

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_094

Dakomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20-09-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vizimpro® (dakomitinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Vizimpro® i henhold til bestilling «ID2018_094 Dakomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Bakgrunn

Vizimpro® er et legemiddel til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-aktiverende mutasjoner. Den generelle kliniske effekten ved førstelinjebehandling av EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 nye pasienter er aktuelle for behandling med Vizimpro® hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Vizimpro® til førstelinjebehandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom den åpne, randomiserte fase III-studie ARCHER 1050, hvor behandling med Vizimpro® ble sammenlignet med behandling med gefitinib. Resultater fra studien viste at førstelinjebehandling med Vizimpro® resulterte i lengre tid til sykdomsprogresjon og død enn behandling med gefitinib.

Legemiddelverket mener det er en viss grad av usikkerhet med hensyn til overførbarhet av effekten som ble observert i den kliniske studien til den norske pasientpopulasjonen. Dette er primært en konsekvens av at pasientene i ARCHER 1050 i hovedsak var av asiatisk opprinnelse, pasienter med hjernemetastaser var ekskludert fra studien, samt at behandlingen studiepasientene fikk etter sykdomsprogresjon avviker noe fra norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at EGFR-mutasjonspositiv NSCLC for denne populasjonen behandlet med gefitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS AUP, eks mva.) er merkostnad for Vizimpro sammenlignet med gefitinib:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████████ per vunnet leveår.

Markedssituasjon komparator

I september 2018 fikk et generisk gefitinib-preparat innvilget europeisk markedsføringstillatelse, men dette preparatet er foreløpig ikke markedsført i Norge. Det er ikke kjent når dette preparatet vil føres på det norske markedet, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at en eventuell markedsføring vil føre til en prisreduksjon på gefitinib. Skulle generisk gefitinib, med påfølgende prisreduksjon fra dagens nivå, komme på det norske markedet i løpet av de neste 1–2 årene, vil dette bety at IKER i denne metodevurderingen er underestimert.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Vizimpro® til førstelinjebehandling av EGFR-mutasjonspositiv NSCLC vil være om lag 49 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva.) per år i år fem. Budsjettkonsekvensene beregnet med LIS AUP (inkl. mva.) er ca [REDACTED] per år i år fem. Ettersom det er sannsynlig at generisk gefitinib vil komme på markedet i løpet av de neste fem årene, er det sannsynlig at også budsjettberegningene kan være noe underestimerte. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vizimpro® (dakomitinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av dakomitinib i henhold til bestilling «ID2018_094 Dakomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på estimert forekomst, samt tall fra reseptregisteret, anslår Legemiddelverket at omtrent 200 nye pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er aktuelle for førstelinjebehandling med EGFR-tyrosinkinasehemmer (TKI) hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at EGFR-mutasjonspositiv NSCLC for denne populasjonen behandlet med gefitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom anbefales EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib eller afatinib) som monoterapi i førstelinjebehandling inntil sykdomsprogresjon hos pasienter med NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner hvor kurativ behandling ikke er mulig. Det er vurdert at de tre foreliggende TKIene kan anses som likeverdige. I henhold til gjeldende anbefalinger fra tilbudet for innkjøp av onkologiske og kolonistimulerende legemidler, er gefitinib rangert som førstevalg blant EGFR-TKIene ved behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av dakomitinib til førstelinjebehandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er dokumentert gjennom den åpne, randomiserte fase III-studie ARCHER 1050, hvor behandling med dakomitinib ble sammenlignet med behandling med gefitinib. Denne studien utgjør også hovedgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen. Etter en median oppfølgingstid på 22,1 måneder viste pasientene i dakomitinib-armen forlenget tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med pasientene i gefitinib-armen (HR=0,59; 95 % KI, 0,47–0,74; p<0,0001). Median PFS var 14,7 måneder i dakomitinib-armen og 9,2 måneder i gefitinib-armen. Ved den endelige overlevelsesanalysen (median oppfølgingstid 31,1 måneder) var det forekommet i alt 220 dødsfall i studien, 103 i dakomitinib-armen og 117 i gefitinib-armen. Observerte tid til død var lengre i dakomitinib-armen sammenlignet med gefitinib-armen (HR=0,76; 95 % KI, 0,582–0,993; p=0,0438). Median OS var 34,1 måneder i dakomitinib-armen og 26,8 måneder i gefitinib-armen (Figur 5). På grunn av en forhåndsspesifisert «gatekeeping»-prosedyre for vurdering av overlevelse i studien var ikke OS-resultatene formelt statistisk signifikante, til tross for p<0,05.

Legemiddelverket mener effekten ved førstelinjebehandling av EGFR-mutasjonspositiv NSCLC er godt dokumentert, men vil påpeke at det er en viss grad av usikkerhet med hensyn til overførbarhet av effekten som ble observert i den kliniske studien til den norske pasientpopulasjonen. Dette er primært en konsekvens av at pasientene i ARCHER 1050 i hovedsak var av asiatisk opprinnelse, pasienter med hjernemetastaser var ekskludert fra studien, samt at behandlingen studiepasientene fikk etter sykdomsprogresjon avviker noe fra norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i dakomitinib-armen i ARCHER 1050 var diare (87 %), neglerotbetennelse (62 %), akneiform dermatitt (49 %) og stomatitt (44 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i gefitinib-armen var diare (56 %), økt alanin aminotransferase (ALAT) (39 %) og økt aspartat aminotransferase (ASAT) (36 %). Bivirkninger av grad 3 forekom hos i alt 51 % av pasientene i dakomitinib-armen og 30 % av pasientene gefitinib-armen. Bivirkninger av grad 4 forekom hos 2 % av pasientene i begge studiearmer.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case-analysen til Pfizer, bortsett fra følgende:

- Lagt til grunn en modellvariant hvor nytte er estimert per helsetilstand (pre- og postprogresjon) fremfor per behandlingslinje
- Justert nyttevekten for pasienter i postprogresjonsstadiet i modellen fra 0,58 til 0,64
- Endret frekvensen av bivirkningen «utslett» fra 4,0 % til 12,0 % i dakomitinib-armen som en tilnærming for å fange opp den totale observerte frekvensen av bivirkningene «utslett», «makulopapuløst utslett» og «pustuløst utslett» som ble observert i ARCHER 1050
- Oppdatert legemiddelprisene på alle legemidler som inngår i analysen til gjeldende maks AUP (eks. mva)

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	Dakomitinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	NOK 1 010 336	NOK 709 153	NOK 301 182
Totale QALYs	2,1390	1,8014	0,3376
Totale leveår	3,0139	2,5290	0,4849
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 892 026
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 621 112

Merkostnad for dakomitinib sammenliknet med gefitinib (ved maksimal AUP, eks. mva.) er:

892 026 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

621 112 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger LIS-priser for flere legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, inkludert dakomitinib. Merkostnad for dakomitinib sammenliknet med gefitinib ved bruk av rabatterte priser er:

per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

per vunnet leveår.

Pfizers base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Dakomitinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	NOK 1 023 240	NOK 728 571	NOK 294 669
Totale QALYs	1,9516	1,6689	0,2827
Totale leveår	3,0139	2,5290	0,4849
Merkostnad per vunnet QALY			NOK 1 042 250
Merkostnad per vunnet leveår			NOK 607 680

I den helseøkonomiske modellen Legemiddelverket opprinnelig fikk tilsendt avdekket Legemiddelverket en feil, som medførte at andelen pasienter som genererte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i begge modellarmene var større enn andelen pasienter som faktisk var i live til enhver tid. Denne feilen førte til at resultatet av firmaets base case ble vesentlig lavere sammenlignet med resultatet fra modellen hvor feilen var rettet opp. Resultatet fra Pfizers base case som er gjengitt i tabell 2 over er hentet fra den oppdaterte modellen hvor feilen var rettet opp.

Pfizers base case er bygget på et modellverk hvor helsenytte (QALYs) er estimert for hver behandlingslinje, dvs. fra første til tredje behandlingslinje, samt støttebehandling («best supportive care»). Legemiddelverket mener i utgangspunktet at en slik tilnærming for modellering av helsenytte kunne vært aktuelt i denne saken, men at dette er utført på en måte som gir økt usikkerhet knyttet til estimatene av total nytte som genereres i hver modellarm. Legemiddelverket ba derfor om en oppdatert versjon av modellen, hvor nytte estimeres basert på helsetilstand (dvs. før og etter sykdomsprogresjon). Denne modellstrukturen er i tillegg godt kjent fra litteraturen, og er en vanlig tilnærming for modellering av nytte ved kreftsykdommer. Denne endringen har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dakomitinib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 49 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensene beregnet med LIS AUP (inkl. mva.) er [REDACTED] per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunne QALY på ca. 892 000 NOK/QALY (maks AUP, eks. mva.), ved behandling med dakomitinib sammenlignet med gefitinib. Legemiddelverket mener det er noe usikkerhet knyttet til overførbarheten av resultatene fra ARCHER 1050 til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, men at det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning dette har for resultatet av den helseøkonomiske analysen, og om dette samlet sett bidrar til høyere eller lavere merkostnad per vunne QALY.

Markedssituasjon komparator

I september 2018 fikk et generisk gefitinib-preparat innvilget europeisk markedsføringstillatelse, men dette preparatet er foreløpig ikke markedsført i Norge. Det er ikke kjent når dette preparatet vil føres på det norske markedet, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at en eventuell markedsføring vil føre til en prisreduksjon på gefitinib i forhold til dagens prisnivå. Skulle generisk gefitinib, med påfølgende prisreduksjon fra dagens nivå, komme på det norske markedet i løpet av de neste 1–2 årene, vil dette bety at IKER i denne metodevurderingen er underestimert. Dette medfører også at de beregnede budsjettkonsekvensene en eventuell innføring av dakomitinib vil medføre kan være underestimert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LUNGEKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT MED AKTIVERENDE MUTASJONER I EPIDERMAL VEKSTFAKTORRESEPTOR	15
1.4.1 <i>Behandling med dakomitinib</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med gefitinib</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	20
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	33
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	34
4 ØKONOMISK ANALYSE	40
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	40
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	41

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	42
4.2	RESULTATER.....	45
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	45
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	46
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	47
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	49
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	50
6	OPPSUMMERING	51
	REFERANSER.....	53
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	55
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	59
	<i>A.2.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	59
	<i>A.2.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	59
	<i>A.2.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	60
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	61
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	65

LOGG

Bestilling:	ID2018_094: Dakomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Pfizer
Preparat:	Vizimpro
Virkestoff:	Dakomitinib
Indikasjon:	Vizimpro, som monoterapi, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-aktiverende mutasjoner.
ATC-nr:	L01XE47
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-03-2019
Klinikere kontaktet for første gang	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-07-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-05-2019 28-05-2019 04-06-2019 09-08-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	27-05-2019 31-05-2019 18-06-2019 13-08-2019
Rapport ferdigstilt:	20-09-2019
Saksbehandlingstid:	176 dager hvorav 27 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 149 dager.
Saksutredere:	Yvonne Anne Michel Morten Søndena
Kliniske eksperter:	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike informasjonskriteriet
AIP	Apotekenes innkjøpspris
ALAT	Alanin aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
ASAT	Alanin aminotransferase
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian informasjonskriteriet
BSC	Best supportive care – støttebehandling
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TKI	Tyrosin kinasehemmer
TTD	Tid til behandlingsavslutning

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av dakomitinib (Vizimpro®) til førstelinjebehandling av epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Dakomitinib fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse i april 2019 indisert som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner (1).

Den innsendte dokumentasjonen sammenligner behandling med dakomitinib med behandling med gefitinib i en kostnad-per-QALY-analyse.

Parallell metodevurdering av osimertinib

I juni 2018 fikk et annet legemiddel, osimertinib, godkjent en utvidelse av indikasjonsområdet til å også omfatte førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner. En hurtig metodevurdering av denne indikasjonen er bestilt under ID2018_005: «Osimertinib (Tagrisso®) til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC». Både dakomitinib og osimertinib er legemidler av klassen tyrosinkinasehemmere (TKI), og metodevurderingene av disse to vil omfatte den samme pasientpopulasjonen.

Under utredning av denne metodevurdering var det imidlertid ikke fattet noen beslutning om hvorvidt osimertinib skal innføres i spesialisthelsetjenesten ved den aktuelle indikasjonen, og Legemiddelverket har derfor tatt utgangspunkt i markedssituasjonen slik den var ved innsendelsen av dokumentasjon til metodevurderingen, dvs. at osimertinib ikke har vært ansett som aktuell komparator for dakomitinib.

1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, og er den kreftformen som tar flest liv i Norge (2). I 2017 ble det registrert 3 214 nye tilfeller av lungekreft i Norge, hvorav 1 509 kvinner og 1705 menn. Samme år døde 2 234 pasienter av denne sykdommen (3). Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det har vært en økning hos kvinner. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene (2). En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesmessig eksponering, selv etter korrigerings for røykevaner.

Pasienter med lungekreft har generelt dårlige prognoser, selv om disse har blitt noe bedre i senere år. Prognosene er vesentlig bedre for pasienter som diagnostiseres tidlig i sykdomsforløpet. Lungekreft gir normalt lite symptomer i tidlige faser av sykdommen. Dette medfører at de fleste tilfeller av lungekreft

oppdages etter spredning til andre organer. De fleste pasientene oppdager derfor sykdommen på et sent stadium (3). Overlevelsesdata for lungekreft samlet kan sees i Tabell 3. De fleste langtids-overlevende er behandlet med kirurgi eller stråleterapi. Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er imidlertid ikke aktuelle for kurativ behandling, og prognosen for disse er dårligere enn for hele lungekreftpopulasjonen samlet. Ved mer avanserte stadier av sykdommen er livskvaliteten redusert, ofte på grunn av smerte, redusert funksjon og mindre mobilitet.

Tabell 3: Relativ 1-, 5- og 10-årsoverlevelse (%) for pasienter med lungekreft i Norge i perioden 2013–2017 (4).

Kjønn	1-år	5-år	10-år
Kvinne	51,0	24,4	16,3
Mann	43,4	17,8	10,7

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to former, ikke-småcellet og småcellet. Ikke-småcellet er den vanligste formen, og utgjør om lag 85 % av alle tilfeller av lungekreft. Rundt 70 % av pasientene med NSCLC blir diagnostisert ved et sykdomsstadium hvor kurativ behandling ikke er mulig. Mutasjoner i EGFR er assosiert med NSCLC, og da særlig adenokarsinom. Mutasjon i EGFR varierer med etnisitet og står bak 30-40 % av krefttilfellene hos asiatiske pasienter, mens skandinaviske pasienter trolig har lavere forekomst (5). I studier med norske pasienter er det observert EGFR mutasjoner i 7,5 % totalt av NSCLC-tilfeller, og 12,9 % i ikke-plateepitelkarsinomer (2).

