %)

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

Plateepitelcarcinom: Den mest vanlige form for lungekreft, den 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: 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: 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

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-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. Testing for mutasjon i EGFR-genet hos 1058 norske pasienter med lungekreft for perioden mai 2010 til 2011 viste at slik mutasjon forekom hos omlag 12 % [4]. Tre ganger flere kvinner enn menn hadde mutasjonen. Det kommende Nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft utarbeidet av Helsedirektoratet (utkast 29.04.12) anbefaler at EGFR mutasjonstesting gjennomføres rutinemessig for alle pasienter med NSCLC[5]. Refusjonssøknaden er i samsvar med indikasjon begrenset til pasienter med NSCLC med aktiverende mutasjoner i EGFR.

Stadier[1]

Både prognose og behandlingsvalg avhenger av hvor utbredt sykdommen er når den diagnostiseres.

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 fjerne metastaser.

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

Prognose[1]

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 som en alvorlig sykdom, og oppfyller etter Legemiddelverkets vurdering Legemiddelforskriftens § 14-13 faglige kriterier mht. alvorlighet.

1.2 Behandling[5]

Ved lungekreft vil behandling med kirurgi, strålebehandling eller kjemoterapi, enten alene eller i ulike kombinasjoner, være aktuelt. Valg av behandlingsform avgjøres av sykdomsutbredelse (stadium), vevstype (småcellet eller ikke-småcellet) og pasientens allmenntilstand eller annen samtidig sykdom.

Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig (stadium IV eller i tidligere stadier negative prognostiske faktorer). Fem-års overlevelse er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på omkring 30 %. Med moderne behandling er målsetningen likevel ikke kun av palliativ karakter, men også livsforlengende. Begrepene slås sammen, og ”palliativ behandling” dekker begge forhold.

Ved metastatisk sykdom (stadium III med dårlige prognostiske faktorer og stadium IV) vil pasienten gjerne tilbys palliativ behandling, inntil nylig i form av stråleterapi eller kjemoterapi.

Platinumbasert kjemoterapi har hittil blitt brukt som førstevalg ved utbredt sykdom. En rekke platindublett kurer vil være aktuelle, og er effektmessig likeverdige.

Bivirkningsprofil er som regel det eneste som skiller. De nasjonale retningslinjene anbefaler karboplatin/vinorelbin (3-4 kurer) som standard på grunn av lav toksisitet og gunstig pris[5]. Bivirkninger som ofte er assosiert med karboplatin er blant annet

myelosuppresjon (dosebegrensende toksisk reaksjon), leukopeni, trombocytopeni, anemi, kvalme og oppkast [6]. Bivirkninger ved vinorelbin er blant annet nøyotropeni, anemi, allergiske reaksjoner, bortfall av dype senereflekser, forstoppelse, kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og øsofagitt [7]

Med økende kjennskap til funksjon av EGFR og aktiverende mutasjoner og effektdokumentasjon av tyrosinkinasehemmere (TKI) har også målstyrt behandling med intracellulære TKI-hemmere blitt et anbefalt terapeutisk alternativ.

Det er ikke internasjonal konsensus om behandling med TKI-hemmere bør gis i første eller andre linje hos pasienter med aktiverende mutasjoner i EGFR. Toksisitetsdata tilsier at primær TKI er å foretrekke. Sannsynligheten for at kjemoterapi tolereres i residivsituasjoner etter primær TKI behandling er mindre enn i omvendt rekkefølge. Norsk lungecancergruppe anbefaler nå testing av EGFR mutasjon som rutine hos alle pasienter med NSCLC[5]. Dersom det påvises slik mutasjon bør primær TKI-behandling (erlotinib/gefitinib) gis i første linje inntil progresjon[1]. I situasjoner der behandling er påkrevet, og det tar tid med avklart mutasjonsstatus, bør primær kjemoterapi (karboplatin/vinorelbin) velges. Bivirkninger av TKI domineres av kutane bivirkninger i ansikt og overkropp, noen utvikler også diaré. Bivirkningene kan behandles, men hos noen er bivirkningene alvorlige og tilsier enten seponering eller dosereduksjon. Det er en viss sammenheng mellom utvikling av kutant utslett og bedre effekt. Det er ikke grunnlag for å anbefale den ene TKI'en foran den andre[5].

Ved progresjon på førstelinje behandling kan monoterapi docetaxel, eventuelt pemetrexed, forsøkes. EGFR-muterte pasienter som ikke har fått TKI i første linje, bør tilbys dette i andre linje. [5].

Ved ikke-småcellet lungekreft er det behov for behandling over en langvarig periode. Legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht varighet anses som oppfylt.

