

Hurtig metodevurdering

Behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

18-12-2017

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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. 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).

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Adcetris (brentuksimab vedotin (BV)). Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektivitet ved bruk av brentuksimab vedotin i henhold til bestilling (ID-nr 2017_003: brentuksimab vedotin (Adcetris) til behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom (HL) med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)) og i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

HL er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år og høy kurasjonsrate. Det er anslått omtrent 5 pasienter årlig med høy risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon som er aktuell for konsoliderende behandling med brentuksimab vedotin (BV).

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at Hodgkins lymfom er svært alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at Hodgkins lymfom for denne populasjonen behandlet med best supportive care (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 22 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det er ingen standard konsoliderende behandling etter at pasienten har gjennomgått ASCT og før progresjon eller tilbakefall i norsk klinisk praksis.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt for dette bruksområdet er basert på fase III studien AETHERA som var en randomisert, dobbel-blind, placebokontrollert studie av brentuksimab vedotin og BSC versus placebo og BSC i behandling av pasienter med høy risiko for residiv eller progresjon av HL etterfulgt av ASCT.

Primært endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS) bedømt av en uavhengig komité (IRF) opp til 24 mnd. Median PFS for BV og BSC var henholdsvis 42,9 mnd og 24,1 mnd med en hasard ratio på 0,57 (0,40-0,81, $p=0,0013$).

Sekundære utfallsmål var totaloverlevelse (OS) og sikkerhet. Median OS var ikke nådd og det var 84% overkryssing med behandling av BV ved progresjon i komparatorarmen i AETHERA. Det pågår videre oppfølging for å samle inn mer data for totaloverlevelse.

Sikkerhet

Bivirkningene observert i AETHERA med høyest frekvens i BV-armen var perifær sensorisk nevropati (56% vs 16% i BSC), nøytropani (35% vs 12% i BSC) og perifær motorisk nevropati (23% vs 2%).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av brentuksimab vedotin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Vi har ikke i denne vurderingen gjort en full gjennomgang av modellen eller alle forutsetninger i analysene.

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Brentuksimab vedotin	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 583 844	889 841	694 003
Totale QALYs	10,38	9,31	1,07
Totale leveår	13,66	12,14	1,52
Merkostnad per vunnet QALY			646 494
Merkostnad per vunnet leveår			456 581

Merkostnad for brentuksimab vedotin sammenliknet med BSC er ved å bruke legemiddelets maksimal AUP) er:

646 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

457 000 NOK per vunnet leveår

Det er utført flere scenario og sensitivitetsanalyser

- Subgruppen med pasienter som har ≥ 2 risikofaktorer resulterer i en IKER på 163 365 NOK
- Takeda har også beregnet kostnadseffektiviteten ved å kun modellere konsolideringsfasen Dvs fasen mellom ASCT og progresjon. Dette gir en IKER på 606 000 NOK.

Det er høy usikkerhet forbundet med overlevelsesdata fordi OS-data i AETHERA-studien ikke har nådd median og har 84% overkryssning fra komparator til brentuksimab vedotin-armen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk brentuksimab vedotin ved behandling av Hodgkins lymfom vil være om lag 4,8 millioner NOK per år i år fem beregnet med maks AUP. De samme beregningene med dagens LIS- priser på nivolumab som inngår i dagens behandling gir budsjettkonsekvens på henholdsvis ■■■ millioner NOK Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har utført en overordnet vurdering av innsendt dokumentasjon for den nye indikasjonen, og har vurdert sannsynligheten for at bruk av brentuksimbak vedotin medfører at ressursbruk står i et rimelig forhold til nytte gitt tilstandens alvorlighetsgrad. Dette innebærer at vi ikke har gransket den helseøkonomiske modellen i detalj, men presenterer en forenklet beskrivelse og resultat av Takedas hovedanalyse.