Mutasjon i EGFR øker aktiviteten i signalveier som hemmer celledød, dette bidrar til å fremme utvikling av malignitet (6). Flere EGFR-TKI (afatinib, erlotinib og gefitinib) retter seg mot disse mutasjonene og er blitt tatt i bruk etter å ha vist effekt på progresjonsfri overlevelse (7). Imidlertid vil de fleste pasientene over tid utvikle mutasjoner som gir resistens mot EGFR-TKler. Den vanligste mutasjonen er T790M (hvor treonin blir substituert med metionin i posisjon 790) og rammer omtrent 60 % av pasientene som behandles med EGFR-hemmere (8).

Pasientgrunnlag

Ifølge tall Legemiddelverket har innhentet fra reseptregisteret var det i alt 216 pasienter som fikk behandling med EGFR-TKI (afatinib, erlotinib eller gefitinib) i Norge i 2018. Noen av disse pasientene kan ha fått behandling med erlotinib og afatinib ved andre indikasjoner enn førstelinjebehandling ved NSCLC. Legemiddelverket mener det totalt er snakk om få pasienter årlig. 7,5 % av NSCLC-pasienter tilsvarer om lag 200 pasienter i Norge. Legemiddelverket vurderer derfor at om lag 200 nye pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling av NSCLC med EGFR-TKI hvert år i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

1.4 BEHANDLING AV IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT MED AKTIVERENDE MUTASJONER I EPIDERMAL VEKSTFAKTORRESEPTOR

1.4.1 Behandling med dakomitinib

- *Indikasjon*
Som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR)-aktiverende mutasjoner.
- *Virkningsmekanisme*
Dakomitinib er et legemiddel som tilhører gruppen tyrosinkinasehemmere (TKI). Dakomitinib virker ved å hemme muterte epidermale vekstfaktorreseptorer (EGFR). Ved lungekreft har tumorcellene ofte overaktivitet i EGFR, som fører til ukontrollert vekst av kreftcellene. Ved å hemme EGFR bidrar dakomitinib til å redusere vekst og spredning av kreftsykdommen.
- *Dosering*
Den anbefalte doseringen av dakomitinib er 45 mg oralt én gang daglig, frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Dosejusteringer kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Ved behov for dosereduksjon skal dosen først reduseres til 30 mg én gang daglig. Ved behov for ytterligere dosereduksjon kan dosen reduseres til 15 mg én gang daglig.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene observert blant pasienter som er behandlet med dakomitinib i kliniske studier er diare, utslett, stomatitt (slimhinnebetennelse i munnen), neglesykdom, tørr hud, redusert matlyst, konjunktivitt, vektreduksjon, hårtap, kløe, økning i transaminaser og kvalme.

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for dakomitinib, se preparatomtalen (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom anbefales EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib eller afatinib) som monoterapi i førstelinjebehandling inntil sykdomsprogresjon hos pasienter med NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner hvor kurativ behandling ikke er mulig. Det er vurdert at de tre foreliggende TKIene kan anses som likeverdige (2). I henhold til gjeldende anbefalinger fra anbudet for innkjøp av onkologiske og kolonistimulerende legemidler, er gefitinib førstevalg blant EGFR-TKIene ved behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC (9).

I henhold til nasjonale retningslinjer bør pasienter i god allmenntilstand som progredierer etter behandling med TKI tilbys platinumdublett som førstelinjes kjemoterapi, dvs. cisplatin eller karboplatin i

kombinasjon med et annet kjemoterapeutikum. Pasienter med PD-L1-uttrykk i tumor som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for behandling med immunterapi med atezolizumab i inntil 24 måneder. Pasienter i god allmenntilstand med progresjon etter immunterapi kan vurderes for kjemoterapi med docetaxel eller pemetreksed (2).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er gefitinib.

1.4.4 Behandling med gefitinib

- *Indikasjon*
Som monoterapi for behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i EGFR-TK.
- *Virkningsmekanisme*
Gefitinib er et legemiddel som tilhører gruppen tyrosinkinasehemmere (TKI). Gefitinib virker ved å hemme muterte epidermale vekstfaktorreseptorer (EGFR). Ved lungekreft har tumorcellene ofte overaktivitet i EGFR, som fører til ukontrollert vekst av kreftcellene. Ved å hemme EFGR bidrar gefitinib til å redusere vekst og spredning av kreftsykdommen.
- *Dosering*
Anbefalt dosering av gefitinib er én 250 mg tablett daglig.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene ved behandling med gefitinib er tap av appetitt, diare, oppkast, kvalme, stomatitt (slimhinnebetennelse i munnen), økning i transaminaser i blodet, hudreaksjoner og asteni (kraftløshet).

For utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for gefitinib, se preparatomtalen (10).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for godkjenningen av markedsføringstillatelsen for dakomitinib var den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studien ARCHER 1050, hvor dakomitinib ble sammenlignet med gefitinib til førstelinjebehandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Denne studien utgjør også det primære dokumentasjonsgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen.

Pfizer har gjennomført et systematisk litteratursøk for å innhente kliniske studier til en nettverksmetaanalyse (NMA) som kan muliggjøre en indirekte sammenligning mellom dakomitinib og andre aktuelle behandlingsalternativer ved den aktuelle indikasjonen. Ettersom den innsendte helseøkonomiske analysen bygger på en direkte sammenlignende studie mot relevant komparator har Legemiddelverket ikke vurdert det innsendte litteratursøket inngående i denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen Tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
ARCHER 1050 (11, 12)	Voksne pasienter med nydiagnostisert stadium IIIB/IV eller tilbakevendt NSCLC (>12 måneder med sykdomsfritt intervall mellom fullført adjuvant eller neo-adjuvant behandling mot NSCLC) og tilstedeværelse av minst én EGFR-aktiverende mutasjon (n=452).	Dakomitinib 45mg peroralt én gang per dag.	Gefitinib 250 mg peroralt én gang per dag.	Progresjonsfri overlevelse vurdert av blindet uavhengig komité.	Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver, objektiv responsrate, totaloverlevelse, responsvarighet, sikkerhet.

Pågående studier

Pfizer opplyser om følgende pågående studier av dakomitinib:

- NCT03810807: Énarmet fase I-studie som undersøker sikkerhet ved å kombinere dakomitinib og osimertinib hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv metastatisk lungekreft som ikke er tidligere behandlet med TKI
- NCT03755102: Énarmet fase I-studie som undersøker effekten ved bruk av dakomitinib etter osimertinib på pasienter med metastatisk EGFR-mutasjonspositiv lungekreft.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ARCHER 1050 er en randomisert, kontrollert fase III-studie, med relevant komparator. Studien var åpen, men det primære utfallsmålet i studien, progresjonsfri overlevelse (PFS), ble vurdert av en blindet uavhengig komité, noe som reduserer faren for *bias*. Legemiddelverket vurderer at ARCHER 1050 er av tilstrekkelig kvalitet, og at den er hensiktsmessig som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen, men at det er svakhet at studien ikke er blindet, spesielt for pasientrapporterte endepunkter.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I perioden 2013–2017 var medianalderen ved diagnosetidspunktet for norske pasienter med lungekreft (uansett type eller sykdomsstadium) 71 år (4). Data fra reseptregisteret tyder på at pasienter som får behandling med EGFR-TKI i dag er om lag 66 år i gjennomsnitt, og omtrent 2/3 av dem er kvinner. I følge norske faglige retningslinjer er pasienter med NSCLC i stadium III med redusert allmenntilstand eller andre negative prognostiske faktorer (lokalavansert) og pasienter med NSCLC i stadium IV (metastatisk) aktuelle for palliativ/livsforlengende medikamentell behandling (2).

Denne metodevurderingen omfatter livsforlengende behandling av pasienter med EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Frekvensen av EGFR-mutasjonspositive pasienter er estimert å være omkring 7,5 % av alle tilfeller av NSCLC, og slike mutasjoner observeres hyppigere blant pasienter med asiatiske bakgrunn (5). De vanligste EGFR-aktiverende mutasjonene er delesjoner i ekson 19 (del19), og punktmutasjonen L858R i ekson 21, men ca. 10% de aktiverende mutasjoner forekommer som andre forandringer i eksonene 18, 19, 20 og 21 (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon

ARCHER 1050 inkluderte voksne pasienter (≥ 20 år i Japan og Sør-Korea, ≥ 18 år i andre land) med nydiagnostisert stadium IIIB/IV eller tilbakevendt NSCLC (>12 måneder med sykdomsfritt intervall mellom fullført adjuvant eller neo-adjuvant behandling mot NSCLC). Pasientene måtte ha bekreftet tilstedeværelse av EGFR-aktiverende mutasjon – enten del19 eller L858R. Pasientene måtte i tillegg ha ECOG²-status 0–1, og adekvat organfunksjon. Pasientene kunne ikke ha tidligere mottatt systemisk behandling mot lokalavansert eller metastatisk NSCLC, eller ha hjernemetastaser.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få behandling med enten dakomitinib eller gefitinib. Randomiseringen stratifiserte pasientene etter følgende:

- Rase (japansk vs. kinesisk vs. annen øst-asiatisk vs. ikke-asiatisk)
- EGFR-mutasjonstype (del19 vs. L858R)

Baseline pasientkarakteristika fra ARCHER 1050 er oppsummert i Tabell 5.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: Et mål på kreftpasienters funksjonsstatus. Angis på en skala fra 0 (asymptomatisk) til 5 (død).

Tabell 5: Baseline pasientkarakteristika i ARCHER 1050-studien (11).

	Dacomitinib (n=227)	Gefitinib (n=225)
Age, years		
Median	62 (53-68)	61 (54-68)
<65	133 (59%)	140 (62%)
≥65	94 (41%)	85 (38%)
Sex		
Male	81 (36%)	100 (44%)
Female	146 (64%)	125 (56%)
Race (self-identified)		
White	56 (25%)	49 (22%)
Black	1 (<1%)	0
Asian	170 (75%)	176 (78%)
Japanese	40 (18%)	41 (18%)
Chinese	114 (50%)	117 (52%)
Other east Asian	16 (7%)	18 (8%)
ECOG performance status		
0	75 (33%)	62 (28%)
1	152 (67%)	163 (72%)
Disease stage at screening		
Stage IIIb	18 (8%)	16 (7%)
Stage IV	184 (81%)	183 (81%)
Unknown*	25 (11%)	26 (12%)
Smoking status		
Never	147 (65%)	144 (64%)
Former	65 (29%)	62 (28%)
Current	15 (7%)	19 (8%)
Type of EGFR mutation†		
Exon 19 deletion‡	134 (59%)	133 (59%)
Leu858Arg§	93 (41%)	92 (41%)

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
 * Newly diagnosed with stage IV at time of study entry. †EGFR mutations (at randomisation) were identified from tumour specimens. ‡At randomisation, two patients in the gefitinib group (and none in the dacomitinib group) had the Thr790Met mutation. §At randomisation, two patients in the dacomitinib group (and none in the gefitinib group) had the Thr790Met mutation.

Medianalderen til pasientene i studien var 62 og 61 år i henholdsvis dakomitinib- og gefitinib-armen, og om lag 60 % av dem var kvinner. Majoriteten av studiepopulasjonen var fra Øst-Asia, hovedsakelig Japan og Kina.

Innsendt helseøkonomisk modell

ARCHER 1050-studien utgjør grunnlaget for den helseøkonomiske modellen. Ingen pasientkarakteristika er eksplisitt inkludert som variabler i modellen, men det er inkludert mulighet til å gjøre subgruppeanalyser basert på effektestimater for pasienter med henholdsvis ekson 19-delesjon, L858R-punktmutasjon, asiatisk etnisitet og ikke-asiatisk etnisitet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket tror at det er sannsynlig at også pasienter med andre EGFR-aktiverende mutasjoner enn del19 og L858R kan få behandling med dakomitinib i norsk klinisk praksis. Pasienter med slike mutasjoner var ekskludert fra ARCHER 1050, og den relative effekten av behandling av disse pasientene er derfor ukjent. Legemiddelverket vurderer imidlertid at siden del19 og L858R utgjør den store majoriteten av de aktiverende mutasjonene i pasientpopulasjonen i klinisk praksis (~90 %), vil dette ha relativt liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Over 75 % av pasientpopulasjonen i ARCHER 1050 var av asiatisk etnisitet. Effekteresultatene fra studien antyder at det kan være en viss forskjell i effekt mellom asiater og ikke-asiater, og dette kan potensielt ha en innvirkning på overførbareheten av resultatene fra studien til den norske pasientpopulasjonen (se kapittel 3.4.1).

Det er estimert at hjernemetastaser foreligger på diagnosetidspunktet hos om lag 10–20 % av pasientene med NSCLC. Hjernemetastaser er en prognostisk faktor som er assosiert med økt sykkelighet, redusert livskvalitet og redusert levetid (13, 14). Pasienter med hjernemetastaser var imidlertid ikke aktuelle for inklusjon i ARCHER 1050. Dette kan ha bidratt til at pasientpopulasjonen i studien er beriket med pasienter med bedre prognoser enn det som vil være tilfellet i klinisk praksis, som potensielt kan føre til at effektestimaterne i begge armer i den helseøkonomiske modellen er noe overestimert mht. den norske pasientpopulasjonen. Pasientene i ARCHER 1050 var i tillegg noe yngre (61–62 år) enn den norske pasientpopulasjonen (om lag 66 år).

Legemiddelverket vurderer at pasientene i ARCHER 1050 er tilstrekkelig like den norske pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC til at data fra studien kan danne grunnlaget for den helseøkonomiske analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dosering av dakomitinib 45 mg administrert én gang daglig, frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår. Ved behov for dosereduksjon kan den daglige dosen reduseres til først 30 mg. Dosen kan eventuelt reduseres videre til 15 mg per dag ved behov (1).

I henhold til norske faglige retningslinjer skal førstelinjebehandling med TKI gis inntil sykdomsprogresjon (2). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med tidligere forteller imidlertid at en del av pasientene i klinisk praksis blir behandlet forbi sykdomsprogresjon. Dette gjelder eksempelvis pasienter med resistensutvikling og medfølgende progresjon i enkeltsvulster, samtidig som andre lesjoner er stabile og i regresjon. Det vil i flere tilfeller da være aktuelt å behandle enkeltsvulstene lokalt, samtidig som resten av sykdommen holdes i sjakk med fortsatt behandling med TKI (15).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ARCHER 1050 fikk pasientene i begge armer behandling inntil sykdomsprogresjon, påbegynnelse av ny behandling, uakseptabel toksisitet, *non-compliance*, tilbaketrasket samtykke eller død. Behandling forbi sykdomsprogresjon var imidlertid tillatt så lenge utprøverne vurderte at pasienten ville ha klinisk nytte av det.