1.2.1 Behandling med erlotinib (Tarceva)[8]

Erlotinib er en epidermal vekstfaktor/ human epidermal vekstfaktorreseptor type I tyrosinkinasehemmer. Erlotinib er en potent hemmer av den intracellulære fosforyleringen av EGFR. EGFR er uttrykt på celleoverflaten hos normale celler og kreftceller. EGFR mutasjoner kan føre til konstitutiv aktivering av anti-apoptopiske- og celledelingssignalveier. I prekliniske modeller resulterer inhibering av EGFR til stopp i celledelingen og/eller celledød. Erlotinib blokkerer EGFR-medierte signaler i de EGFRE-muterte cellene og videre stopp av celledelingen. Celledød induseres gjennom den interne apoptopiske signalveier. Behandlingen gis som monoterapi (uten samtidig bruk av annen tumorrettet behandling).

Behandling i førstelinje er indisert til voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK. Testing av EGFR-TK mutasjonsstatus anbefales nå rutinemessig til alle pasienter med NSCLC[4, 5].

Erlotinib administreres oralt og anbefalt daglig dose er 150 mg som tas minst en time før eller to timer etter inntak av mat. Når dosejustering er nødvendig, skal dosen reduseres i trinn på 50 mg. Tarceva finnes i styrkene 25 mg, 50 mg og 150 mg.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré og hudreaksjoner (utslett, akne, tørr hud og pruritus). De fleste tilfellene medførte ikke behov for intervensjon, men også mer alvorlig tilfeller ses og kan medføre behov for dosejustering eller seponering. Infeksjon, anoreksi, dyspné/hoste, tretthet og unormale leverfunksjonsverdier er også assosiert med erlotinib[8].

1.2.2 Behandling med komparator (gefitinib/Iressa)[9]

Gefitinib er i likhet med erlotinib en tyrosinkinase-hemmer som hemmer EGFR og virker via de samme mekanismene. Gefitinib er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.

Gefitinib gis oralt og anbefalt dosering er én 250 mg tablett daglig. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved gefitinib er diaré og hudreaksjoner (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. Dosejustering ved alvorlige tilfeller av diaré eller hudbivirkninger kan gjøres ved å gi et kort (opptil 14 dager) avbrudd i behandlingen, etterfulgt av gjeninnsettelse av dosen på 250 mg. For pasienter som ikke tåler behandling etter avbrudd i terapi, skal behandling med gefitinib seponeres og alternativ behandling bør vurderes.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ERLOTINIB (TARCEVA)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier[8, 10]

For dokumentasjon av effekt og sikkerhet viser søker til de kliniske studiene som ligger til grunn for utvidelse av markedsføringstillatelsen til også å omfatte førstelinjebehandling. Dette er to randomiserte fase III studier, en utført i Europa (EURTAC) og en i Asia (OPTIMAL).

EURTAC-studien[11], var en fase III, randomisert åpen studie utført blant kaukasiske pasienter ≥ 18 år med metastatisk eller lokalavansert NSCLC (stadium IIIB og IV). Pasientene hadde ikke tidligere fått kjemoterapi eller noen annen systemisk tumorette behandling for sin avanserte sykdom. Alle hadde mutasjoner i tyrosinkinase området av EGFR (exon 19 delesjon eller exon 21 mutasjon). Pasientene var randomisert 1:1 til å få Tarceva 150 mg eller platinumbasert kombinasjonskjemoterapi (se Tabell 2). Pasientene ble stratifisert etter performance status (0, 1 eller 2) og EGFR mutasjon. Erlotinib-

behandling fortsatte til sykdomsprogresjon, uakseptable bivirkninger eller død oppstod. Platinumbasert dublett kjemoterapi ble gitt i opptil 4 sykler.

Det primære endepunktet var utprøvervurdert PFS. I en forhåndsbestemt interimanalyse var median PFS (n=153) 9,4 måneder i erlotinibgruppen og 5,2 måneder i dublett kjemoterapigruppen. (HR= 0,42, 95 % KI, 0,27 til 0,64; $p < 0.0001$ for Tarceva gruppen (n=77) relativt til kjemoterapigruppen (n=76)). Dette gir en en 58 % reduksjon i risikoen for å få sykdomsprogresjon eller død.

Ved dette tidspunktet var median varighet av follow-up 14,3 måneder i erlotinibgruppen og 10,7 måneder i dublett kjemoterapigruppen.

PFS resultatene ble bekreftet ved en uavhengig vurdering av bildene, median PFS var 10,4 måneder i Tarceva gruppen sammenlignet med 5,4 måneder i kjemoterapigruppen (HR=0,47, 95 % KI, 0,27 til 0,78; $p=0,003$). Antall pasienter inkludert i utprøvervurderingen av PFS var 129, antall pasienter vurdert uavhengig med bilder var 107. Den totale samsvarsraten mellom utprøver og uavhengig bildevurdering av PFS var 70 %.

I en oppdatert analyse (n=173) ble det observert 9,7 måneder median PFS i erlotinibgruppen og 5,2 måneder median PFS i dublett kjemoterapigruppen. (HR=0,37, 95 % KI, 0,27 til 0,54; $p < 0.0001$)

I den forhåndsbestemte interimanalysen var median totaloverlevelse 22,9 måneder i erlotinibgruppen og 18,8 måneder i dublett kjemoterapigruppen (HR=0,80, 95 % KI 0,47 til 1,37, $p=0,42$). Dataene er ansett som umodne, kun 35% av pasientene var døde på tidspunktet for analysen.