Indikasjonsutvidelsen omfavner svært få pasienter i året med APT på over 20. PFS data fra RCT viste tilnærmet 19 mnd forlenget PFS vs placebo. Forlenget tid til progresjon medfører utsettelse av påfølgende kostbar og toksisk behandling (auto ASCT), og mulig kurasjon for noen av pasientene.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis innenfor av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG.....	3
INNHALDFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE.....	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
1.2 HODGKINS LYMFOM	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM ETTER AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTASJON	11
1.4.1 <i>Behandling med brentuksimab vedotin.....</i>	<i>11</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>12</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>12</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	14
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	14
3 PICO	15
3.1 PASIENTPOPULASJON	15
3.2 INTERVENSJON	15
3.3 KOMPARATOR.....	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>16</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>17</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>18</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	19
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	19
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>20</i>

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	20
4.2	RESULTATER.....	20
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	20
4.2.2	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	21
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITET	21
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	22
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	22
5.2	BUDSJETTVIRKNING	23
6	DISKUSJON	24
7	KONKLUSJON.....	25
	REFERANSER.....	26
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	27
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	31
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	34

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2017_003: brentuksimab vedotin (Adcetris) til behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Takeda AS
Preparat:	Adcetris
Virkestoff:	Brentuksimab vedotin
Indikasjon:	CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon
ATC-nr:	L01X12
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-02-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-07-2017
Klinikere kontaktet for første gang	18-10-2017
Rapport ferdigstilt:	18-12-2017
Saksbehandlingstid:	164 dager
Saksutredere:	Christina Sivertsen
Kliniske eksperter:	Peter Meyer Harald Holte
<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 Informasjonskriterium
Allo-SCT	Allogen stamcelletransplantasjon
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BSC	Best Supportive Care
BV	Brentuksimab vedotin
CUA	Cost-Utility.Analyse
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell Kostnadseffektivitets Ratio
IRF	Independent Review Facility
INV	Investigator
KHL	klassisk Hodgkins lymfom
KM	Kaplan Meier kurve
NOK	Norske kroner
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
ORR	Objektiv reponsrate
OS	Totaloverlevelse
TTP	Time TO Progression
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Takeda har levert en kostnad per QALY analyse (CUA) for å modellere verdien av å behandle pasienter med Hodgkins lymfom (HL) som har høy risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon.

Brentuksimab vedotin ble godkjent av beslutningsforum i 2015 til bruk for pasienter med residiverende eller refraktært CD30+ HL og residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL) ([ID2014_002](#)).

Legemiddelverket har utført en overordnet vurdering av innsendt dokumentasjon for den nye indikasjonen, og har vurdert sannsynligheten for at bruk av brentuksimbak vedotin medfører at ressursbruk står i et rimelig forhold til nytte gitt tilstandens alvorlighetsgrad. Dette innebærer at vi ikke har gransket den helseøkonomiske modellen i detalj, men presenterer en forenklet beskrivelse og resultat av Takedas hovedanalyse.

1.2 HODGKINS LYMFOM

Klassisk Hodgkins lymfom (kHL) er en lymfevevskreft. Gjennomsnittlig alder for kHL er 43 år ved diagnostidspunktet (1). Forekomsten varierer med alder, i en bimodal sammenheng (økt risiko for de under 30 år og for de over 50 år). Genetiske faktorer og kjønn (forhold menn:kvinner 1,4:1) disponerer for sykdommen.

kHL er en sjelden type lymfom med rundt 150 nye tilfeller i Norge hvert år. Utviklingen innen behandling (effektive cytostatikaregimer, bedret bruk av strålebehandling, mer fullstendig utredning) de siste tiårene har økt overlevelseshraten for denne typen lymfom betraktelig. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at brentuksimab vedotin vil brukes til behandling av Hodgkins lymfom, som anses som svært alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med residiv/refraktær Hodgkins lymfom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 22 QALY. Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger. APT i denne

metodevurderingen skiller seg fra tidligere hurtig metodevurderinger av Hodgkins lymfom ved at gjeldende indikasjon er tidligere i behandlingsforløpet, og dermed er prognosen til pasientene bedre.

1.4 BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM ETTER AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTASJON

1.4.1 Behandling med brentuksimab vedotin

- Indikasjon

Adcetris er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- Residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
 1. etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) eller
 2. etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ
- Residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)
- CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon. Det er indikasjonen ved forhøyet risiko for tilbakefall etter ASCT som er relevant for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Brentuksimab vedotin (Adcetris) er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30-uttrykkende tumorceller. Binding av ADC til CD30 på celleoverflaten initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter entrer det lysosomale kompartimentet. Inne i cellen frigjøres ett virkestoff, monomethyl auristatin E (MMAE), som bindes til tubulinet. Binding til tubulinet forstyrrer mikrotubulinetverket i cellen og induserer cellesyklusstans, som igjen fører til apoptotisk død av den CD30-uttrykkende tumorcellen.