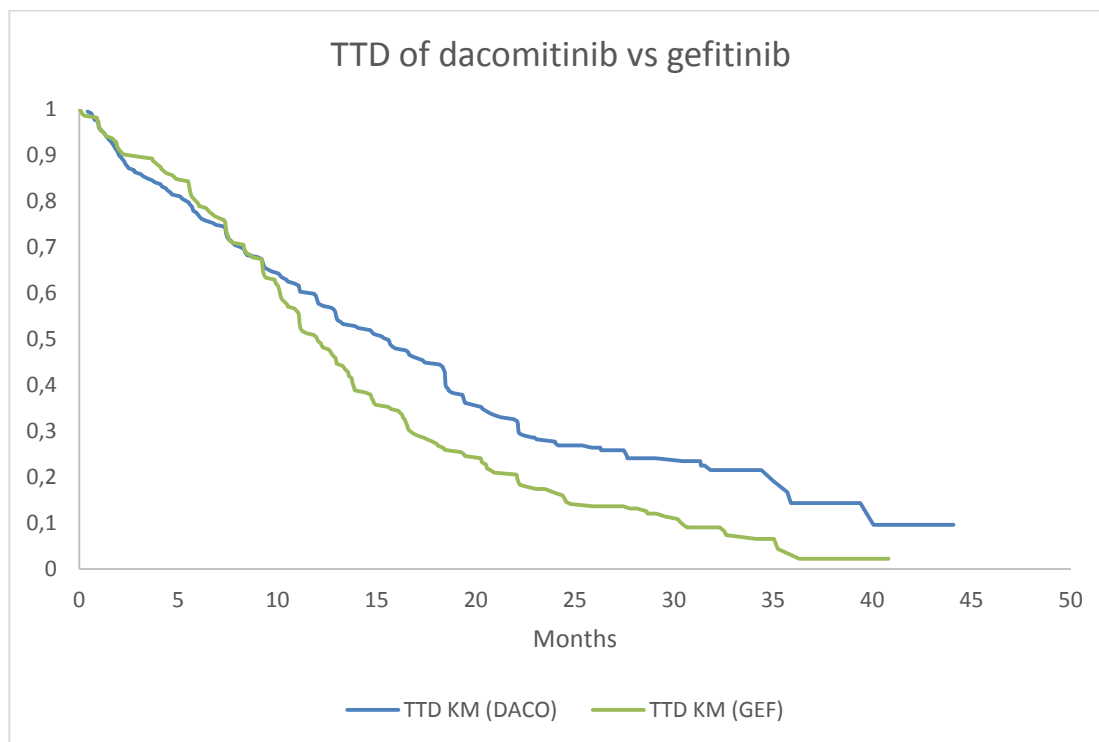
Pasientene i dakomitinib-armen kunne redusere den daglige dosen inntil to ganger som følge av behandlingsrelatert toksisitet ved opplevde bivirkninger av grad 3 eller verre, samt langvarige bivirkninger av grad 2 som varte i mer enn 28 dager. Pasientene kunne først redusere den daglige dosen til 30 mg per dag, og deretter eventuelt redusere videre til 15 mg per dag. Doseringsopphold på inntil 2 uker var tillatt.

Pasientene i gefitinib-armen hadde ikke anledning til å redusere den daglige dosen som følge av bivirkninger, ettersom gefitinib kun foreligger i én fast styrke, men de kunne ta kapslene annenhver dag i stedet for hver dag, om doseendring var påkrevd.

Median behandlingsslengde (TTD) i studien var 15,3 måneder i dakomitinib-armen og 12,0 måneder i gefitinib-armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

TTD for begge armer i den helseøkonomiske modellen er basert på observerte data fra ARCHER 1050 (Figur 1).



Figur 1: Behandlingslengde for dakomitinib-armen (DACO) og gefitinib-armen (GEFI) i ARCHER 1050.

For å modellere andelen pasienter som står på behandling utover studieperioden er Kaplan-Meier (KM)-dataene parametrisert framskrevet. I sitt base case har Pfizer valgt å framskrive TTD med Weibull-funksjonen. Pfizer oppgir at dette valget er gjort hovedsakelig basert på visuell inspeksjon og matematisk tilpasning. Denne funksjonsformen for framskrivning av TTD resulterer i en modellert median TTD på 14,9 måneder i dakomitinib-armen og 12,2 måneder for gefitinib-armen. Den helseøkonomiske modellen inneholder i tillegg muligheten til å framskrive TTD med funksjonsformene Gompertz, generalisert gamma, log-normal, eksponentiell og log-logistisk. Modellen inneholder i tillegg muligheten til begrense behandlingslengden til at denne stopper ved sykdomsprogresjon (dvs. at TTD=PFS).

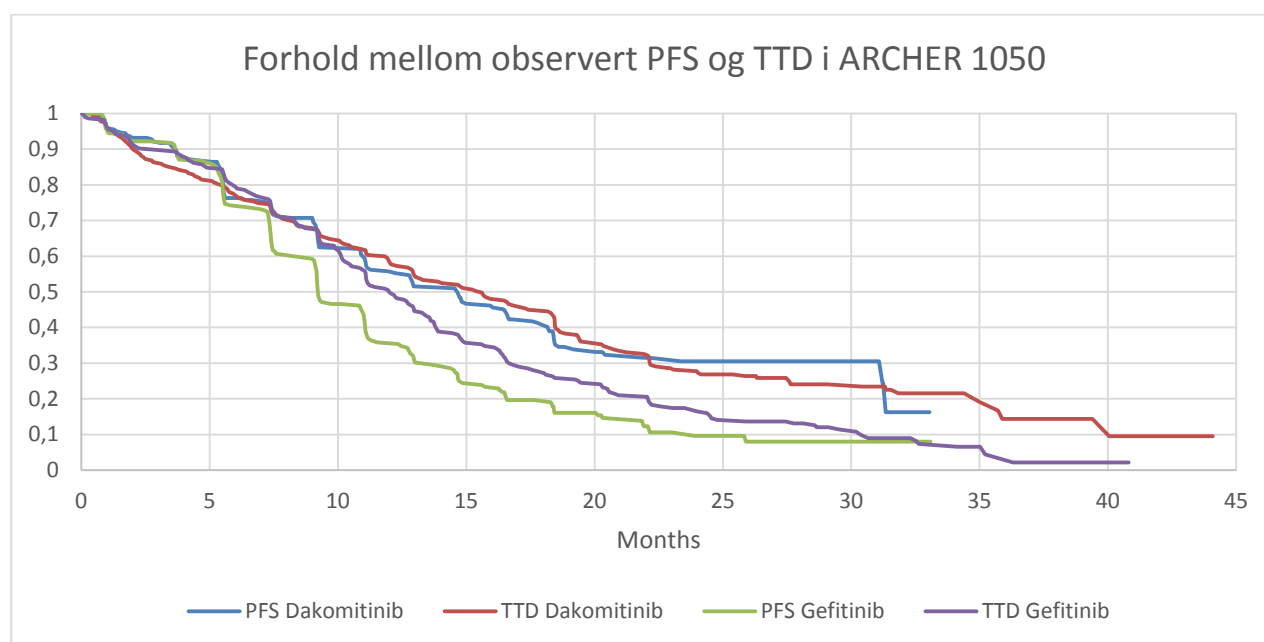
Det er ikke tatt høyde for eventuelle dosereduksjoner som kan forekomme i dakomitinib-armen i henhold til preparatomtalen og ARCHER 1050, ettersom pakningsprisen på dakomitinib er lik uavhengig av tablettstyrke. Videre er det lagt til grunn at pasientene i modellen har samme doseintensitet som observert i ARCHER 1050, som var ca. [redacted] i dakomitinib-armen og ca. [redacted] i gefitinib-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at behandlingslengden i den helseøkonomiske modellen er basert på behandlingslengden fra den kliniske studien. Som vist i Figur 1 er disse dataene svært modne, noe som bidrar til å redusere usikkerheten knyttet til ressursbruken i begge modell-armene.

Legemiddelverket mener også det er en styrke at den modellerte behandlingslengden i ARCHER 1050 og modellen synes å samsvare med norske behandlingsprinsipper, dvs. at det er aktuelt å behandle pasientene forbi sykdomsprogresjon dersom det vurderes at pasienten vil ha klinisk nytte av det.

Legemiddelverket har benyttet KM-data fra ARCHER 1050 i den helseøkonomiske modellen til å generere en kurve som viser forholdet mellom observert PFS og TTD i begge armer i ARCHER 1050 (Figur 2).



Figur 2: Forhold mellom observert PFS og TTD i ARCHER 1050 (begge studiearmer).

Som vist i figuren over, var andelen pasienter i begge armer som var progresjonsfrie noe høyere enn andelen som stod på behandling de ca. første seks månedene av studien. Deretter var det en noe høyere andel, spesielt i gefitinib-armen, som fortsatte behandlingen etter sykdomsprogresjon.

Den helseøkonomiske modellen tar ikke høyde for eventuelle dosereduksjoner som kan forekomme ved behandling med dakomitinib, men ettersom pakningsprisen (og pris per tablett) for dakomitinib er lik uavhengig av tablettstyrke har dette ingen konsekvenser for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke tatt stilling til hvor mange pasienter som eventuelt vil få dosereduksjoner med dakomitinib i norsk klinisk praksis.

For å ekstrapolere TDD har Pfizer valgt å bruke Weibull-funksjonen. Ettersom TTD-dataene er nokså modne, er det rimelig at matematisk tilpasning basert på «Akaike information criterion» (AIC) og «Bayesian information criterion» (BIC) tillegges stor vekt. Samlet har Weibull best tilpasning etter AIC/BIC for begge TTD-kurver i modellen, og denne funksjonen synes å gi et rimelig forhold mellom TTD og PFS.

Legemiddelverket godtar forutsetningene for modellering av legemiddelbehandlingene i begge armer i den helseøkonomiske modellen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norske faglige retningslinjer er de tre EGFR-TKlene gefitinib, afatinib og erlotinib sidestilte. Gefitinib er imidlertid anbefalt fremfor de andre, ettersom dette er det rimeligste alternativet i gjeldende LIS-anbefalinger (2, 9).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ARCHER 1050 fikk pasientene i komparatorarmen behandling med gefitinib i henhold til godkjent preparatomtale.

Innsendt helseøkonomisk modell

Gefitinib er hovedkomparator i den helseøkonomiske modellen. Modellen inneholder imidlertid også muligheten til å velge blant flere andre komparatorer. Hvis en velger en annen komparator enn gefitinib, er de relative effektestimaterne basert på en nettverksmetaanalyse (NMA).

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer og LIS-anbefalinger mener Legemiddelverket at gefitinib er den mest aktuelle komparatoren i denne metodevurderingen. Med gefitinib som komparator vil det også være en lavere grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen, ettersom sammenligningen mellom dakomitinib og gefitinib er basert på en direkte sammenlignende studie.

Legemiddelverket godtar gefitinib som komparator i den helseøkonomiske modellen.

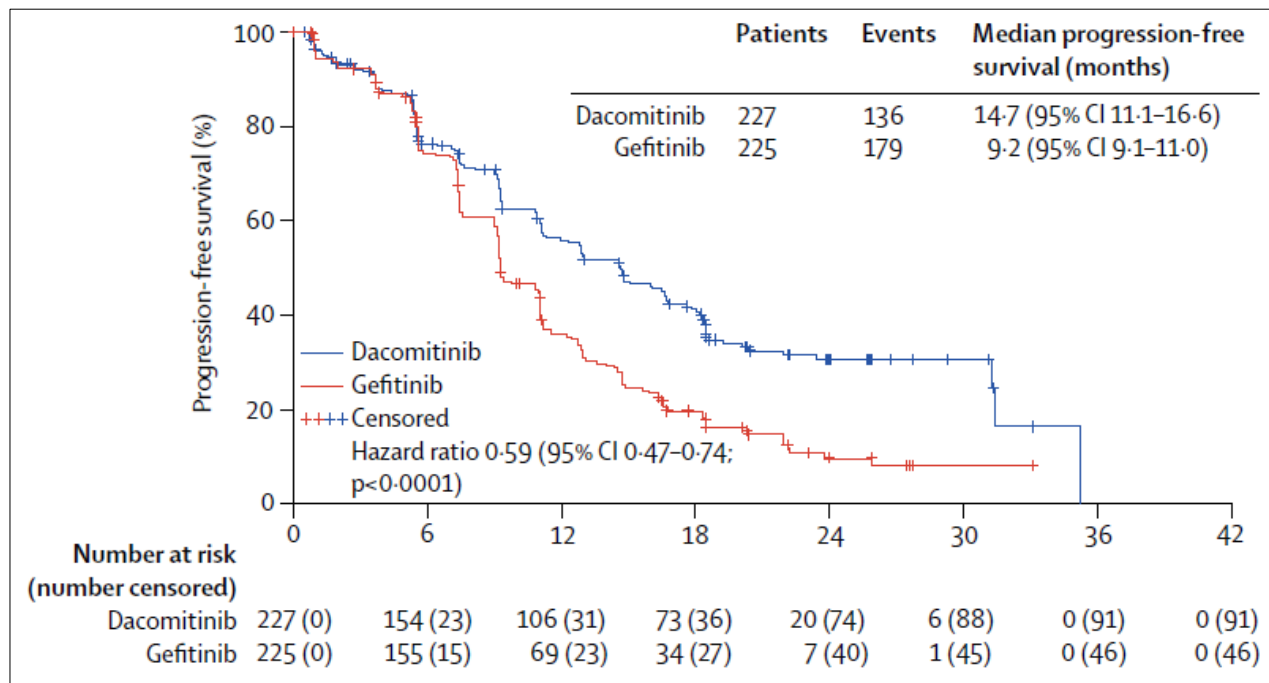
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

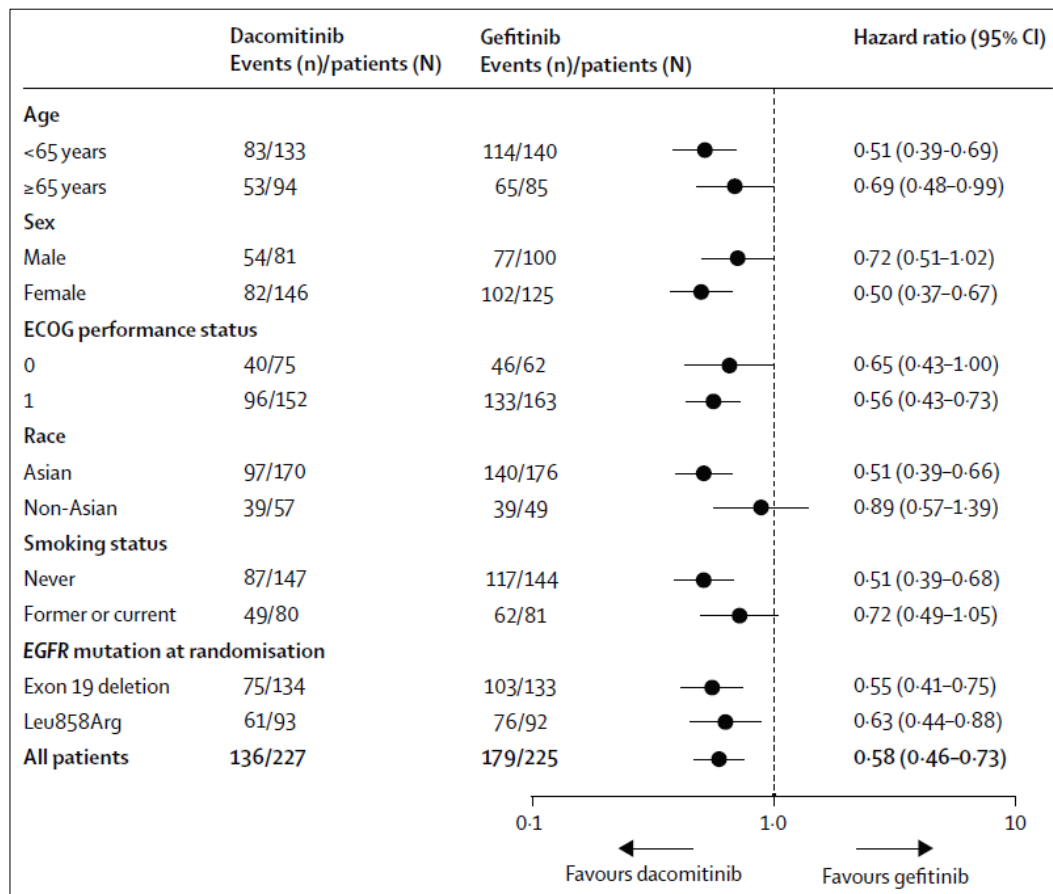
Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse

Det primære endepunktet i ARCHER 1050 var progresjonsfri overlevelse vurdert av en blindet, uavhengig komité (IRC). Etter en median oppfølgingstid på 22,1 måneder viste pasientene i dakomitinib-armen forbedret PFS sammenlignet med pasientene i gefitinib-armen (HR=0,59; 95 % KI, 0,47–0,74; p<0,0001). Median PFS var 14,7 måneder i dakomitinib-armen og 9,2 måneder i gefitinib-armen (Figur 3).