I den oppdaterte analysen var dataene for totaloverlevelse fremdeles umodne (40% av pasientene var døde). HR for totaloverlevelse var ikke lenger < 1 (1,04, 95 % KI, 0,65 til 1,68, $p=0,87$). 77 % av pasientene i kjemoterapigruppen hadde mottatt ytterligere behandling, spesielt erlotinib, etter sykdomsprogresjon, og dette er en mulig forklaring på at man ikke finner forskjeller i totaloverlevelse.

Best total responsrate (ORR) (komplett eller delvis respons) var signifikant høyere i erlotinibgruppen enn i dublett kjemoterapigruppen; hhv. 54 % og 10 % i interimanalysen og 58 % og 15 % i den oppdaterte analysen.

Resultatene støttes av OPTIMALSTUDIEN[12], en fase III åpen studie som sammenlignet førstelinje erlotinib monoterapi med gemcitabin/karboplatin (G/K) i kinesiske pasienter med avansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR-mutasjoner. Pasientene ble stratifisert etter mutasjonstype, histologi-subtype (adenocarcinom eller ikke-adenocarcinom) og røyke-status (tidligere/nåværende eller aldri røyker). Utprøvervurdert PFS (primært endepunkt) var 13,1 måned i erlotinibgruppen mot 4,6 måned i G/K-gruppen. (HR=0,16, 95 % KI 0,10 til 0,26, $p < 0,0001$). Resultatet er konsistent for de kliniske subgruppene. Den viktigste faktoren for økt PFS var EGFR mutasjonstype, for

pasienter med exon-19 mutasjon (n=72) var HR 0,13 (95 % KI 0,07 til 0,25) og for pasienter med exon 21-mutasjon (n=72) var HR 0,26 (95 % KI 0,14 til 0,49)

De hyppigst rapporterte bivirkningene i erlotinibgruppene i de to studiene var kjent fra før; utslett og diaré. I EURTAC-studien rapporterte 80 % av pasientene hudreaksjoner, og 57 % av pasientene rapporterte diaré.

2.2 Ujustert, indirekte sammenligning av erlotinib og gefitinib

Søker har valgt gefitinib (Iressa) som komparator i refusjonssøknadens kostnadsminimeringsanalyse. Erlotinib og gefitinib er begge tyrosinkinasehemmere godkjent til førstelinjebehandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende mutasjoner i EGFR-tyrosinkinase. Det foreligger ingen studier som direkte sammenligner erlotinib og gefitinib. Søker har derfor levert en forenklet indirekte sammenligning for å dokumentere at effekt/bivirkningsforhold for erlotinib (Tarceva) er minst like godt som for gefitinib (Iressa). Både erlotinib og gefitinib er sammenlignet med standard, platinbasert kjemoterapi i randomiserte fase III studier, og søker har utført en sammenligning av resultater fra fase III-studiene med erlotinib 150 mg og gefitinib 250 mg.

2.2.1 Studiedesign

De fem inkluderte studiene sammenlignet TKI gitt som monoterapi inntil progresjon eller manglende toleranse i den ene armen med et platinbasert regime gitt i 4-6 sykler i komparatorarmen. Det var, slik

Tabell 1 og Tabell 2 viser, forskjeller i hvilke platindubletter som ble brukt i komparatorarmen. Det er ingen konsistent, dokumentert forskjell i effekt mellom de ulike platindublettene, og søker anser det som lite sannsynlig at valg av platindublett har hatt noe vesentlig betydning for utfallet i de ulike studiene.

Tabell 1 Oversikt over gefitinibstudier inkludert i forenklet indirekte sammenligning

	IPASS[13]	NEJGSG[14]	WJTOG[15]
Design	Fase III RCT	Fase III RCT	Fase III RCT
Intervensjon	Gefitinib 250 mg (N=132*)	Gefitinib 250 mg (N=114)	Gefitinib 250 mg (N=86)
Komparator	CB + PAX AUC 5-6; 200 mg/m ² . Median 6 sykler (N=129*)	CB + PAX AUC 6; 200 mg/m ² . Median 4 sykler (N=114)	CP+DOX; 80 mg/m ² , 60 mg/m ² Median 4 sykler (N=86)
Primært endepunkt	PFS	PFS	PFS
Sekundære endepunkt	OS; tumor respons; tolerabilitet; QoL	OS; tumor respons; tolerabilitet	OS; tumor respons; tolerabilitet

Kilde. Refusjonssøknaden. *Oppgitt tall er for undergruppen som fikk påvist EGFR-mutasjon. Totalt ble 609 pasienter randomisert til gefitinib og 608 til CB+PAX. IPASS= Iressa Pan-Asia study; NEJGSG=North East Japan Gefitinib Study

Group; WJTOG=West Japan Thoracic Oncology Group. RCT=Randomisert kontrollert studie; AUC=Areal under kurven (doseintegral); PFS= Progresjonsfri overlevelse; OS=Totaloverlevelse; QoL=(Helserelatert) livskvalitet
 CB=karboplatin; PAX=paklitaksel; CP=Cisplatin; DOX=docetaksel