Brentuksimab vedotin har høy aktivitet og gunstig toksisitetsprofil selv ved residiv etter høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS) og allogeen benmargstransplantasjon.

- Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose av denne behandlingen administreres. For pasienter med HL med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT, bør behandling med brentuksimab vedotin påbegynnes etter bedring fra ASCT, basert på klinisk skjønn. Disse pasientene bør motta opptil 16 sykluser. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

- Bivirkninger

De hyppigst observerte ($\geq 20\%$) bivirkningene hos populasjonen i de pivotale fase 2- og fase 3-studiene var: perifer sensorisk nevropati, fatigue, kvalme, diaré, øvre luftveisinfeksjon, nøyotropeni og hoste.

Alvorlige bivirkninger var: lungebetennelse, akutt lungesviktsyndrom, hodepine, nøyttropeni, trombocytopeni, forstoppelse, diaré, brekninger, kvalme, pyreksi, perifer motorisk nevropati, perifer sensorisk nevropati, hyperglykemi, demyeliniserende polyneuropati, tumorlysesyndrom og Stevens-Johnsons syndrom. Bivirkninger førte til avbrutt behandling hos 23 % og 32 % av pasienter som fikk brentuximab vedotin i henholdsvis fase 2- og fase 3-studiepopulasjonen.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av brentuximab vedotin henvises det til preparatomtalen (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom (3). Behandlingsretningslinjer for Hodgkins lymfom er også beskrevet i Oncolox (4).

Behandling ved tilbakefall:

Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingen residivet oppstår. Pasienter som får residiv eller relaps etter førstelinjebehandling er aktuelle for autolog stamcelleterapi (ASCT). Omtrent halvparten oppnår kurasjon med denne behandlingen. De resterende pasientene får vanligvis relaps innen de første 12 månedene, og dette gir en forverret prognose. Dersom pasienten progredierer, er allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) og brentuximab vedotin aktuelt, etterfulgt av immunterapi.

Brentuximab vedotin fikk i juli 2016 markedsføringstillatelse til bruk for voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon.

Plasseringen av brentuximab vedotin i behandlingsalgoritmen i denne metodevurderingen er etter pasienten har gjennomgått ASCT, *før* tilbakefall/progresjon. Det er dermed ingen standardbehandling for denne indikasjonen, og følgelig ingen aktiv behandling som fortrenses.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ingen aktiv behandling.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Takeda har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble identifisert en randomisert kontrollert fase III studie som også lå til grunn i MT søknaden.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

AETHERA var en randomisert, dobbel-blindet, placebokontrollert fase III studie av brentuksimab vedotin og BSC versus placebo og BSC i behandling av pasienter med høy risiko for residiv eller progresjon av HL etter ASCT (5). Primærstudien hadde to års oppfølgingstid, og ble oppdatert etter 3 års oppfølging.

Tabell 2 oversikt over AETHERA

Studie (akronym, id nr)	AETHERA, ClinicalTrials.gov, nummer NCT01100502
Studietittel	Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 385(9980): 1853–1862.
Populasjon	Voksne pasienter med HL med høy risiko for sykdomsprogresjon etter ASCT
Lokasjon	78 studiesteder i Nord Amerika og Europa
Design, fase	Randomisert dobbeltblind placebokontrollert fase III studie
Varighet	Primærstudiet 2 års varighet (2010-2012); 3 års oppfølging (2010-2014)
Intervensjon	N=165. BSC og BV administrert som intravenøs infusjon 1,8mg/kg dag 1 i en 21-dagers syklus (Q3W) 30-45 dager etter ASCT
Komparator	N=164. BSC og Placebo 30-45 dager etter ASCT
Primært utfalssmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) av uavhengig undersøkelseskomité av ITT-populasjon
Sekundært endepunkt	Totaloverlevelse (OS), sikkerhet og tolerabilitet insidens av antiterapeutiske antistoffer (ATA), Helse relatert livskvalitet.