Figur 3: Progresjonsfri overlevelse vurdert av blindet, uavhengig komité i ARCHER 1050 (11).

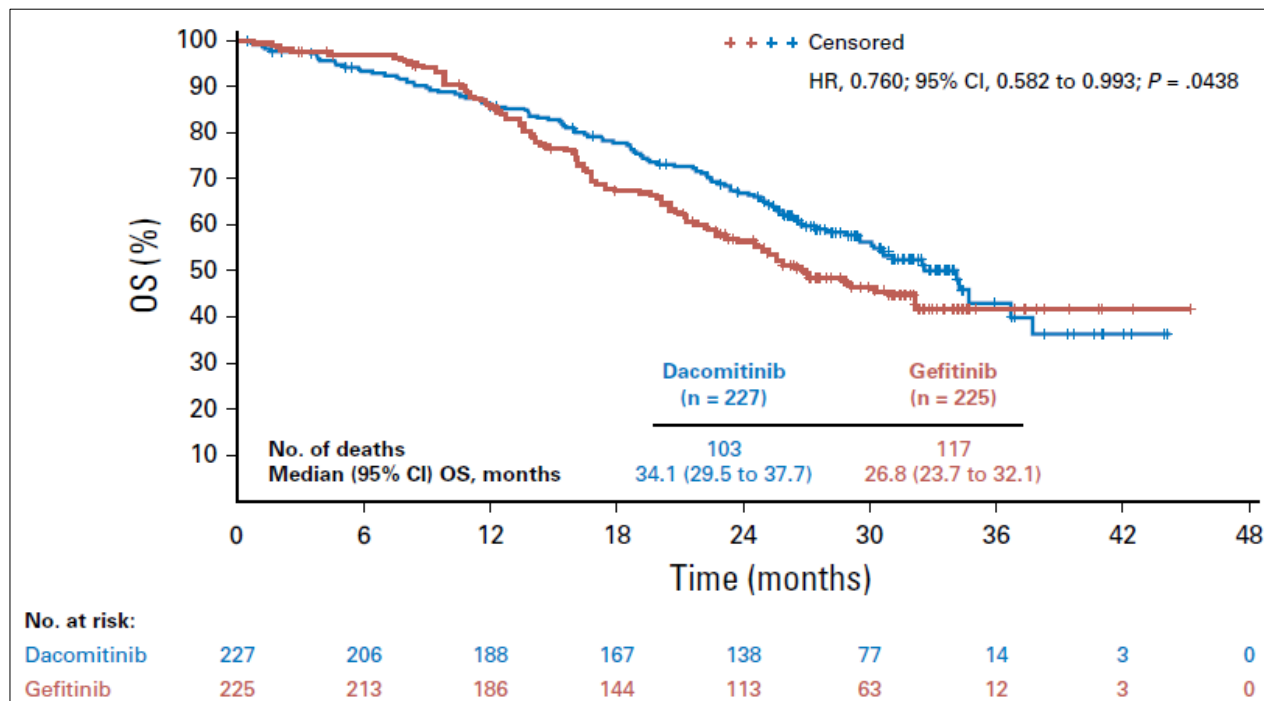
En subgruppeanalyse av PFS-resultatene fra studien viste at den relative mereffekten av behandling med dakomitinib sammenlignet med gefitinib generelt var lik på tvers av de fleste analyserte subgrupper. Punkttestimatet for PFS hasardratio i subgruppen av pasienter med ikke-asiatisk bakgrunn viste imidlertid at disse pasientene tilsynelatende fikk betydelig dårligere effekt av behandling med dakomitinib enn pasientene med asiatisk bakgrunn (HR=0,89; 95 % KI, 0,57–1,39) (Figur 4).



Figur 4: Subgruppeanalyser av progresjonsfri overlevelse i ARCHER 1050 (11).

Sekundært endepunkt: Totaloverlevelse

Ved den endelige OS-analysen (median oppfølgingstid 31,1 måneder) var det forekommet i alt 220 dødsfall i studien, 103 i dakomitinib-armen og 117 i gefitinib-armen. Observert tid til død var lengre i dakomitinib-armen sammenlignet med gefitinib-armen (HR=0,76; 95 % KI, 0,582–0,993; p=0,0438). Median OS var 34,1 måneder i dakomitinib-armen og 26,8 måneder i gefitinib-armen (Figur 5). På grunn av en forhånds spesifisert «gatekeeping»-prosedyre, hvor OS kun ble testet hvis ORR var statistisk signifikant, var ikke OS-resultatene formelt statistisk signifikante, til tross for p<0,05.

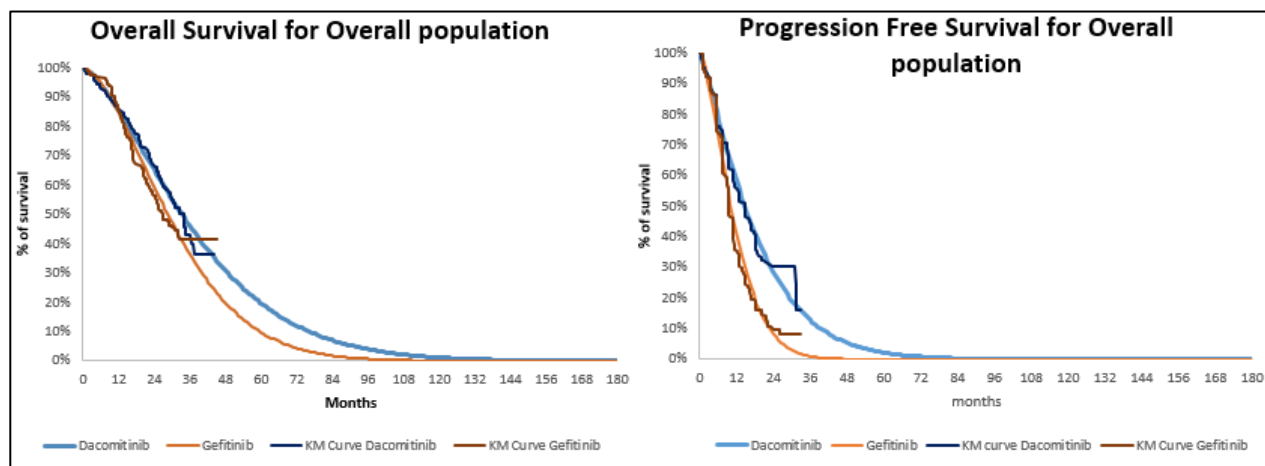


Figur 5: Totaloverlevelse i ARCHER 1050 (12).

Innsendt helseøkonomisk modell

De relative effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen bygger på resultatene fra PFS- og OS-analysene fra ARCHER 1050 (Figur 3 og Figur 5). PFS-estimaterne som ligger til grunn i Pfizers base case bygger på sykdomsprogresjon som vurdert av en blindet uavhengig komité (dvs. det primære endepunktet i studien), men modellen inneholder også muligheten å bruke PFS som vurdert av utprøvere i studien (sekundært endepunkt).

For å ekstrapolere studieresultatene for PFS og OS utover de observerte resultatene i ARCHER 1050 har Pfizer parametrisk framskrevet PFS og OS basert på KM-data fra ITT-populasjonen i den helseøkonomiske modellen. I sitt base case har Pfizer valgt funksjonsformen Weibull til fremskriving av både PFS og OS for begge armer i modellen (Figur 6).



Figur 6: Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i Pfizers base case.

For framskrivning av PFS-kurvene argumenterer Pfizer med at Weibull gir det mest troverdige langtidsestimatet, kombinert med god matematisk tilpasning etter AIC/BIC. For ekstrapolering av OS hevder Pfizer at funksjonsformene log-logistisk, logNormal og eksponentiell overestimerer langtidsoverlevelsen i dakomitinib-armen, og virker lite klinisk troverdige. Basert på innspill fra klinikere vurderte de at Weibull ga de mest troverdige langtidsestimatene. Pfizer henviser også til en publisert kostnadseffektivitetsanalyse hvor behandling med afatinib ble direkte sammenlignet med gefitinib til førstelinjebehandling av avansert EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Denne analysen var basert på fase IIB-studien LUX-Lung 7, hvor funksjonsformen Weibull ble vurdert å være best egnet til framskrivning av PFS og OS basert på AIC (16). I sitt base case har Pfizer valgt å framskrive PFS og OS individuelt for hver studiearm, men modellen inneholder også muligheten til å framskrive effektdataene felles (dvs. anta at det foreligger proporsjonal hasard mellom behandlingene).

I Pfizers base case (dvs. med individuell framskrivning med Weibull-funksjon for PFS og OS) er median PFS 14,74 måneder for dakomitinib-armen og 10,25 måneder for gefitinib-armen, og median OS 33,36 måneder for dakomitinib-armen og 28,55 måneder for gefitinib-armen.

For å sikre den kliniske validiteten til overlevelsesestimaterne i modellen, blir mortalitetsraten i hver modellsyklus kontrollert mot bakgrunns mortaliteten til normalbefolkningen. Dette skal sørge for at mortaliteten til pasientene i modellen aldri faller under et minimumsnivå tilsvarende mortaliteten i normalbefolkningen. Bakgrunns mortaliteten i modellen er beregnet basert på livstabeller fra den canadiske befolkningen i perioden 2010–2012.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener generelt det er en styrke at effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen er informert av såpass modne data som vist i Figur 3 og Figur 5. I seg selv kan dette bidra til redusert usikkerhet rundt framskrivningen av PFS- og OS-data fra ARCHER 1050. Som vist i Figur 4 var det imidlertid noe usikkerhet knyttet til hvorvidt PFS-gevinsten ved behandling med dakomitinib som ble observert for ITT-populasjonen i studien også omfattet pasienter av ikke-asiatisk opprinnelse – en pasientpopulasjon

som nødvendigvis er svært relevant for norsk klinisk praksis – ettersom punkttestimatet for hasard ratioen til denne subgruppen var betydelig høyere enn tilsvarende for ITT-populasjonen. Det må imidlertid poengteres at den ikke-asiatiske subgruppen var av begrenset utvalgsstørrelse (n=57 og n=49 for henholdsvis dakomitinib- og gefitinib-armen), som gjør analysen mer sårbar for tilfeldig variasjon, og det tilhørende 95 % konfidensintervallet var bredt. I den endelige OS-analysen fra studien ble heller ikke denne tendensen observert, og hasard ratioen for den ikke-asiatiske subgruppen i dakomitinib-armen (0,721) var lavere enn for den asiatiske subgruppen (0,821), dog også her var konfidensintervallet veldig bredt. Pfizer poengterer at en faktor som kan ha bidratt til den tilsynelatende forskjellen i PFS-gevinst mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter er andelen pasienter over 75 år som var om lag dobbelt så høy i dakomitinib-armen (28,1 %) sammenlignet med gefitinib-armen (14,3 %) i den ikke-asiatiske subgruppen. Legemiddelverket mener det virker sannsynlig at den tilsynelatende dårligere effekten som ble observert blant de ikke-asiatiske pasientene i PFS-analysen i stor grad er en konsekvens av den lave utvalgsstørrelsen til denne subgruppen. Legemiddelverket vil likevel påpeke at dette gir noe usikkerhet i overførbarheten av resultatene fra studien til den norske pasientpopulasjonen.

Som beskrevet i kapittel 3.1, var pasienter med hjernemetastaser ekskludert fra inklusjon i ARCHER 1050. Hjernemetastaser er en prognostisk faktor som er assosiert med økt sykkelighet og redusert levetid, og det er estimert at dette foreligger på diagnosetidspunktet hos om lag 10–20 % av pasientene med NSCLC. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at observert effekt i begge studiearmene i ARCHER 1050 kan være noe overestimert, sammenlignet med den forventede pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid usikkert hvorvidt dette har noen vesentlig innvirkning på den relative effektforskjellen mellom dakomitinib og gefitinib i den helseøkonomiske modellen, gitt at denne berikingen med relativt «friske» pasienter forekom i begge studiearmene. Legemiddelverket vil likevel påpeke at dette bidrar med noe usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket vil også påpeke at legemiddelbehandlingen pasientene mottok i ARCHER 1050 etter sykdomsprogresjon generelt var noe avvikende fra norsk klinisk praksis. I henhold til norske behandlingsretningslinjer bør pasienter med god allmentilstand som progredierer etter behandling med EGFR-TKI tilbys platinumdublett som førstelinjes kjemoterapi (2). I ARCHER 1050 fikk rett over 50 % av pasientene i begge studiearmene som mottok andrelinjebehandling etter sykdomsprogresjon behandling med kjemoterapi. Blant de resterende pasientene i begge studiearmene fikk i nærmere 20 % andrelinjebehandling med tredje generasjons TKI (f. eks. osimertinib) og en noe lavere andel behandling med andre EGFR-TKler (f. eks. erlotinib, afatinib, icotinib) (12). Osimertinib er ikke besluttet innført som andrelinjebehandling i Norge, og fortsatt behandling med andre TKler er heller ikke anbefalt andrelinjebehandling i norske retningslinjer. Legemiddelverket mener det er usikkert hvilken innvirkning dette eventuelt vil ha på overlevelsesestimaterne fra ARCHER 1050, men vurderer at dette også bidrar med en grad av usikkerhet mht. overførbarhet. Pfizer har imidlertid lagt til grunn at pasientene får behandling i henhold til norske retningslinjer i beregningene av behandlingskostnader etter sykdomsprogresjon, se kapittel 4.1.2.