Tabell 2: Oversikt over erlotinibstudier inkludert i forenklet indirekte sammenligning

	OPTIMAL	EURTAC
Design	Fase III RCT	Fase III RCT
Intervensjon	Erlotinib 150 mg (N=82)	Erlotinib 150 mg (N=86*)
Komparator	CB + GEM AUC 5; 1000 mg/m ² . Median 4 sykler (N=72)	CP+DOX, CP+GEM, CB+DOX, CB+GEM CP: 75 mg/m ² ; DOX: 75 mg/m ² ; GEM 1250 mg/m ² ** CB AUC 6**. Median 4 sykler (N=87*)
Primært endepunkt	PFS	PFS
Sekundære endepunkt	OS; tumor respons; tolerabilitet; QoL	OS; tumor respons; tolerabilitet; QoL

Kilde. Refusjonssøknaden. *Oppdatert analyse data cut-off 26.01.2011; **Ved kombinasjonen av CB+GEM var doseringen av CB AUC5 og GEM 1000 mg/m²

RCT=Randomisert kontrollert studie; AUC=Areal under kurven (doseintegral); PFS= Progresjonsfri overlevelse; OS=Totaloverlevelse; QoL=(Helserelatert) livskvalitet
 CB=karboplatin; GEM=gemcitabin; CP=Cisplatin; DOX=docetaksel

2.2.2 Pasientkarakteristika

De viktigste pasientkarakteristika i de inkluderte studiene i sammenligningen er beskrevet i Tabell 3. EURTAC-studien er den eneste som er utført hos europeiske pasienter.

Forekomsten av aktiverende mutasjon er hyppigest hos asiater. I EURTAC studien ble det funnet en høyere relativ andel aktiverende mutasjoner i exon 19 versus exon 21 enn i studiene som rekrutterte asiatiske pasienter. Det er foreløpig uavklart om disse forskjellene kan indikere forskjeller mellom «europeisk» og «asiatisk» EGFR-mutert sykdom som kan ha betydning for responsen på TKI-behandling.

Tabell 3: Pasientkarakteristika i inkluderte studier

Legemiddel	erlotinib (Tarceva)		Gefitinib (Iressa)		
Studie	OPTIMAL	EURTAC	IPASS ¹	NEJGSG	WJTOG
N (EGFR TKI arm)	82	86*	132	114	86
Median alder (år)	57 (31-74)	65 (24-82)	57 (34-82)	64 (43-75)	64 (34-74)
Kvinner (%)	58	67	82	63	69
Rase (%)					
Kinesisk	100		31		
Japansk			51	100	100
Annen øst-asiatisk			18		
Kaukasisk		100	0		
Almenntilstand (ECOG) ⁹					
PS 0 eller 1	92 %	86 %	90 %	99 %	100 %
PS ≥ 2	8 %	14 %	10 %	1 %	
Histologi					
Adenokarsinom	88 %	95 %	92 %	90 %	97 %
Annen	12 % ²	5 %	8 %	10 % ³	3 % ⁴
Mutasjonsstatus					
Exon 19	52	66	50	51	58
Exon 21 L858R	48	34	49	43	42
Annen mut. status			1	6	
Røkerstatus					
Tidligere/nåværende røyker	28 %	34 %	6 %	34 %	29 %
Sykdomsstadium					
Stadium IIIb	13 %	8 %	14 % ⁵	13 % ⁷	20 % ⁸
Stadium IV	87 %	92 %	86 % ⁶	77 % ⁷	80 % ⁸

Hentet fra refusjonssøknaden. *Oppdatert analyse data cut-off 26.01.2011; ¹IPASS EGFR m+ subgruppe; ²Non adenokarsinom; ³inkl adenokvamøst karsinom, plateepitelkarsinom og andre; ⁴NSCLC uten nærmere angivelse; ⁵definert som lokalavansert sykdom; ⁶definert som metastatisk sykdom; ⁷10 % av pasientene hadde postoperativt residiv; ⁸Stadium IIIb/IV NSCLC subpopulasjon; ⁹PS=almenntilstand i henhold til skala 1-4 fra Eastern Cooperative Oncology group.

2.2.3 Effekt

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var det primære endepunktet i alle studiene. Resultatene fra de sammenlignede studiene viser ifølge søker at effekten av erlotinib er minst like god som effekten av gefitinib ved førstelinjebehandling. OPTIMAL-studien skiller seg fra de andre studiene med en høyere PFS i Tarceva-armen (13,1 måned (95 % KI 10,6-15,3)). I de øvrige studiene er median PFS i TKI-armen nokså lik, fra 9,2 til 10,8 måneder. Median PFS i kjemoterapiarmen varierer lite og ligger mellom 4,6 og 6,3 måneder. De totale responsratene (komplett + partiell respons) i kjemoterapiarmen varierer fra 15 % i EURTAC til 47 % i IPASS. I TKI-armen hadde OPTIMAL-studien den høyeste totale responsraten, 83 %. I de andre studiene varierer total responsrate fra 58 % (EURTAC) til

74 % (NEJGSG). Responsen var overveiende partielle i alle studier. Ingen av studiene kunne vise signifikant effekt på totaloverlevelse, dels fordi dataene har vært umodne men også fordi en betydelig andel pasienter i kjemoterapiarmen fikk TKI ved progresjon.