Inklusjonskriterier i studien var at pasientene hadde histologisk bekreftet klassisk HL, var behandlet med ASCT i løpet av de siste 30-45 dagene og hadde risiko for sykdomsprogresjon etter minst en av følgende kriterier:

- Refraktær til førstelinjebehandling
- Residiv <12 mnd etter førstelinjebehandling
- Residiv ≥ 12 mnd etter førstelinjebehandling med ekstranodal sykdom

Pasientene ble stratifisert basert på sykdomsstatus etter førstelinjebehandling og sykdomskarakteristika var velbalansert mellom behandlingarmene i studien. Pasientkarakteristikk ved baseline var balansert mellom behandlingarmene bortsett fra en høyere andel kvinner i intervensjonsarmen.

Resultat

Tabell 3 Resultater fra AETHERA

	PFS per IRF		PFS per investigator	
	Brentuksimab vedotin	Placebo	Brentuksomab vedotin	Placebo
Hazard ratio	0,57 (0,40-0,81, p=0,0013))		0,50 (0,36-0,70)	
Hendelser	60	75	60	89
Median PFS	42,9 (30,4-42,9)	24,1 (11,5-NA)	N/A	16
2 års PFS rate	63 %	51%	65%	45%

PFS vurdert av independent review facility (IRF) var det primære endepunktet. Median PFS var 42,9 mnd i BV-armen og 24,1 mnd i BSC-armen (hazard ratio: 0,57).

Investigatorvurdert (INV) median PFS var enda ikke oppnådd for brentuksimab vedotin og var 15,8 mnd i placeboarmen etter tre års oppfølging. Analysen viser en vedvarende gevinst på PFS ved dette tidspunktet, med tre års PFS rate i BV og placeboarmen på henholdsvis 61% og 43 % (HR: 0,52; 95% CI: 0,37-0,71).

Post-hoc analyser basert på fire års oppfølgingsdata i AETHRA har vist en sammenheng mellom 2 eller flere risikofaktorer og effektstørrelsen på PFS.

Median totaloverlevelse (OS) ble ikke nådd, og det ble ikke vist en statistisk signifikant forskjellig OS mellom behandlingsarmene (HR:1,1; 95% CI: 0,67-1,97, p=0,6204). Det var 84% overkrysning fra BV- til komparatorarmen i AETHERA. Takeda opplyser om at modne resultater er ved neste interimanalyse i 2020.

2.2 PÅGÅENDE STUDIER

Det er ingen andre relevante pågående studier, som Legemiddelverket er kjent med.

2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dokumentasjon av brentuksimab vedotin består av en randomisert kontrollert fase III studie. Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål med relativt god oppfølgingstid. Effekten på PFS er godt dokumentert. Det er i imidlertid svakheter med overlevelsedata som foreløpig er umodne og med svært høy påfølgende behandling med BV ved progresjon i kontrollgruppen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Høyere alder (>45 år), menn, utbredt stadium og flere kliniske målepunkter (albumin \leq 40 g/L, hemoglobin < 10,5 g/dL, leukocytose \geq 16×10^9 /L, lymfopeni < $0,6 \times 10^9$ /L) er identifisert som ugunstige prognostiske faktorer (1).

Det er derimot ikke en klar definisjon eller enighet om hvilke risikofaktorer som definerer høyrisikopasienter i nasjonal eller internasjonal klinisk praksis. Gjentatte funn i studier taler likevel for at flere risikofaktorer utgjør en større risiko for progresjon (1, 5, 6).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasienter hadde mottatt ASCT i løpet av de siste 30-45 dagene forut for behandling med BV eller placebo, og hadde økt risiko for residiv eller progresjon basert på følgende kriterier: Refraktær til førstelinjeterapi; Residiv <12 mnd etter førstelinjeterapi; Residiv \geq 12 mnd etter førstelinjeterapi med ekstranodal sykdom. Andre kliniske risikofaktorer som hemoglobin-nivå ble ikke registrert.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen som inngår i modellen samsvarer med AETHERA-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Det finnes ingen klar og uttømmende liste på hva som er ansett som de mest relevante risikofaktorene for denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere som bekrefter relevansen og bruk av risikofaktorene definert i AETHERA. Pasientpopulasjonen i klinisk effektdokumentasjon og modell vurderes å være overførbar til norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er forventet at bruk av brentuksimab vedotin vil være i henhold til SPC (2).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Administrering av brentuksimab vedotin i AETHERA var i henhold til SPC. Median og gjennomsnittlig antall sykluser i AETHERA var henholdsvis 15 og 12.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Brentuksimab vedotin er administrert intravenøst dosert 1,8mg/kg hver tredje uke i maksimum 16 sykluser og det er ikke inkludert mulighet for vial sharing.