Framskrivning av progresjonsfri overlevelse

Den helseøkonomiske modellen inneholder to alternativer for modellering av PFS; enten PFS som vurdert av IRC (primært endepunkt i studien), eller PFS som vurdert av behandlende utprøver (sekundært endepunkt i studien). Ettersom ARCHER 1050 hadde et åpent studiedesign, vurderer Legemiddelverket at IRC-vurdert PFS har redusert risiko for *bias*, og vil legge dette til grunn for ekstrapolering av PFS-estimatene i sin hovedanalyse.

I sitt base case har Pfizer valgt å ekstrapolere PFS-estimatene med Weibull-funksjonen, og begrunner dette at denne funksjonsformen har god matematisk tilpasning, klinisk troverdighet, samt at denne funksjonsformen har blitt benyttet i en tidligere publisert kostnadseffektivitetsanalyse av en tilsvarende pasientpopulasjon. Ettersom PFS-resultatene fra ARCHER 1050 er relativt modne har matematisk tilpasning nokså stor vekt, og Weibull har nest best tilpasning mht. AIC og BIC for begge modell-arter, etter log-logistisk. Legemiddelverket er imidlertid enig med Pfizer i at log-logistisk synes å gi i overkant optimistiske langtidsestimater for dakomitinib-armen, med en 3-års-PFS på 18,78 %, og 10-års-PFS på 3,46 %. Dette resulterer i at PFS-kurven til dakomitinib krysser OS-kurven etter omtrent 7 år, som virker usannsynlig. Med Weibull er 3- og 10-års-PFS for dakomitinib-armen henholdsvis 12,8 % og 0,01 %. Legemiddelverket godtar derfor at PFS-estimatene i den helseøkonomiske modellen framskrives med Weibull-funksjonen som i Pfizers base case.

Framskrivning av totaloverlevelse

I sitt base case har Pfizer valgt å bruke Weibull-funksjonen også til framskrivning av OS, på bakgrunn av god matematisk tilpasning, klinisk troverdighet og at denne funksjonsformen har blitt benyttet i en tidligere publisert kostnadseffektivitetsanalyse av tilsvarende pasientpopulasjon. Pfizer påpeker spesifikt at funksjonsformene log-logistisk, log-normal og eksponentiell kan utelukkes ettersom de gir svært optimistiske langtidsestimater for dakomitinib-armen, noe Legemiddelverket er enig i. Av de tre gjenværende funksjonsformene, vurderer Legemiddelverket at også generalisert gamma kan utelukkes, ettersom denne fører til at OS-kurvene krysser hverandre etter omtrent 4 år, hvorpå OS er vesentlig bedre for pasientene i gefitinib-armen enn i dakomitinib-armen. Legemiddelverket mener dette virker lite sannsynlig. Legemiddelverket vurderer også at Gompertz sannsynligvis til en viss grad vil underestimere langtids-OS i gefitinib-armen i modellen. Med Gompertz er OS ved 5 år 5 % i gefitinib-armen. Det er estimert at 5-årsoverlevelsen blant pasienter med metastatisk NSCLC er om lag 6 % (17). Den aktuelle pasientpopulasjonen omfatter imidlertid også pasienter med lokalavansert NSCLC, og ettersom disse pasientene har noe bedre prognose, mener Legemiddelverket at estimert 5-års OS i modellen bør ligge noe over dette. Framskrivning med Weibull-funksjonen i modellen resulterer i en estimert 5-års-OS på 10 % for gefitinib-armen, noe Legemiddelverket mener virker troverdig. Framskrivning med Weibull resulterer også i at gjennomsnittlig (udiskontert) tid fra sykdomsprogresjon til død i modellen blir tilnærmet identisk mellom armene. Legemiddelverket mener dette virker biologisk plausibelt, ettersom det er lite som tyder på behandling med dakomitinib eller gefitinib skal ha noen innvirkning på etterfølgende behandling ved NSCLC. Legemiddelverket godtar at OS-estimatene i den helseøkonomiske modellen framskrives med Weibull-funksjonen som i Pfizers base case.

For å unngå at pasientene i modellen på noe tidspunkt har lavere dødelighet enn normalbefolkningen, blir mortalitetsraten for hver modellsyklus kontrollert mot bakgrunnsdødeligheten til normalbefolkningen, basert på canadiske data fra 2010–2012. Legemiddelverket stiller seg i utgangspunktet kritisk til at det ikke ble benyttet norske data til dette formålet, men ettersom pasientene i modellen generelt har svært høy dødelighet, vurderer Legemiddelverket at dette har begrenset eller ingen innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ARCHER 1050 ble det observert bivirkninger hos >99 % av alle pasientene i dakomitinib-armen, og hos 98 % av pasientene i gefitinib-armen. Behandlingsrelaterte bivirkninger assosiert med dakomitinib var i hovedsak av mild til moderat art, og håndterbare ved hjelp av dosereduksjon eller doseringsopphold. De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i dakomitinib-armen var diare (87 %), neglerotbetennelse (62 %), akneiform dermatitt (49 %) og stomatitt (44 %). De hyppigst rapporterte bivirkningene (uansett grad) i gefitinib-armen var diare (56 %), økt alanin aminotransferase (ALAT) (39 %) og økt aspartat aminotransferase (ASAT) (36 %). Bivirkninger av grad 3 forekom hos i alt 51 % av pasientene i dakomitinib-armen og 30 % av pasientene i gefitinib-armen. Bivirkninger av grad 4 forekom hos 2 % av pasientene i begge studiearmene.

Dødsfall som av utprøverne ble ansett som bivirkninger forekom hos 10 % av pasientene i dakomitinib-armen og 9 % av pasientene i gefitinib-armen. Under behandlingsperioden og opp til 28 dager etter siste dose, døde tre pasienter i studien av behandlingsrelatert toksisitet: to i dakomitinib-armen og én i gefitinib-armen. Permanent avslutning av behandlingen som følge av bivirkninger forekom hos 10 % av pasientene i dakomitinib-armen og 7 % av pasientene i gefitinib-armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer kostnader for alle behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert hos ≥ 2 % av pasientene i dakomitinib-armen i ARCHER 1050. Bivirkninger som er inkludert i modellen, samt frekvensen av dem er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Bivirkninger som er inkludert i den helseøkonomiske modellen, samt frekvensen av dem. Basert på ARCHER 1050.

Adverse Events	Dakomitinib	Gefitinib
Anaemia	0,4%	0,9%
Decreased appetite	2,2%	0,0%
Dermatitis acneiform	13,7%	0,0%
Diarrhoea	7,9%	0,4%
Hypokalaemia	2,2%	0,0%
Paronychia	7,5%	1,3%
Rash	4,0%	0,0%
Stomatitis	3,5%	0,0%

Kostnadene for alle bivirkninger i modellen inntreffer kun den første modellsyklusen, med frekvensen vist i tabellen over. Modellen inkluderer kun bivirkninger for pasientene under førstelinjebehandling, og ikke for påfølgende behandlingslinjer. Bivirkninger medfører kun kostnader i modellen, og ikke tap av nytte.

Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen inkluderer kun behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 og 4 som forekom hos ≥ 2 % av pasientene i dakomitinib-armen. Det var imidlertid kun to behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 og 4 som hadde en insidens på ≥ 2 % i gefitinib-armen; økte nivåer av leverenzymene ALAT og ASAT. Legemiddelverket vurderer at økte nivåer av disse markørene ikke vil medføre økt ressursbruk av betydning, og at det er akseptabelt at disse bivirkningene er ekskludert fra den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket stiller seg imidlertid kritiske til at bivirkningene pustuløst utslett og makulopapuløst utslett, som begge hadde en insidens over 2 % i dakomitinib-armen, ikke er inkludert i modellen. Pfizer har ikke oppgitt noen begrunnelse for at disse bivirkningene er ekskludert. Pfizer skriver likevel at hvis disse bivirkningene er av interesse kan man anta samme estimerte kostnad for disse som for bivirkningen utslett («rash») – som er inkludert i modellen – og sette frekvensen av utslett lik summen av frekvensene av pustuløst utslett, makulopapuløst utslett og utslett fra ARCHER 1050. Legemiddelverket godtar denne tilnærmingen for å inkludere de to utelatte bivirkningene, og vil derfor legge dette til grunn i begge modellarmen i sin hovedanalyse.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer kun bivirkninger ved førstelinjebehandling. Ettersom legemiddelbehandlingen i påfølgende behandlingslinjer generelt er lik mellom behandlingsarmene i modellen, vurderer Legemiddelverket at en eventuell inklusjon av bivirkninger for påfølgende behandling ville hatt neglisjerbar innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

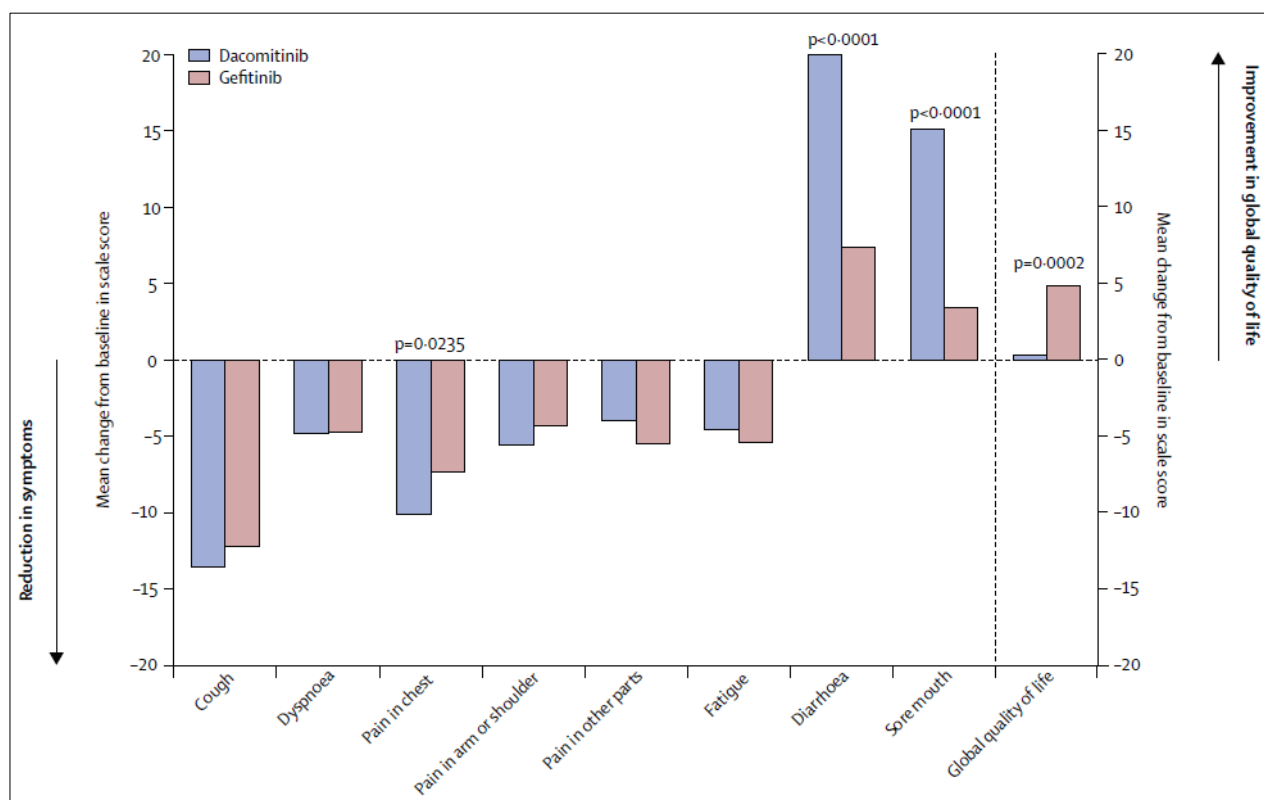
3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I ARCHER 1050 ble data på helserelatert livskvalitet hentet inn direkte fra studiepopulasjonen med det generiske instrumentet EQ-5D-3L. Livskvalitetsdata ble også innhentet med det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30, og det lungekreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-LC13. Data ble innhentet fra pasientene ved baseline, på dag 8 og 15 av første behandlingssyklus, på dag 1 av hver påfølgende behandlingssyklus, ved avslutningen av behandlingen, og ved 28-dagers oppfølgingsvisitt. Ved baseline var det ingen forskjeller av betydning mellom studiearmene målt ved alle de ovennevnte instrumentene.

Det ble gjort en «mixed model for repeat measure»-analyse som vurderte endring i lungekreftassosierte symptomer i løpet av behandlingsperioden. Analysen viste en generelt lik forbedring i de fleste symptomer mellom begge behandlingsgrupper, med en statistisk signifikant større forbedring fra baseline i dakomitinib-armen for brystmerter, dog denne forskjellen var ikke ansett som klinisk signifikant. For symptomene diare og sår munn, var det imidlertid en klinisk og statistisk signifikant større forverring fra

baseline for pasientene i dakomitinib-armen sammenlignet med gefitinib-armen. Forbedring i total livskvalitet var statistisk signifikant høyere i gefitinib-armen enn i dakomitinib-armen (Figur 7).



Figur 7: Endring fra baseline i lungekreftassosierte symptomer og global livskvalitet i ARCHER 1050 (11).

Innsendt helseøkonomisk modell

I Pfizers base case i den helseøkonomiske modellen er nyttevektene som benyttes knyttet til behandlingslinje, dvs. at det er separate nyttevekter som legges til grunn for pasienter i første-, andre- og tredjelinje, samt støttebehandling («best supportive care» - BSC). Pfizer begrunner dette med at evidens fra et målrettede litteratursøk indikerer at nytte for denne pasientgruppen avhenger av behandlingstype og behandlingslinje, og henviser til en studie hvor EQ-5D-data ble innhentet fra pasienter med NSCLC (18) og en publisert kostnadseffektivitetsanalyse av osimertinib vs. platinumdublett til andrelinjebehandling av pasienter med NSCLC (19).

Nyttevektene som legges til grunn for pasienter i førstelinje er hentet direkte fra EQ-5D-3L-data fra ARCHER 1050, estimert for hver behandlingsarm. Nyttvektene som benyttes for påfølgende behandlingslinjer er hentet fra litteraturen etter et målrettet litteratursøk blant metodevurderinger fra NICE og andre studiepublikasjoner. Nyttvektene som ligger til grunn for de ulike behandlingslinjene i Pfizers base case er vist i Tabell 7. Alle nyttevektene er verdsatt med UK-tariffer.

Tabell 7: Nyttevekter per behandlingslinje i den helseøkonomiske modellen.