Tabell 4 Progresjonsfri overlevelse og responsrater i forenklet indirekte sammenligning

Legemiddel	erlotinib (Tarceva)				gefitinib (Iressa)					
	OPTIMAL		EURTAC		IPASS ¹		NEJGSG		WJTOG	
Studiearm	T	KT	T	KT	I	KT	I	KT	I	KT
Median PFS (mnd)	13,1	4,6	9,7	5,2	9,5	6,3	10,8	5,4	9,2	6,3
PFS 95 % KI	10,6- 15,3	4,2- 5,4	8,4- 12,6	4,5- 6,0	NR	NR	NR	NR	8,0- 13,9	5,8- 7,8
HR	0,16		0,37		0,48		0,30		0,49	
HR 95 % KI	0,10-0,26 (P<0,0001)		0,25-0,54 (P<0,0001)		0,36-0,64 (P<0,001)		0,22-0,41 (P<0,001)		0,34-0,71 (P<0,0001)	
ORR (%) (CR+PR)	83	36	58	15	71	47	74	31	62	32

Hentet fra refusjonssøknaden. ¹IPASS EGFR m+ subgruppe, fra SPC; T=Tarceva, I=Iressa, KT=Kjemoterapi, PFS=progresjonsfri overlevelse; ORR=Total responsrate (komplett remisjon+partiell remisjon)

2.2.4 Bivirkninger

Både erlotinib og gefitinib er godt tolererte sammenlignet med kjemoterapi. De rapporterte bivirkningene viser et nokså likt bivirkningsbilde for erlotinib og gefitinib. Informasjonen fra studiene og preparatomtalen gir ifølge søker, ikke grunnlag for å anta at erlotinib har større bivirkningsproblem enn gefitinib.

2.3 Legemiddelverkets vurdering av klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener innsendt effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for erlotinib (Tarceva) i førstelinjebehandling er relevant for søknaden. Fase III-studiene som ligger til grunn for utvidelsen av markedsføringstillatelsen til førstelinjebehandling dokumenterer effekten i forhold til kjemoterapi.

Når det gjelder effekten av erlotinib versus gefitinib i førstelinjebehandling har søker levert en forenklet, ujustert, indirekte sammenligning basert på fase III studier hvor felles komparator var kjemoterapiregime. En forutsetning for at en indirekte sammenligning skal være valid er at de inkluderte studiene er tilstrekkelig like med hensyn på populasjon, intervensjon (f. eks behandlingsvarighet og dosering) og effektmål.

Dersom resultatene i de ulike studiene var justert mot en felles komparator, kunne dette fjernet noe av usikkerheten med ulikheter (for eksempel sykdomsbilde, intervensjon, ko-intervensjon og varighet) i studiedesign. Når søker har sammenlignet resultatene fra de ulike studiene direkte, uten justeringsmuligheten som en felles komparator gir, vil resultatene kunne være påvirket av kjente og ukjente ulikheter. Konklusjonen fra

sammenligningen blir derfor mer usikker. Når det gjelder kjemoterapiregimene som er felles komparator i studiene, er det er ingen konsensus om hvilken platindublett som er best ved førstelinjes kjemoterapi[5] og Legemiddelverket godtar på bakgrunn av litteratur og informasjon fra klinisk miljø² at de ulike kjemoterapiregimene i fase III studiene effektmessig kan sidestilles i denne sammenhengen.

Resultatene for primært utfallsmål i kjemoterapiarmen i de ulike studiene ser ut til å ligge på om lag samme nivå (Tabell 4). Legemiddelverket aksepterer derfor at studiene ser ut til å være like nok til å tillate en ujustert sammenligning av effektdataene for TKI-armene i studiene som grunnlag for kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket mener den ujusterte, indirekte sammenligningen tyder på at resultatene for progresjonsfri overlevelse er sammenlignbare for erlotinib og gefitinib i denne sammenhengen.

Effekt av erlotinib og gefitinib som førstelinjebehandling ved NSCLC er betinget av påviste aktiverende mutasjoner i EGFR-TK. Legemiddelverkets syn om at effekter og bivirkninger ved erlotinib og gefitinib i førstelinjebehandling er sammenlignbare støttes av uttalelser fra kliniker¹ og resultater fra et web-basert register med resultater fra ulike kliniske studier av erlotinib og gefitinib i førstelinjebehandling ved NSCLC[16]

Ved vurdering av effekt og bivirkninger fremstår erlotinib som sammenlignbar med gefitinib selv om det er nokså stor usikkerhet ved en slik ujustert indirekte sammenligning. Til tross for usikkerheten i effektsammenligningen mener Legemiddelverket etter en samlet vurdering at dokumentasjonen er god nok til å akseptere søkers valg av kostnadsminimeringsanalyse og resultatene fra denne.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ERLOTINIB (TARCEVA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse der erlotinib (Tarceva) er sammenliknet med gefitinib (Iressa). Søker begrunner dette med at en indirekte sammenligning av legemidlene viser at effekt og bivirkninger er sammenlignbare.