Legemiddelverkets vurdering

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Behandling med brentuksimab vedotin i klinisk effektdokumentasjon, helseøkonomisk modell vurderes å være i samsvar med SPC og antatt bruk i klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det er ingen standard aktiv behandling for gjeldende plassering i behandlingslinjen for definert pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I AETHERA ble infeksjonsprofylakse gitt som BSC sammen med placebo. Det var i gjennomsnitt 11 sykluser i BSC-armen i studien.

Innsendt helseøkonomiskmodell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Basert på uttakeser fra kliniske eksperter har Takeda inkludert infeksjonsprofylakse som BSC som brukt i AETHERA som komparator i modellen. Det er antatt at 90% av pasientene får administrert trimethoprim-sulfamethoxazol.

Legemiddelverkets vurdering

BSC som komparator i modell og klinisk effektdokumentasjon virker rimelig og overførbart til norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt var PFS bedømt av IRF opp til 24 mnd. Det ble i tillegg foretatt INV-vurdering opp til 24 mnd og i oppfølgingstiden. PFS var definert som tid fra randomisering til første måling på progresjon eller død. Sendundære utfallsmål var totaloverlevelse og sikkerhet. Resultatene fra AETHERA studien er beskrevet i kap.2

Innsendt modell

Firma har parametrisert studiedataene fra AETHERA med en kur-basert modell.

Kur-modeller er en type overlevelsesanalyse hvor det blir antatt at en andel av pasientene aldri vil få en definert hendelse, hvilket gjør at overlevelseskurven når et platå. Platået inntreffer når mortalitetsraten i pasientpopulasjonen returnerer til det samme nivået som er forventet i den generelle populasjonen (7). En forutsetning er derfor at man modellerer kurerbare sykdommer.

Intern validering av funksjonsform ble basert på AIC og BIC, Cox-Snell residuals, log-kumulative hasard plot, og visuell tilpasning med Kaplan Meier. For ekstern validering ble visuell inspeksjon vurdert i lys av andelen kurerte. PFS fra AETHERA fungerer som en proxy for andelen kurerte og ble brukt til å validere kurfraksjonen som framkom av kur-modellen.

PFS

Takeda har undersøkt flere modeller og funksjonsformer for parametrisering av effektdata. I hovedanalysen inngår en kur-modell med time-split ved 3,3 mnd på komparatorarmen, og der de to modellarmene er uavhengig parametrisert med log logistisk funksjonsform.

OS

Grunnet begrenset brukbarhet i OS-data fra AETHERA har firma valgt å modellere overlevelse i to faser. Pre relapse er fasen hvor pasienten mottar konsoliderende behandling med BV, eller BSC. R/R post ASCT er neste fase etter at pasienten har hatt relaps, men entrer progresjonsfri fase i et nytt etterfølgende behandlingsforløp.

Pre relapse

Alle pasienter som ikke har progrediert i AETHERA er antatt å være kurert. Hendelser i pre-relaps er antatt å være generell dødelighet og OS er ekstrapolert med generell dødelighetsstatistikk fra UK. For å adressere sekundær malignitet hos kurerter ble det lagt på 10% hasard. Dette ble variert i sensitivitetsanalyser.

R/R post ASCT

PFS og OS i denne fasen av sykdomsforløpet er ekstrapolert basert på hvilken behandling pasienten mottar i dette stadiet og er hentet fra litteraturen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har gjort en overordnet gjennomgang av innsendt dokumentasjon. Grunnet svært begrensede OS-data fra AETHERA har firma valgt å modellere overlevelse i to faser som inkluderer andre kilder. Dette medfører usikkerhet i forventet overlevelsesgevinst i den helseøkonomiske modellen.

Kaplan Meier kurven for PFS flater ut i høyre hale og framstiller et langt og stabilt platå, som kan støtte opp under/taler for at kur-modell er passende metode.

Gitt begrensningene i OS-data som medfølger ved at median ikke var oppnådd og at høy andel pasienter ble behandlet med BV ved progresjon i kontroll-armen synes modelleringen å være rimelig/begrunnet.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningene observert i AETHERA med høyest frekvens i BV-armen var perifer sensorisk nevropati (56% vs 16% i BSC), nøytropani (35% vs 12% i BSC) og perifer motorisk nevropati (23% vs 2%).