	Behandling	Nyttevekt	Kilde
Førstelinjebehandling	Dakomitinib	0,780	ARCHER 1050
	Gefitinib	0,828	ARCHER 1050
Andrelinjebehandling	Platinumbasert kjemoterapi	0,778	Betranou et al 2018 (19)
Tredjelinjebehandling	Atezolizumab eller kjemoterapi (enkeltkomponent)	0,620	Chouaid et al 2013 (18)
Best supportive care		0,470	Nafees 2008 (20)

Tiden pasienten tilbringer i førstelinjebehandling i modellen er satt lik TTD-kurvene fra ARCHER 1050 (se kapittel 3.2). Behandlingslengden i andre- og tredjelinje er basert på en studie av Sequist et al, som undersøkte utfall av påfølgende behandling etter førstelinjebehandling med afatinib i de randomiserte studiene LUX-Lung 3, 6 og 7 (21). Behandlingslengden og typen behandling i andre- og tredjelinje er like mellom begge armer i modellen. Andelen pasienter som får behandling i påfølgende linjer er basert på observerte data fra ARCHER 1050, og er noe høyere i gefitinib-armen enn i dakomitinib-armen (Tabell 8). Ved avslutning av førstelinjebehandling i modellen går pasientene direkte videre til enten neste behandlingslinje eller BSC, med tilhørende nyttevekter som vist i tabellen over. Tilsvarende skjer ved avslutning av andrelinjebehandling. Ved avslutning av tredjelinjebehandling går samtlige pasienter over til BSC.

Tabell 8: Påfølgende behandlingslinjer i den helseøkonomiske modellen.

	Behandlingsarm	Andel pasienter som får behandling i denne linjen	Gjennomsnittlig behandlingsvarighet
Andrelinje	Dakomitinib	50 %	2,9 måneder
	Gefitinib	62 %	2,9 måneder
Tredjelinje	Dakomitinib	■	2,5 måneder
	Gefitinib	■	2,5 måneder

Nyttetap som følge av bivirkninger er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen. Pfizer hevder at ettersom nyttevektene er basert på EQ-5D-data innhentet direkte fra studiepopulasjonen i ARCHER 1050 og er estimert for hver behandlingsarm, vil bivirkningsbyrden for behandlingene være fanget opp av dette. Pfizer har ikke aldersjustert nyttevektene i modellen, og hevder at som følge av den relativt korte

forventede levetiden til den aktuelle pasientpopulasjonen vil en eventuell aldersjustering ikke ha innvirkning av betydning på resultatet av analysen.

Under utredningen av denne metodevurderingen oppdaget Legemiddelverket at den helseøkonomiske modellen inneholdt en feil, som førte til at andelen pasienter som genererte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i begge modellarmer faktisk var større enn andelen pasienter som var i live til enhver tid i modellen. Legemiddelverket fikk derfor tilsendt en oppdatert helseøkonomisk modell, hvor denne feilen var rettet. På etterspørsel fra Legemiddelverket inneholdt den oppdaterte modellen i tillegg muligheten til å estimere nytte basert på helsetilstand, dvs. før og etter sykdomsprogresjon, fremfor per behandlingslinje som i Pfizers base case. I denne modellen er nyttevekter før sykdomsprogresjon basert på EQ-5D-data fra ARCHER 1050, mens nyttevekter etter sykdomsprogresjon er hentet fra litteraturen (Tabell 9). Ifølge Pfizer er det ikke mulig å benytte EQ-5D-data fra ARCHER 1050 til å informere nyttevektene i postprogresjonsstadiet, ettersom dette kun ville vært basert på to målinger – én ved sykdomsprogresjon, og én ved oppfølging 28 dager etter sykdomsprogresjon. Dette ville dermed i liten grad vært i stand til å fange opp den helse relaterte livskvaliteten til pasientene i hele intervallet fra sykdomsprogresjon til død.

Tabell 9: Nyttevekter per helsetilstand i den helseøkonomiske modellen.

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
Progresjonsfri		
Dakomitinib	0,7796	ARCHER 1050
Gefitinib	0,8282	ARCHER 1050
Postprogresjon (begge armer)	0,58	Chouaid et al 2013 (18)

Legemiddelverkets vurdering

I den siste versjonen av den helseøkonomiske modellen Legemiddelverket har mottatt kan akkumulert helsenytte i begge behandlingsarmer estimeres både fordelt på behandlingslinjer (som i Pfizers base case), og fordelt på helsetilstand (pre- og post sykdomsprogresjon). Pfizer hevder at deres målrettede litteratursøk for å innhente nyttevekter til analysen indikerte at nytten til den aktuelle pasientpopulasjonen avhenger av hvilken behandling de mottar, samt hvilken behandlingslinje de befinner seg i (første-, andre-, eller tredjelinje), og at dette har dannet grunnlaget for hvordan de har modellert nytte i sitt base case. Legemiddelverket mener imidlertid det er flere vesentlige svakheter med måten Pfizer har modellert dette på i sitt base case. Slik modellen er bygd opp, vil pasienter som avslutter førstelinjebehandling med dakomitinib eller gefitinib deretter gå direkte til neste behandlingslinje. Der vil pasientene ha en fast nyttevekt så lenge andrelinjebehandlingen pågår (estimert til 2,9 måneder basert på eksterne data) hvorpå de beveger seg direkte til tredje behandlingslinje og denne linjens tilhørende nyttevekt i ytterligere 2,5 måneder før de går videre til BSC. Både nyttevektene og behandlingens lengde for alle påfølgende behandlingslinjer etter den første er basert på eksterne data, som i seg selv er et vesentlig usikkerhetsmoment. Videre antas det at pasientene som avslutter behandling i andre- eller tredjelinje umiddelbart starter opp behandlingen i neste linje, og det hensyntas ikke at pasientene vil få redusert livskvalitet etter sykdomsprogresjon innenfor en gitt behandlingslinje – noe som fremkommer tydelig at

er tilfelle i artikkelen til Chouaid et al (18). Legemiddelverket mener at en slik semi-sekvensiell metode for beregning av nytte i utgangspunktet kan være godt egnet for en tilstand som EGFR-positiv NSCLC, hvor det er snakk om et begrenset antall behandlingslinjer, men at det da bør ha vært implementert med et større detaljnivå, hvor en hensyntar både variasjoner i livskvalitet innenfor de ulike behandlingslinjene (spesielt pre- og postprogresjon) og den faktiske tiden til oppstart av hver behandlingslinje. I sin nåværende form, mener Legemiddelverket at den innsendte modellvarianten som beregner nytte basert på behandlingslinjer gir svært usikre estimater på total nytte som genereres i hver behandlingsarm etter sykdomsprogresjon, og velger derfor å forkaste dette til fordel for modellvarianten hvor generert nytte er estimert per helsetilstand. Sistnevnte modellstruktur er i tillegg godt kjent fra litteraturen, og er en vanlig tilnærming for modellering av nytte ved kreftsykdommer. Denne endringen har vesentlig innvirkning på resultatet av analysen. Dette skyldes i hovedsak at i modellen hvor nytte er knyttet til behandlingslinje er behandlingsvarigheten i første linje av svært stor betydning, og ettersom pasientene i gefitinib-armen i større grad ble behandlet forbi sykdomsprogresjon sammenlignet med pasientene i dakomitinib-armen (se kapittel 3.2). Dette gir dette en betydelig økning i den totale nyttegevinsten som genereres i gefitinib-armen.

Legemiddelverket mener generelt det er en styrke at nyttevektene for pasientene i preprogresjonsstadiet i modellen er innhentet direkte fra pasientene i ARCHER 1050 ved hjelp av instrumentet EQ-5D-3L, som er Legemiddelverkets fortrukne instrument for modellering av helse relatert livskvalitet. Legemiddelverket vil likevel poengtere at ARCHER 1050 var en åpen studie, som potensielt vil ha innvirkning på pasientenes besvarelser på EQ-5D-skjemaet. Legemiddelverket mener imidlertid det virker rimelig at pasientene i dakomitinib-armen har en lavere nyttevekt enn pasientene i gefitinib-armen, gitt ulikhetene i bivirkningsprofil og forskjellene i lungekreftassosierte symptomer vist i Figur 7. EQ-5D-data fra ARCHER 1050 kunne ikke anvendes til å modellere nytte etter første behandlingslinje, ettersom det kun ble innhentet fra EQ-5D-data fra studiepopulasjonen frem til 28 dager etter sykdomsprogresjon.

Legemiddelverket mener det i utgangspunktet er en vesentlig svakhet at Pfizer kun har gjennomført et målrettet litteratursøk, fremfor et systematisk litteratursøk, for å innhente nyttevekter til pasientene etter sykdomsprogresjon i første behandlingslinje. Men ettersom pasientene i hovedsak får den samme behandlingen etter sykdomsprogresjon, samt at tiden fra sykdomsprogresjon til død er tilnærmet lik i begge modellarmene, så er ikke den eksakte nyttevekten som legges til grunn i postprogresjonsstadiet av avgjørende betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener likevel at 0,58 som postprogresjonsnyttvekt som er hentet fra Chouaid et al 2013 (18) er beregnet på feil grunnlag. Denne nyttevekten er en gjennomsnittsverdi basert på EQ-5D-data fra pasienter med avansert NSCLC som har opplevd sykdomsprogresjon i første, andre og tredje-/fjerde behandlingslinje. Derimot inneholder helsetilstanden «post-progresjon» i modellen alle pasienter som har progrediert etter førstelinjebehandling. Det vil si at den også inneholder pasienter som ikke har progrediert på behandling i andre eller tredje-/fjerde behandlingslinje. Legemiddelverket har derfor beregnet et vektet gjennomsnitt av nyttevektene til pasientene i artikkelen til Chouaid et al 2013 som har progrediert fra første behandlingslinje. Dette resulterer i et vektet gjennomsnitt på 0,64, som Legemiddelverket vil legge til grunn som nyttevekt for pasientene i postprogresjonsstadiet i begge modellarmene i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket har utforsket innvirkningen av ulike nyttevekter i postprogresjonsstadiet på resultatet av den helseøkonomiske analysen i sensitivetsanalyser (se kapittel 4.2.3).

Den innsendte helseøkonomiske modellen inneholder ikke muligheten til å inkludere nyttetap som følge av bivirkninger. Pfizer hevder at siden nyttevektene i preprogresjonsstadiet i modellen er estimert basert på EQ-5D-data innhentet direkte fra pasientene i ARCHER 1050, så er eventuelle innvirkninger av bivirkninger på pasientenes helserelaterte livskvalitet allerede fanget opp. Legemiddelverket er enig i at det er sannsynlig at innvirkningen av den økte forekomsten av bivirkninger i dakomitinib-armen sammenlignet med gefitinib-armen generelt er fanget opp av nyttevektene i modellen. Legemiddelverket vurderer imidlertid at det er sannsynlig at EQ-5D-instrumentet i dette tilfellet ikke nødvendigvis er finmasket nok til å fange opp nyttetapet som kan følge av alle de alvorlige bivirkningene som kan forekomme ved behandling med dakomitinib, spesielt diare og hudbivirkninger. Ettersom det i hovedsak var pasientene i dakomitinib-armen i studien som disse bivirkningene av grad 3 eller høyere (se kapittel 3.4.2), mener Legemiddelverket at det er sannsynlig at estimerte inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) i den helseøkonomiske analysen kan være noe underestimert som følge av at nyttetap ved bivirkninger ikke er inkludert i modellen.

Oppsummert vil Legemiddelverket i sin hovedanalyse legge til grunn modellvarianten hvor nytte er estimert per helsetilstand, samt endre nyttevekten for pasienter i postprogresjonsstadiet fra 0,58 til 0,64.

4 ØKONOMISK ANALYSE

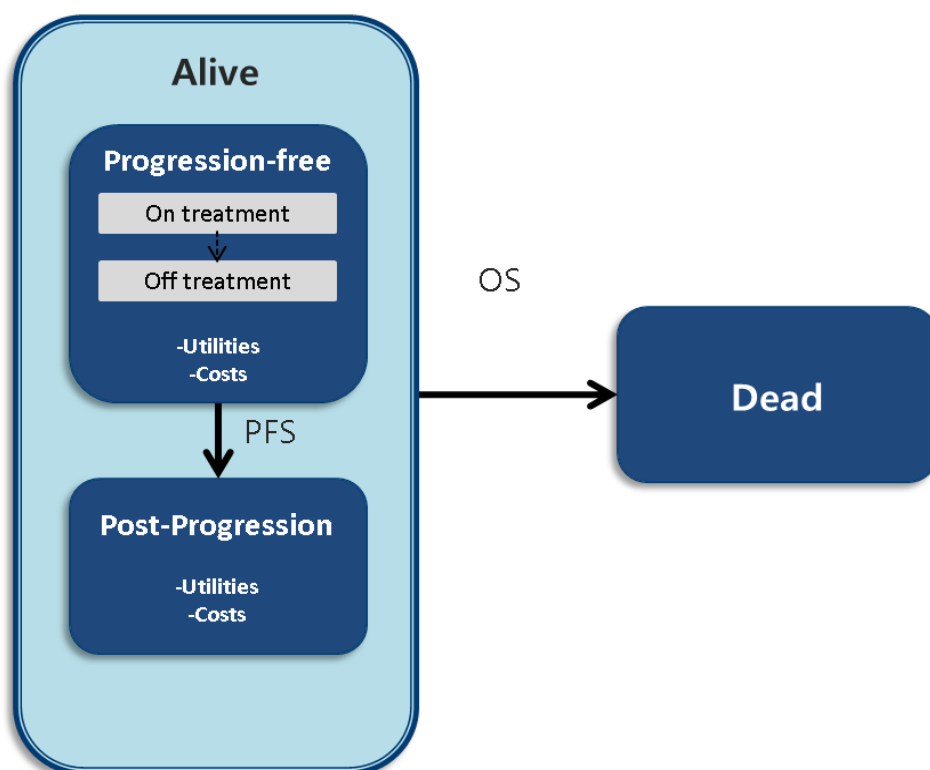
I den økonomiske analysen sammenlignes dakomitinib med gefitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC i en kostnad-per-QALY-analyse.

Pfizer leverte opprinnelig en helseøkonomisk modell hvor nytte ble estimert per behandlingslinje. På etterspørsel fra Legemiddelverket ble det senere levert en oppdatert modell hvor nytte ble estimert per helsetilstand (preprogresjon, postprogresjon og død). Ettersom sistnevnte modell utgjør grunnlaget for Legemiddelverkets hovedanalyse, er det kun modellverket fra denne modellen som presenteres og vurderes under.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Pfizer har levert en areal under kurven-modell (partitioned survival model) med tre helsetilstander; progresjonsfri, postprogresjon og død. Andelen pasienter som befinner seg i de ulike stadiene til enhver tid er definert av overlevelseskurver. Pasientene i modellen starter alle i helsetilstanden progresjonsfri, og kan over tid enten bli værende, oppleve sykdomsprogresjon eller død. Modellstrukturen er vist i figuren under.



Figur 8: Modellstruktur for den innsendte helseøkonomiske analysen.

Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde informeres direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS fra ARCHER 1050, mens andelen pasienter som befinner seg i postprogresjonsstadiet er differansen mellom PFS og OS. Behandlingslengden i første behandlingslinje informeres direkte av TTD-kurvene fra ARCHER 1050. Ettersom TTD-kurvene generelt lå noe over PFS-kurvene til sine respektive studiearmene, blir det dermed beregnet legemiddelkostnader for førstelinjebehandling også delvis inn i postprogresjonsstadiet. Ved avslutning av førstelinjebehandling mottar pasientene i modellen påfølgende behandlingslinjer eller BSC.