3.1.1 Analyseperspektiv

Søkers kostnadsminimeringsanalyse omhandler kun legemiddelkostnader.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientgruppen er pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK

² E-post fra Odd Terje Brustugun, Fagansvarlig overlege, dr med, Lungekreftenheten, Avdeling for kreftbehandling Oslo universitetssykehus og Leder Norsk Lungekreftgruppe

3.1.3 Intervensjon

Erlotinib (Tarceva) 150mg én gang daglig

3.1.4 Komparator

Gefitinib (Iressa) 250mg én gang daglig. Valg av komparator begrunnes med at gefitinib ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC med aktiverende EGFR mutasjoner. Legemiddelverket vurderte at gefitinib var kostnadseffektivt sammenliknet med standard kjemoterapi ved indikasjonen[17]. Erlotinib (Tarceva) er, som gefitinib (Iressa), en tyrosinkinasehemmer (TKI) og vil mest sannsynlig konkurrere med/ erstatte gefitinib (Iressa) hos pasienter med aktiverende EGFR mutasjon. På gruppenivå vil TKI i noe grad konkurrere med kjemoterapi, men innad i TKI-gruppen vil valget stå mellom erlotinib og gefitinib.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Som forutsetning for valg av kostnadsminimeringsanalyse refererer søker til en indirekte sammenligning av erlotinib og gefitinib. Sammenligningen angir progresjonsfri overlevelse som primært endepunkt (se Tabell 4). I tillegg ble responsrater ved de ulike behandlingsregimene i studiene angitt. Sammenligningen konkluderer med at effekten av erlotinib er minst like god som gefitinib på indikasjonen hvor gefitinib allerede er funnet å være kostnadseffektiv behandling.

3.1.6 Kostnader (input data)

I kostnadsminimeringsanalysen inkluderes kun direkte legemiddelkostnader for behandlingalternativene. Kostnadene er oppgitt som utsalgspris i apotek (inkl mva) i en enkel prissammenligning av erlotinib 150mg og gefitinib 250mg. Legemiddelverket har i tillegg tatt med prisene på de to andre styrkene for erlotinib og oppdatert prisene i henhold til Legemiddelverkets prisdatabase.

Tabell 5: Sammenligning AUP priser for erlotinib og gefitinib

Legemiddel	Dosering	AUP (NOK) per dag	AUP (NOK) per 30 dager
Gefitinib (Iressa)	1 x 250 mg	738,95	22 168,60
Erlotinib (Tarceva)	1 x 150 mg	688,06	20 641,90
Erlotinib (Tarceva)	1 x 100 mg	560,20	16 805,00
Erlotinib (Tarceva)	1 x 50 mg (2x25)	321,79	9 653,60

Anbefalt daglig dose Tarceva ved ikke-småcellet lungekreft er 150 mg daglig. Søker refererer til EURTAC-studien, hvor gjennomsnittlig doseintensitet var 140 mg daglig. 76 % av pasientene fikk 150 mg gjennom hele behandlingen. De resterende 24 % fikk dosen redusert til 100 mg. Om lag én av seks fikk redusert dosen ytterligere til 50mg. Søker har beregnet at dette innebærer at om lag 84 % av døgndosene ble gitt som 150 mg, 14 % som 100 mg og 2 % som 50 mg.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Ikke relevant, den indirekte sammenligningen indikerer at legemidlene har sammenlignbar effekt og bivirkningsprofil.

3.2.2 Kostnader

De direkte legemiddelkostnadene ved behandling med erlotinib 150 mg daglig (Tarceva) er om lag 7 % lavere enn for gefitinib 250 mg daglig (Iressa).

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Søker konkluderer med at idet erlotinib (Tarceva) har minst like god behandlingseffekt, tilnærmet lik bivirkningsprofil og noe lavere pris sammenlignet med gefitinib (Iressa), er erlotinib (Tarceva) et kostnadseffektivt alternativ.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har ikke utført sensitivitets- eller scenarionalyser til den enkle kostnadsminimeringsanalysen.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO³

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen er relevant i forhold til de nasjonale retningslinjene og søkt refusjonsberettiget bruk.

I kliniske studier av legemidler til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft er progresjonsfri overlevelse et vanlig utfallsmål å benytte. Bruk av progresjonsfri overlevelse for å sammenligne erlotinib og gefitinib er derfor relevant i denne sammenhengen.