Innsendt helseøkonomisk modell

Pre relapse

Bivirkninger av grad 1-2 registrert hos >10 % og av grad 3-4 registrert hos >5 % av pasientene uansett behandlingsarm ble vurdert for inklusjon i modell. Bivirkningene ble deretter vurdert med antatt påvirkning av livskvalitet og kostnad i modellen.

R/R post- ASCT

Bivirkninger ble vurdert inkludert dersom de var av grad 3-4 hos >5 % og grad 1-2 hos >20 % av pasientene og ble inkludert dersom de hadde en betydelig kostnad. Bivirkningene i de ulike terapiarmene er beregnet ut fra frekvens og gjennomsnittlig varighet, eller som en engangskostnad.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har gjort en overordnet gjennomgang av inkluderte bivirkninger i den helseøkonomiske modellen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene for å beskrive livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene og klinisk responsrate i helseøkonomisk modell ble samlet inn direkte i AETHERA-studien med EQ-5D som ble konvertert til nyttevekter med UK-tariff. Det ble også samlet inn nyttevekter med VAS-skala. Det ble ikke funnet statistiske forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom behandlingsarmene basert på disse målingene.

Det er også inkludert nyttetap for bivirkninger. Nyttetapet er beregnet som en kombinasjon av nyttetapsvekten per bivirkning, varigheten og andel som får bivirkningen.

Legemiddelverkets vurdering

Det er uvisst om klinisk responsstatus er relevant inndeling for nyttevekter. Legemiddelverket har utført en scenarioanalyse ved å anvende en annen kilde for nyttevektene (8) for de samme responskategoriene, se kap 4.2.3.

4 ØKONOMISK ANALYSE

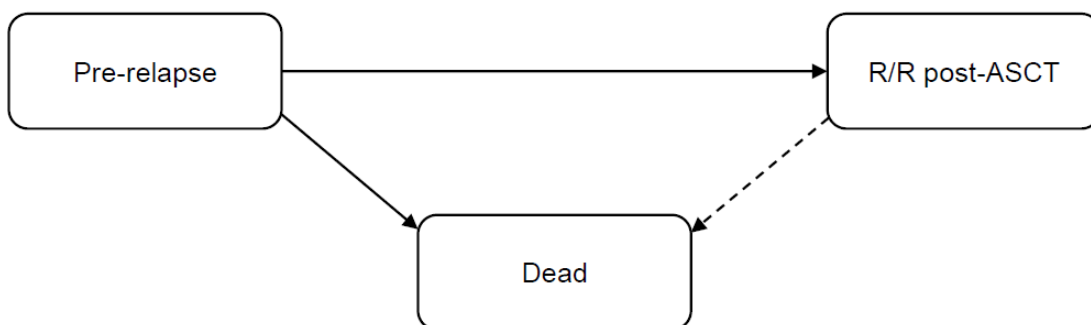
I den økonomiske analysen sammenlignes brentuksimab vedotin med BSC. Takeda har levert to analyser med to ulike pasientpopulasjoner. Hovedanalysen er basert på ITT-populasjonen fra AETHERA-studien. Tilleggsanalysen er med pasienter som har ≥ 2 risikofaktorer. Legemiddelverket har i denne metodevurderingen av indikasjonsutvidelse ikke vurdert modellen i detalj. Vi presenterer en overordnet beskrivelse og resultat av Takedas hovedanalyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Modellstrukturen er konstruert for å fange behandlingsforløpet fra den konsoliderende fasen etter ASCT fram til tilbakefall (*relapse*), og fasen etter tilbakefall. For å angi bevegelse mellom stadiene er det anvendt en standard markovmodell for *pre-relapse* stadiet, og en standard area under the curve (AUC)-modell for *R/R post-ASCT* stadiet. Dette er gjort for å modellere inn fasene med etterfølgende behandling, hvor det fremdeles er mulighet for remisjon senere i forhandlingsløpet. I hovedanalysen, når pasienten får et relaps, forlater de markovkomponenten av modellen i stadiet R/R post relapse som vises i figuren under. Derfra beveger pasientene seg inn AUC-komponenten og inn i stadiet progresjonsfri overlevelse. Pasientene kan enten forbli i dette stadiet eller bevege seg til progrediert og/ eller død.