Modellen har en sykluslengde på 28 dager og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver helsetilstand, hendelser og behandling de får. Det er gjort halvsykluskorrigerings i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte helseøkonomiske modellen har en struktur som er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling. Denne typen modell har utgjort grunnlaget for helseøkonomiske analyser i en rekke metodevurderinger. Legemiddelverket har utført AUC-modeller er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er transparent og lett anvendelig, og viktige parametere er enkle å endre. Legemiddelverket vil poengtere at den opprinnelig innsendte modellen inneholdt en kritisk feil, hvor andelen pasienter som genererte QALYs til analysens resultat var større enn andelen pasienter som faktisk var i live til enhver tid i modellen. Legemiddelverket identifiserte denne feilen, og fikk levert en oppdatert modell hvor feilen var rettet opp.

Legemiddelverket godtar den innsendte helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Et norsk helsetjenesteperspektiv er antatt i modellen. Som tilleggsanalyse tillater modellen at man tar hensyn til indirekte kostnader.

Pfizer har valgt en tidshorisont av 15 år. I samsvar med overlevelsesdata til den aktuelle pasientpopulasjonen så tilsvarer dette et livstidsperspektiv.

Begge kostnader og helsegevinster er diskontert med 4% per år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at analyseperspektivet, diskonteringen og den valgte tidshorisonten er i tråd med retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlaget for hurtig metodevurdering av legemidler, og godtar derfor disse i denne saken.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

De direkte kostnader er delt inn i følgende kategorier:

Førstelinje legemiddelkostnader (inkl. bivirkningskostnader)

Denne kategorien inneholder første linje legemiddelkostnader, administrasjonskostnader og kostnader relatert til bivirkninger.

Månedlige legemiddelkostnader er basert på pris per mg og anbefalt dosering i mg og administrasjonskostnader (monthly dispensing fee). Ettersom dakomitinib ikke hadde fått godkjent maks AUP på innsendingstidspunktet av dokumentasjonen til denne metodevurderingen, ble AIP for preparatet benyttet som «proxy» for maks AUP eks. mva. i Pfizers base case. Se Tabell 10 for legemiddelkostnadene med oppdatert maks AUP eks mva. for dakomitinib. Dakomitinib er markedsført i tre ulike styrker, men ettersom alle styrkene har samme pris, er det kun én pakningspris for dakomitinib som inngår i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 10: Pakningspriser (maks AUP, eks mva) som inngår i den helseøkonomiske analysen.

Behandling	Produktnavn	Styrke	Antall tabletter per pakning	Pakningspriser (maks AUP, eks. mva)
Dakomitinib	Vizimpro	45 mg	30	NOK 27 074,32
Gefitinib	Iressa	250 mg	30	NOK 16 512,64

Doseintensiteten for dakomitinib og gefitinib er basert på bruk i ARCHER 1050 og tilsvarer henholdsvis

Pfizer har inkludert bivirkningskostnader for bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i det minste av 2% av pasientene i ARCHER 1050. Kostnader relatert til håndtering av bivirkninger er inkludert som en éngangssum i første modellsyklus. Bivirkningskostnader som Pfizer har brukt i sin base case vises i Tabell 11.

Tabell 11: Bivirkningskostnader som inngår i Pfizers base case.

Adverse Event Cost	Frequency of Adverse Events			
	Cost per event	Kilde	Dakomitinib	Gefitinib
Anaemia	NOK1 875	DRG9170	0,4%	0,9%
Decreased appetite	NOK0	N/A	2,2%	0,0%
Dermatitis acneiform	NOK1 250	DRG909E	13,7%	0,0%
Diarrhoea	NOK2 054	DRG9600	7,9%	0,4%
Hypokalaemia	NOK1 875	DRG9170	2,2%	0,0%
Paronychia	NOK1 474	DRG9090	7,5%	1,3%
Rash	NOK1 250	DRG909E	4,0%	0,0%
Stomatitis	NOK2 054	DRG9060	3,5%	0,0%

Administrasjons- og oppfølgingskostnader

Modellen inkluderer kostnader i forbindelse med administrering av legemiddelet der det er relevant. Administrasjons- og oppfølgingskostnader er inkludert per behandlingslinje og delt opp i outpatient visits, unscheduled hospitalization, and outpatient interventions. Kostnadene som er vist i Tabell 11 er hentet fra DRG koder for polikliniske konsultasjoner for hver bivirkning. Pfizer har ikke tatt med kostnader for sykehusinnleggelse som følge av bivirkninger, ettersom de antar at alle bivirkninger kunne håndteres poliklinisk.

Etterfølgende behandling

Pfizer har lagt inn kostnader for etterfølgende behandling i andre, tredje og etterfølgende behandlingslinjer i modellen. Inkluderte kostnader skal være i samsvar med norske retningslinjer. Etterfølgende behandling inkluderer legemiddelkostnader og administrasjonskostnader. Bivirkningskostnader relatert til etterfølgende behandling er ikke tatt med. Tabell 12 viser pasientfordelingen i andre- og tredjelinjebehandling avhengig av første linje behandling, mens Tabell 13 viser de relaterte kostnader som de ble inkludert i Pfizers basecase. Andelen pasienter som mottar andre- og tredjelinjebehandling i hver arm i modellen er basert på studiedata fra ARCHER 1050.

Tabell 12: Fordeling av pasienter i andre og tredje behandlingslinje.

	Modell-arm	
	Dakomitinib	Gefitinib
Andre behandlingslinje		
Andel pasienter som mottar andrelinjebehandling	50%	62%
Platinum-basert kjemoterapi (karboplatin + vinorelbin)	100%	100%
Tredje behandlingslinje		
Andel som mottar tredjelinjebehandling	■	■

Single-agent kjemoterapi (pemetreksed)	90%	90%
Immunoterapi (atezolizumab)	10%	10%

Tabell 13: Legemiddel- og administrasjonskostnader i etterfølgende behandlingslinjer i den helseøkonomiske modellen (maks AUP, eks mva).

Treatment	Admin per Cycle	Drug Cost per cycle (28 days)	Admin cost per cycle (16)
Platinum based CT	1,33	NOK19 282,61	NOK4 764,71
Pemetreksed	1,33	NOK24 175,45	NOK4 764,71
Atezolizumab	1,33	NOK63 633,71	NOK4 764,71

Terminale kostnader

Det er inkludert kostnader tilknyttet livets slutfase i modellen. Terminale kostnader ble tatt med som éngangskostnad som ble anvendt for hvert dødsfall. Den totale kostnaden er på 270 067 NOK og er basert på DRG kode 959W.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener generelt at modelleringen av de direkte kostnadene i den helseøkonomiske modellen synes rimelige. Som beskrevet i kapittel 3.4.2 har Legemiddelverket endret frekvensen på bivirkningen «utslett» («rash») fra 4 til 12 %, som en tilnærming for å fange opp kostnadene ved bivirkningene pustuløst utslett og makulopapuløst utslett, ettersom disse bivirkningene var utelatt i Pfizers base case, til tross for en insidens på >2 % i den kliniske studien.

Modelleringen av den etterfølgende behandlingen pasientene i modellen mottar samsvarer generelt godt med norske retningslinjer, selv om den ikke gjenspeiler den etterfølgende behandlingen pasientene i ARCHER 1050 faktisk mottok (se kapittel 3.4.1). Legemiddelverket mener dette er akseptabelt, da dette i det minste fører til at kostnadsbildet ved den etterfølgende behandlingen i modellen i større grad vil gjenspeile norsk klinisk praksis, sammenlignet med om en la den etterfølgende behandlingen pasientene i studien mottok til grunn. Legemiddelverket har oppdatert legemiddelprisen på alle legemidlene som inngår i etterfølgende behandlingslinjer i sin hovedanalyse til gjeldende maks AUP (eks. mva).

Ettersom dakomitinib ikke hadde fått godkjent maks AUP ved tidspunktet for innsending av dokumentasjonen til denne metodevurderingen, har Pfizer benyttet AIP for dakomitinib som en «proxy» for maks AUP, eks. mva. Legemiddelverket har rettet dette opp til maks AUP eks. mva sin hovedanalyse, samt i presentasjonen av Pfizers base case i Tabell 14 under.

Siden sykehusinnleggelse er mye mer kostbar enn polikliniske konsultasjoner er det etter Legemiddelverkets vurdering en fare for å undervurdere oppfølgingskostnader knyttet til bivirkninger, spesielt i dakomitinib-armen. Selv om antallet av sykehusinnleggelse i modellen er null, det er grunn for å anta at sykehusinnleggelse er mer sannsynlig i dakomitinib armene, siden det er flere bivirkninger knyttet

til bruk av dakomitinib sammenliknet med gefitinib. Legemiddelverket har likevel ikke lagt til bivirkningskostnader for eventuelle sykehusinnleggelses i sin hovedanalyse. Denne avgjørelsen er basert på usikkerhet rundt hvor mange pasienter som eventuelt ville blitt innlagt som følge av bivirkning, samt en sensitivitetsanalyse som viser lite effekt på IKER når man legger inn DRG koder som inkluderer overnatting på sykehus, for eksempel DRG- kode 189 for sykdom i fordøyelsesorganer istedenfor DRG kode 906-O for en poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer (se kapittel 4.2.3).

Legemiddelverket mener kostnader i livets slutfase som er lagt til grunn i Pfizers base case synes noe høy, sammenlignet med lignende saker Legemiddelverket har utredet. Sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser imidlertid at denne variabelen har svært liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket har ikke utredet denne kostnaden nærmere. Kostnaden som ble benyttet i denne saken kan derfor ikke uten videre legges til grunn i fremtidige metodevurderinger.

I september 2018 fikk et generisk gefitinib-preparat innvilget europeisk markedsføringstillatelse, men dette preparatet er foreløpig ikke markedsført i Norge. Det er fortsatt usikkert når dette preparatet vil føres på det norske markedet, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at en eventuell markedsføring vil føre til en prisreduksjon på gefitinib i forhold til dagens prisnivå. Det er imidlertid vanskelig å anslå størrelsen på en eventuell prisreduksjon markedsføring av generisk gefitinib føre til, ettersom prisreduksjon på legemidler som finansieres av helseforetakene ikke bestemmes trinnpris på samme måte som legemidler som finansieres under folketrygden. Skulle generisk gefitinib, med påfølgende prisreduksjon fra dagens nivå, komme på det norske markedet i løpet av de neste 1–2 årene, vil dette bety at den IKER Legemiddelverket har beregnet i denne metodevurderingen er underestimert. Det er vanskelig å estimere i hvilken grad IKER er underestimert, siden dette er avhengig av både størrelsen på og tidspunktet for en eventuell prisreduksjon.

Indirekte kostnader

Pfizer har ekskludert indirekte kostnader i sin analyse.

Legemiddelverkets vurdering

Eksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med den nye prioriteringsmeldinga (22) og Legemiddelverket sine retningslinjer.

Legemiddelverket godtar eksklusjonen av indirekte kostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Modellen som Pfizer sendte inn for denne metodevurderingen inneholdt en feil, som førte til at andelen pasienter som genererte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i begge modellarmene var større enn andelen pasienter som faktisk var i live til enhver tid. Legemiddelverket fikk derfor tilsendt en oppdatert

helseøkonomisk modell fra Pfizer, hvor denne feilen var rettet. Det er resultatet fra denne modellen som er presentert som Pfizers base case i tabellen under. Legemiddelverket har i tillegg rettet opp pakningsprisen på dakomitinib fra AIP til maks AUP eks. mva.

Tabell 14: Pfizers base case. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva., diskonterte tall, per pasient

	Dakomitinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader	NOK 1 023 240	NOK 728 571	NOK 294 669
Totale QALYs	1,9516	1,6689	0,2827
Totale leveår	3,0139	2,5290	0,4849
Merkostnad per vunnet QALY			NOK 1 042 250
Merkostnad per vunnet leveår			NOK 607 680

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Forutsetningene er som i Pfizers base case bortsett fra følgende:

- Endret frekvensen av bivirkningen «utslett» fra 4,0 % til 12,0 % i dakomitinib-armen som en tilnærming for å fange opp den totale observerte frekvensen av bivirkningene «utslett», «makulopapuløst utslett» og «pustuløst utslett» som ble observert i ARCHER 1050
- Lagt til grunn modellvarianten hvor nytte er estimert per helsetilstand (pre- og postprogresjon)
- Justert nyttevekten for pasienter i postprogresjonsstadiet i modellen fra 0,58 til 0,64
- Oppdatert legemiddelprisene på alle legemidler som inngår i analysen til gjeldende maks AUP (eks. mva)

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 15: Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient, diskonterte tall.

	Dakomitinib	Gefitinib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	NOK 1 010 336	NOK 709 153	NOK 301 182
Totale QALYs	2,1390	1,8014	0,3376
Totale leveår	3,0139	2,5290	0,4849
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 892 026
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 621 112

Det foreligger LIS-priser for flere legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, inkludert dakomitinib. Merkostnad for dakomitinib sammenliknet med gefitinib ved bruk av rabatterte priser er:

█ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
 █ per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket presenterer fire sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse:

- Sensitivitetsanalyse I inkluderer kostnader for sykehusinnleggelser som følge av bivirkningen diare
- Sensitivitetsanalyse II varierer post-progressionsnyttevekten mellom 0.5 og 0.7
- Sensitivitetsanalyse III viser innvirkningen på IKER når man halverer terminalkostnaden

Sensitivitetsanalyse I: Kostnader til sykehusinnleggelser ved alvorlig diare

Pfizer har valgt å ikke ta med kostnader til sykehusinnleggelser som følge av bivirkninger i modellen. Legemiddelverket har undersøkt i hvilken grad det å ta med kostnader til sykehusinnleggelser påvirker IKER. Diaré ble valgt som et eksempel på en bivirkning av grad 3 eller 4 som ble rapportert av 7,9% av pasientene som fikk dakomitinib og av 0,4% som fikk gefitinib og som kan gjøre det nødvendig å bli innlagt på sykehus. Diaré ble valgt siden det er en av de mer alvorlige bivirkninger og hvor sykehusinnleggelser kan være realistisk. I Pfizers base case blir DRG kode 906C for *Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer* med en kostandsvekt på 0,046 brukt. Basert på DRG vekten ble 2 054 NOK antatt som kostanden per tilfelle. I denne sensitivitetsanalysen brukte Legemiddelverket DRG koden 189 for *Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD >17 år u/bk* med en kostandsvekt på 0,712. Basert på

DRG koden 189 som antar at pasienter med denne bivirkningen må bli innlagt på sykehus er kostnaden per tilfelle 31 794 NOK.

IKER basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er 892 026 NOK/QALY, men IKER der kostnader for sykehusinnleggelse er tatt med er på 898 617 NOK/QALY. Legemiddelverket konkluderer at innvirkningen av å ta med kostnader for sykehusinnleggelse for bivirkninger er liten. Legemiddelverket godtar derfor Pfizer sin tilnærming med å ikke ta med kostnader for sykehusinnleggelse.