At søker velger gefitinib som komparator synes rimelig, gitt at pasientpopulasjonen er begrenset til pasienter med aktiverende mutasjoner i EGFR. De nasjonale retningslinjene legger opp til at primær TKI behandling bør gis som førstelinjebehandling hos mutasjonspositive pasienter, men at det ikke er grunnlag for å anbefale den ene TKI'en foran den andre[5]

Antagelsene om effektivitet mellom erlotinib og gefitinib er basert på den indirekte sammenligningen som søker har satt opp (se avsnitt 2.2). Sammenligningen tyder på at effekt og bivirkninger for erlotinib og gefitinib er sammenlignbare i førstelinjebehandling ved lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft. Dette er en forutsetning for kostnadsminimeringsanalyse, og når i tillegg administrasjonskostnader og andre kostnader

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

er like, synes det derfor rimelig å sammenligne de to legemidlene i en enkel prissammenligning slik søker har gjort.

3.4.2 Modellstruktur

Ikke relevant

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Ikke relevant

3.4.4 Kostnadsdata

Det er kun legemiddelkostnader som er tatt med i kostnadsminimeringsanalysen. Søker har benyttet oppdaterte priser på AUP-nivå. Legemiddelverket mener dette er godt nok i denne sammenhengen, gitt at effekt og bivirkningsprofil er lik for legemidlene, samt at andre kostnader påløper likt for de to legemidlene.

3.4.5 Resultater av analysen

Legemiddelverket mener, gitt foreliggende data, at en kostnadsminimeringsanalyse er tilstrekkelig i dette tilfellet, og det er rimelig at denne avgrenses til en vurdering av direkte legemiddelkostnader ved bruk av erlotinib og gefitinib.

Når det gjelder de direkte legemiddelkostnadene, ligger prisen (AUP/dag) for erlotinib om lag 7 % lavere enn for gefitinib. Resultatet av analysen er derfor at behandling med erlotinib (Tarceva) er kostnadseffektiv.

3.5 Oppsummering

Søker har levert en kostnadsminimeringsanalyse av erlotinib og gefitinib. Forutsetningen for å akseptere dette, er at effekt og sikkerhet for de aktuelle legemidlene er lik. Søker har utført en ujustert indirekte sammenligning av erlotinib og gefitinib med resultater fra fase III studier med tilsvarende komparator. Legemiddelverket mener denne viser at effekt og bivirkning er tilstrekkelig lik slik at en kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes for å belyse kostnadseffektivitet.

Legemiddelverkets totalvurdering er at gefitinib synes å være den mest relevante komparatoren for erlotinib i refusjonssøknaden. Gitt forelagte dokumentasjon av behandlingseffekt, bivirkninger og legemiddelpriser anser Legemiddelverket erlotinib (Tarceva) som like kostnadseffektiv behandling som gefitinib (Iressa) for pasienter med førstelinjes behandling hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft med EGFR aktiverende mutasjoner.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Legemiddelverket mener den omsøkte pasientgruppen har en alvorlig sykdom med behov for behandling over lang tid.

Effekten av erlotinib (Tarceva), gitt foreliggende dokumentasjon, er godt dokumentert. Søker har valgt den mest relevante komparator og sendt relevant dokumentasjon for denne.

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. En totalvurdering av denne og annen innsendt og fremskaffet dokumentasjon viser at kostnadene for erlotinib (Tarceva) står i rimelig forhold til behandlingmessig verdig og til kostnader for alternativ behandling.

4.2 Refusjonstekst

Legemiddelverket har vurdert innsendt refusjonssøknad for erlotinib (Tarceva) i henhold til følgende refusjonsberettiget bruk:

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

Tilsvarende refusjonsberettiget bruk er tidligere innvilget for en annen tyrosinkinasehemmer (TKI); gefitinib (Iressa)

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

I analysen av effekter på folketrygdens legemiddelbudsjett estimeres forventet salg av erlotinib i førstelinjebehandling fem år frem i tid dersom det innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Utgifter til fremskrevet individuell refusjon av erlotinib skal trekkes fra. Salg som skyldes fortregning av gefitinib kan også trekkes fra i budsjettanalysen. Det som da gjenstår vil være den reelle budsjettkonsekvensen av å innvilge generell refusjon for erlotinib.

Salg som skyldes fortregning av kjemoterapi kan imidlertid ikke trekkes fra i beregningene av effekt på folketrygdens budsjett da kjemoterapi dekkes gjennom Helseforetakenes budsjett.

Søker skriver at bruk av erlotinib (Tarceva) i førstelinjebehandling av NSCLC pasienter som har svulster med aktiverende mutasjoner i EGFR vil komme i stedet for, ikke i tillegg til, gefitinib (Iressa). Gefitinib (Iressa) har allerede forhåndsgodkjent refusjon ved indikasjonen, og innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for erlotinib vil derfor i følge søker ikke innebære økte utgifter for folketrygden.

I følge de nasjonale retningslinjene[5] er det ikke internasjonal konsensus om behandling med tyrosinkinasehemmere (TKI) hos mutasjonspositive pasienter bør gis i første eller andre linje. Testing av EGFR-mutasjon anbefales som rutine hos alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft[4]. I situasjoner der behandling er påkrevet, og det tar tid med avklart mutasjonsstatus anbefales primær kjemoterapi. I situasjoner der man kan avvente prøvesvar, anbefales primær TKI behandling som førstelinjebehandling hos mutasjonspositive. Det er ikke grunnlag for å anbefale det ene TKI foran den andre.

Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniker² som bekrefter at retningslinjene stemmer med nåværende klinisk praksis, og at dersom det påvises aktiverende mutasjoner i EGFR er den mest aktuelle førstelinjebehandlingen enten gefitinib eller erlotinib. Dersom mutasjonen ikke påvises vil kjemoterapi (karboplatin og vinorelbin) være mest aktuell.

Pasientgruppen er klart definert, og Legemiddelverket mener innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for erlotinib i liten grad vil påvirke hvorvidt det velges TKI eller kjemoterapi i førstelinjebehandling dersom det påvises mutasjon i EGFR.

Gefitinib har allerede forhåndsgodkjent refusjon for førstelinjebehandling hos NSCLC-pasienter med EGFR-mutasjon, og Legemiddelverket støtter søkers anslag om at folketrygdens utgifter til erlotinib i førstelinjebehandling hovedsakelig vil fortrenge, og ikke komme i tillegg til, folketrygdens utgifter til gefitinib.

Pasienter uten påvist mutasjon i EGFR vil også fremover få kjemoterapi i førstelinje. Blant pasienter med ikke-småcellet lungekreft er det om lag 12 % som har mutasjon i EGFR[4] og som er aktuelle for TKI som førstelinjebehandling. Dersom bruk av erlotinib allikevel kan komme til å fortrenge bruk av kjemoterapi i førstelinje, vil det påløpe merutgifter for folketrygden. Det er vanskelig å beregne i hvor stor grad dette er en realistisk utvikling, og gitt de nokså klare anbefalingene som allerede foreligger i retningslinjene om bruk av TKI ved EGFR-mutasjon velger Legemiddelverket å ikke gå videre med slike beregninger.

Gitt at bruk av erlotinib fortrenger bruk av gefitinib, vil det ikke påløpe merutgifter for Folketrygden, da prisen pr døgn er noe lavere for erlotinib. En eventuel fortrengeing av kjemoterapi i førstelinje vil trolig ikke overstige bagatellgrensen når en trekker fra utgifter til fremskrevet individuell refusjon av erlotinib.

Legemiddelverket anser det som sannsynlig at erlotinib (Tarceva) først og fremst vil fortrenge bruk av det andre TKI-legemidlet gefitinib (Iressa). Legemiddelverket mener at den antatte virkningen på folketrygdens legemiddelbudsjett fem år frem i tid ikke vil overstige bagatellgrensen på 5 millioner kroner.

6 KONKLUSJON

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse der erlotinib sammenlignes med gefitinib. Til tross for usikkerheten i effektsammenligningen (ujustert indirekte sammenligning) mener Legemiddelverket etter en samlet vurdering at dokumentasjonen er god nok til å akseptere søkers valg av kostnadsminimeringsanalyse og resultatene fra denne.

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med erlotinib (Tarceva) oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 02-07-2012

Hilde Røshol (e.f.)
fung. seksjonssjef

Anne Marthe Ringerud
Saksbehandler

REFERANSER

1. *Lungekreft*. Available from: <http://www.oncolex.no/Lunge.aspx>.
2. Norsk helseinformatikk Lungekreft - ikke småcellet. 16.02.2010; Available from: <http://nhi.no/sykdommer/kreft/lunger-kreft/lungekreft-ikke-smacellet-3822.html?page=2>.
3. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2009 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2011.
4. Brustugun , O., et al., *Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2012. **nr. 8**(132): p. 952-5.
5. Norsk Lunge Cancer Gruppe. *Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med lungekreft. Utkast 29.4.2012*. Available from: <http://www.nlcg.no/node/41>.
6. SPC Carboplatin Actavis 10 mg/ml. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=995ca1c4-4502-4026-9b5d-64f763300e8c#SPCHUMAN_04_08.
7. SPC Vinorelbin Actavis 10mg/ml. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=e0c15feb-1b53-41bc-aae7-3a849f69140e#SPCHUMAN_04_08.
8. SPC Tarceva. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=54600986-91af-442d-8524-6a5b478b33aa.
9. SPC Iressa. Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=bb89942e-7d25-42f8-9a8b-0932e17e84f0.
10. The European Medicines Agency (EMA) Europeisk Public Assessment Report for erlotinib (Tarceva). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000618/WC500117593.pdf.
11. Rosell, R., et al., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(3): p. 239-46.
12. Zhou, C., et al., *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(8): p. 735-42.
13. Mok, T.S., et al., *Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(10): p. 947-57.
14. Maemondo, M., et al., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
15. Mitsudomi, T., et al., *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**(2): p. 121-8.
16. Jackman, D.M., et al., *Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials.* Clin Cancer Res, 2009. **15**(16): p. 5267-73.
17. Legemiddelverket. *Refusjonsrapport - gefitinib (Iressa) til behandling av ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2.* 2010; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/upload/15212/Iressarapport.pdf>.