Det er også tilrettelagt for å kun modellere konsoliderings fasen slik at behandlingsforløpet etter relaps ikke fanges opp. Dette er vist i figuren under, når pasienten er kommet til *R/R post-ASCT* stadiet, kan de enten forbli i dette stadiet, eller progrediere til død. Denne Markovkomponenten av modellen er vist under.



Figur 1 Markovmodell (pre-relapse i konsolideringsfase)

Legemiddelverkets vurdering

Både Markov- og AUC-modeller er vanlige modeller i legemiddeløkonomiske analyser. Legemiddelverket har i denne metovedvurderingen kun vurdert modellen på overordnet nivå og ikke gjennomgått modellen i detalj.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen i firmaets hovedanalyse har et utvidet helsetjenesteperspektiv og har en livstidshorisont. Sykluslengden er 1 uke de første 10 årene og øker til 4 uker den resterende tidsperioden. I modellen diskonteres kostnader og nytte med 4% per år i henhold til retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser.

4.1.2 Kostnader (input data)

De inkluderte kostnadene er inndelt i før og etter tilbakefall post ASCT. I modellen er det inkludert kostnader til legemidler, infusjon, oppfølgingskostnader, sykehusinnleggelse, behandlingsrelaterte bivirkninger og etterfølgende behandling etter progresjon. Kostnadene og ressursbruk er basert på legemiddelverket prisdatabase (maks AUP eks.mva), relevante DRG koder og kilder fra litteraturen (9), (10).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke gjort en gjennomgående vurdering av alle enhetskostnadene i denne metodevurderingen, men bemerker at flere av de større kostnadene er i tråd med tidligere metodevurderinger av Hodgkins lymfom. Variasjon i ressursbruken er inkludert i scenarioanalyser og dette hadde lite innvirkning på resultatet.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 4: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår per pasient.

	Brentuksimab vedotin	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 583 844	889 841	694 003
Totale QALYs	10,38	9,31	1,07
Totale leveår	13,66	12,14	1,52
Merkostnad per vunnet QALY			646 494
Merkostnad per vunnet leveår			456 581

Takedas analyse resulterer i at konsoliderende behandling med brentuksimab vedotin sammenlignet med placebo har en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på omtrent 650 000 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er omtrent 460 000 NOK.

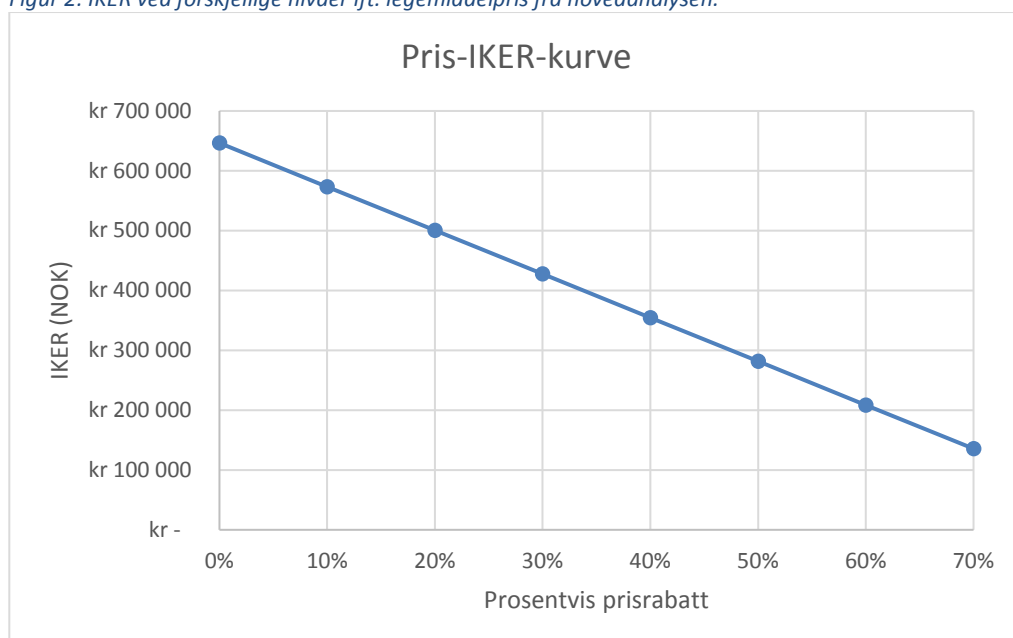
4.2.2 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Takeda har modellert to scenarioanalyser:

- Subgruppen med pasienter som har ≥ 2 risikofaktorer resulterer i en IKER på 163 365 NOK
- Takeda har også beregnet kostnadseffektiviteten ved å kun modellere markovkomponenten av modellen med konsoliderende behandling fram til relaps. Totaloverlevelse er basert på overlevelsen i en studie etter ASCT (6). Dette gir en IKER på 606 000 NOK.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer på BV

Figur 2: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra hovedanalysen.