Sensitivitetsanalyse II: Varianter av post-progresjonsnyttevekt

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse justert post-progresjon nyttevekt fra 0,58 til 0,64 slik at den også gjenspeiler nytten til pasienter som blir progresjonsfri etter andre- og tredje/fjerde linje behandling. For å belyse hvor sensitiv IKER er for justeringer av post-progresjonsnyttevekten, ble det gjennomført en sensitivitetsanalyse der post- progresjonsnyttevekten ble satt til på 0,50 og 0,70. De verdiene ble valgt fordi de omfatter begge Pfizer sitt opprinnelige estimat på 0,58 og Legemiddelverkets estimat på 0,64. Når man legger Legemiddelverkets hovedanalyse til grunn så resulterer en post- progresjonsnyttevekt på 0,58 i IKER 884 351 og 0,64 IKER 892 026.

Post- progresjonsnyttevekt	IKER
0,5	874 320 NOK
0,7	899 835 NOK

Legemiddelverket konkluderer at justeringer i post-progresjonsnyttevekten påvirker IKER, men bare i moderat størrelse. Ettersom det ikke er tilgjengelige EQ-5D-data fra ARCHER 1050 som er egnet for beregning av nyttevekt i postprogresjonsstadiet, er det nødvendig å benytte nyttevekter fra andre kilder i denne saken. I seg selv introduserer dette en grad av usikkerhet i analysen, men basert på sensitivitetsanalysene vist i tabellen over vurderer Legemiddelverket at dette ikke har vesentlig innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen.

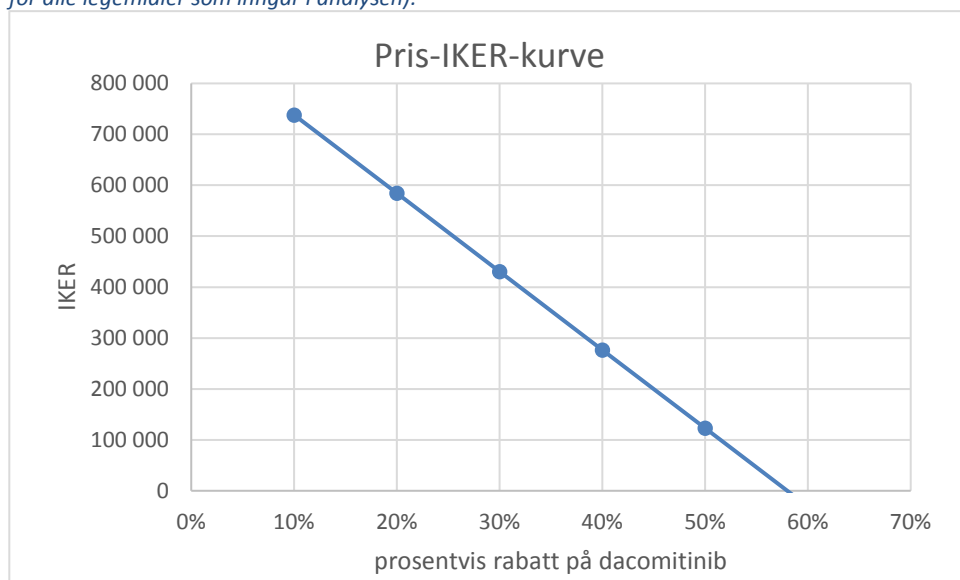
Sensitivitetsanalyse III: Halverte terminalkostnader

For å undersøke hvor stor påvirkning terminalkostnader har på IKER, har Legemiddelverket gjennomført en sensitivitetsanalyse der terminalkostanden for dakomitinib og gefitinib ble halvert. IKER med halverte terminalkostnader er 899 745 NOK. Dette vurderes som terminalkostnaden har lite innvirkning på IKER.

Pris-IKER-kurve

Legemiddelverket har beregnet hvilken innvirkning prisnivået på dakomitinib har på resultatet av den helseøkonomiske analysen, se Figur 9.

Figur 9: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på dakomitinib fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP for alle legemidler som inngår i analysen).



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for dakomitinib sammenlignet med gefitinib:

892 026 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP, eksl. Mva).

621 112 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP, eks. mva)

Det foreligger LIS-priser for flere legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, inkludert dakomitinib. Merkostnad for dakomitinib sammenliknet med gefitinib ved bruk av rabatterte priser er:

██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████████ per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dakomitinib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 49 millioner NOK (maks AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Med LIS AUP er de totale budsjettkonsekvensene det femte budsjettåret etter innføring av dakomitinib [REDACTED] (inkl. mva). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

For denne metodevurderingen rapporterer Legemiddelverket budsjettkonsekvenser ved å ta hensyn til legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Hvis man i tillegg inkluderer administrasjonskostnader, oppfølgingskostnader og bivirkningskostnader så øker differansen mellom innføring av dakomitinib og komparatorer med 6%. Siden det er vurdert som en liten forskjell, ble det ikke gjennomført egne budsjettanalyser som tar hensyn til kostnader for spesialisthelsetjenesten og helse- og omsorgstjenesten.

6 OPPSUMMERING

Dakomitinib er et nytt legemiddel av typen EGFR-TKI, som er godkjent som monoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC. Etablert førstelinjebehandling av denne pasientpopulasjonen består av målrettet behandling med EGFR-TKI, hvor preparatet gefitinib er anbefalt førstevalg i henhold til gjeldende LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. Til tross for målrettet behandling er lokalavansert og metastatisk NSCLC med EGFR-aktiverende mutasjoner en alvorlig sykdom som er forbundet med tap av livskvalitet og levetid. Det diagnostiseres om lag 200 nye tilfeller av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv NSCLC hvert år i Norge, og gjennomsnittsalderen til pasientene er anslått til ca. 66 år. Dette resulterer i et estimert absolutt prognosetap på ca. 13 QALYs.

Den kliniske studien som lå til grunn for godkjenningen av dakomitinib, ARCHER 1050, danner også grunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen. I studien ble det dokumentert at pasienter med avansert EGFR-positiv NSCLC som fikk førstelinjebehandling med dakomitinib hadde lengre tid til sykdomsprogresjon og død, sammenlignet med pasienter som fikk førstelinjebehandling med gefitinib. Studien har modne resultater, som bidrar til redusert usikkerhet i fremskrivingen av de observerte effekt-estimatene i den helseøkonomiske analysen. Det er imidlertid en grad av usikkerhet med hensyn til overførbarhet av resultatene til den forventede pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, ettersom majoriteten av pasientene i studien var av asiatisk opprinnelse, og PFS-resultatene antydte at det kunne være en effektforskjell mellom pasienter med asiatisk og ikke-asiatisk opprinnelse. Denne effektforskjellen ble imidlertid ikke observert i de endelige OS-resultatene, og Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at denne tilsynelatende forskjellen i tid til sykdomsprogresjon i stor grad er en konsekvens av den lave utvalgsstørrelsen til den ikke-asiatiske subgruppen i ARCHER 1050. Ytterligere usikkerhet knyttet til overførbarhet av effektestimater fra studien til den norske pasientpopulasjonen kommer som følge av at studien ekskluderte pasienter med hjernemetastaser ved diagnostidspunktet, samt at den påfølgende behandlingen pasientene i studien mottok avviker noe fra norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning dette har for resultatet av den helseøkonomiske analysen, og om dette samlet sett bidrar til høyere eller lavere merkostnad per vunne QALY.

Pfizers base case er bygget på et modellverk hvor helsenytte er estimert for hver behandlingslinje, dvs. fra første til tredje behandlingslinje, samt støttebehandling («best supportive care»). Legemiddelverket mener i utgangspunktet at en slik tilnærming for modellering av helsenytte kunne vært aktuelt i denne saken, men at dette er utført på en måte som produserer svært usikre estimater på total nytte som genereres etter sykdomsprogresjon i hver modellarm. Legemiddelverket har derfor valgt å forkaste denne metoden for estimering av nytte, til fordel for en mer tradisjonell tilnærming, hvor helsenytte estimeres basert på helsetilstand (dvs. før og etter sykdomsprogresjon). Sistnevnte modellstruktur er i tillegg godt kjent fra litteraturen, og er en vanlig tilnærming for modellering av nytte ved kreftsykdommer.

Nyttevektene som benyttes for pasienter i preprogresjonsstadiet i den helseøkonomiske modellen er basert på EQ-5D-data hentet direkte fra pasientpopulasjonen i ARCHER 1050. Ettersom det var svært begrenset på EQ-5D-data som ble innhentet fra studiepopulasjonen etter sykdomsprogresjon, kunne

dette ikke benyttes til å modellere nyttegevinsten til pasientene etter sykdomsprogresjon. Legemiddelverket har derfor beregnet en nyttevekt for pasientene i dette sykdomsstadiet, basert på publiserte EQ-5D-data for den aktuelle pasientpopulasjonen. I seg selv bidrar dette med en grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Sensitivitetsanalyser Legemiddelverket har utført viser imidlertid at den eksakte nyttevekten som legges til grunn for pasienter i postprogresjonsstadiet ikke er av vesentlig betydning for resultatet av analysen.

I september 2018 fikk et generisk gefitinib-preparat innvilget europeisk markedsføringstillatelse, men dette preparatet er foreløpig ikke markedsført i Norge. Det er ikke kjent når dette preparatet vil føres på det norske markedet, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at en eventuell markedsføring vil føre til en prisreduksjon på gefitinib i forhold til dagens nivå. Det er imidlertid vanskelig å anslå størrelsen på prisreduksjonen en eventuell markedsføring av generisk gefitinib fører til, ettersom prisreduksjon på legemidler som finansieres av helseforetakene ikke bestemmes ved trinnpris på samme måte som legemidler som finansieres under folketrygden. Legemiddelverket har gjort sensitivitetsanalyser som viser at om en introduksjon av generisk gefitinib fører til en prisreduksjon fra dagens nivå skjer i løpet av de neste 1–2 årene vil dette bety at den IKER Legemiddelverket har beregnet i denne metodevurderingen er underestimert. Dette medfører også at de beregnede budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring av dakomitinib kan være underestimerte.

Statens legemiddelverk, 20-09-2019

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Yvonne Anne Michel
Morten Søndena
Saksutredere

REFERANSER

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Vizimpro 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_no.pdf].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>].
3. Kreftregisteret. Lungekreft 2018 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>].
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence i Norway 2018 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>].
5. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol*. 2013;66(2):79-89.
6. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305(5687):1163-7.
7. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):595-605.
8. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2240-7.
9. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler. LIS Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler, 01.04.2019–31.03.2020. 2019 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%201907\)%20og%20kolonistimulerende%20\(LIS1910\)%20legemidler%202019.pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%201907)%20og%20kolonistimulerende%20(LIS1910)%20legemidler%202019.pdf)].
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Iressa. 2009.
11. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1454-66.
12. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244-50.
13. Economopoulou P, Mountzios G. Non-small cell lung cancer (NSCLC) and central nervous system (CNS) metastases: role of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and evidence in favor or against their use with concurrent cranial radiotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(6):588-98.

14. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):419-25.
15. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av osimertinib (Tagrisso) til behandling av inne-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon (ID2018_057) 2018 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Tagrisso_NSCLC_2018.pdf].
16. Chouaid C, Luciani L, LeLay K, Do P, Bennouna J, Perol M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Afatinib versus Gefitinib for First-Line Treatment of Advanced EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2017;12(10):1496-502.
17. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
18. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;8(8):997-1003.
19. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*. 2018;21(2):113-21.
20. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
21. Sequist L, Wu Y, Schuler M, Kato T, Yang JC, Tanaka H, et al. Subsequent therapies post-afatinib among patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFRm+) NSCLC in LUX-Lung (LL) 3, 6 and 7. ESMO 2017 Congress - Poster display session. 2017.
22. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 - Verdier i pasientens helsetjeneste, Melding om prioritering. 2016.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med gefitinib.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittlig alder for pasienter som får behandling med EGFR-TKI i dag er 66 år basert på data fra Reseptregisteret i Norge.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁴ og Burstrøm et al (2001)⁵. Tabell 17 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 1) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{S_A} - P_A$

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁴ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁵ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	66
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	15,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁶.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.2.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med dakomitinib samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der dakomitinib besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2. Det er alltid usikkerhet rundt framtidige markedsandeler av et nytt legemiddel. Legemiddelverket legger til grunn Pfizer sine estimater på markedsfordeling mellom de ulike EGFR TKIene vist i Tabell 1 og Tabell 2 i dette Appendix.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dakomitinib og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom dakomitinib tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dakomitinib	140	141	143	144	146
Gefitinib	20	20	20	21	21
Afatinib	20	20	20	21	21
Erlotinib	20	20	20	21	21

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med dakomitinib og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom dakomitinib IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dakomitinib	0	0	0	0	0
Gefitinib	140	141	143	144	146
Afatinib	20	20	20	21	21
Erlotinib	40	40	41	41	42

A.2.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene som inngår i budsjettberegninger basert på den innsendte kostnad per QALY-analysen med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnadene i budsjettberegningen er oppgitt med maksimal AUP inkl. mva., men uten diskontering. Pfizer brukte AIP inkl. mva. for dakomitinib

i sine budsjettanalyser. Legemiddelverket har oppdatert prisen til dakomitinib til maks AUP inkl. mva for sin hovedanalyse.

Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per pasient ved behandling med dakomitinib som modellert i Legemiddelverkets hovedanalyse er 675 335 NOK (maks AUP, inkl. mva). Tilsvarende kostnad for pasienter som behandles med gefitinib i Legemiddelverkets hovedanalyse er 310 529 NOK (maks AUP, inkl. mva).

I Legemiddelverkets beregninger av konsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, er det lagt til grunn at behandlingens lengden ved behandling med dakomitinib og gefitinib er lik det som er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Ettersom budsjettberegningene også inkluderer de to andre EGFR-TKlene afatinib og erlotinib, har Legemiddelverket lagt til grunn at behandlingens lengden med disse to er lik behandlingens lengden med gefitinib for beregning av legemiddelkostnader per pasient. Dette resulterer i en grad av usikkerhet i budsjettberegningene, men gitt at gefitinib, afatinib og erlotinib er ansett som klinisk likeverdige i norske faglige retningslinjer, mener Legemiddelverket det er rimelig å anta at det ikke er vesentlige forskjeller i gjennomsnittlig behandlingens lengde mellom disse tre legemidlene.

A.2.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon i NOK (maks AUP, inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Dakomitinib får offentlig finansiering	58 401 100	86 780 999	101 400 559	109 161 812	113 578 197
Dakomitinib ikke får offentlig finansiering	40 661 000	56 231 456	61 548 207	63 402 997	64 317 966
Budsjettvirkning av anbefaling	17 740 100	30 549 543	39 852 352	45 758 815	49 260 231

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med dakomitinib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 49 260 231 NOK (maks AUP, inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensene beregnet med LIS AUP (inkl. mva.) er ██████████ NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Pfizer har ikke lagt ved kommentarer til denne metodevurderingen.