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

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

I hovedanalysen er merkostnad for brentuksimab vedotin sammenlignet med ingen behandling:

646 494 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser

456 581 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis innenfor av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

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

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Adcetris (brentuksimab vedotin) i de første fem årene er presentert i tabell 5. Dersom Adcetris ikke innføres er antall pasienter som anslått i samme tabell.

Takeda har antatt at det er omtrent 10 personer som vil motta behandlingen ASCT. Av disse vil 50% være høy risiko-pasienter og aktuelle for konsoliderende behandling med BV. Det er antatt at fem pasienter vil motta Adcetris som konsoliderende behandling årlig, dersom det blir innført. Dersom det ikke blir innført, er det antatt at ingen pasienter bruker BV for den aktuelle indikasjonen. Videre inngår det i beregningen at dersom Adcetris innføres, vil dette medføre besparelse i senere behandlingslinje.

Tabell 5: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med brentuksimab vedotin årlig dersom legemiddel bli anbefalt og ikke anbefalt tatt i bruk.

Behandling	Adcetris innført	Adcetris ikke innført
Konsoliderende fase BV	5	0
R/R post ASCT BV	5	6
Nivolumab	4	5

5.2 BUDSJETTVIRKNING

Scenario	Årlig kostnad
Scenario konsoliderende BV innført	14 868 101
Scenario konsoliderende BV ikke innført	10 000 252
Budsjettkonsekvens	4 867 758

Takedas beregning innebærer en budsjettkonsekvens på 4,8 millioner NOK basert på dagens maksimalpriser. Dersom vi antar en økning i antall pasienter som er aktuelle for konsoliderende behandling til 8, blir budsjettkonsekvensen på 7,8 millioner NOK. Med dagens LIS- pris på nivolumab er budsjettkonsekvensen på henholdsvis ■■■ millioner NOK og ■■■ millioner NOK.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimab vedotin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ■■■■■ NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

Det er høy usikkerhet knyttet til størrelsen på forventet gevinst i totaloverlevelse med konsoliderende behandling med BV av høyrisikopasienter etter ASCT. Det er imidlertid konsensus rundt sammenhengen utsatt progresjon og forbedring i prognose for denne pasientgruppen. Det er derfor vurdert som plausibelt at det er en overlevelsesgevinst gitt PFS data fra AETHERA studien som gav en median forlenget PFS på ca 18 måneder. Denne effekten er ikke bekreftet i de foreløpige resultatene for totaloverlevelse.. De observerte OS-data i AETHERA har begrensede muligheter for å demonstrere overlevelsesgevinsten både ved at median ikke var nådd, og at overkrysningen fra placebo til BV-armen er svært høy. Dette kan skyldes etiske grunner når interimanalyser viser gode PFS data i BV-armen. Takeda har løst dette ved å innhente andre kilder på OS i den progredierte fasen i den helseøkonomiske modellen. Dette bringer inn betydelig usikkerhet i analysen, men valget synes å være begrunnet.

Når denne pasientgruppen progredierer er det knyttet betydelige kostnader til ytterligere behandling f.eks autolog stamcelletransplantasjon, det er derfor store ressursbersparelser knyttet til å unngå en progresjon, og dette bidrar i stor grad til den estimerte kostnadseffektiviteten.

Dersom bruken blir utvidet til at andre pasienter enn høyrisikopasienter mottar brentuksimab som konsoliderende behandling, vil dette ikke være dokumentert kostnadseffektiv bruk og tilsier at ressursene burde vært brukt på annen, mer effektiv behandling. Det er derfor viktig at pasientene blir selektert i henhold til indikasjon. Det kan det se ut til at pasienter med flere risikofaktorer kan ha ekstra nytte av denne behandlingen, som påvirker kostnadseffektiviteten i positiv retning.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 22 QALY, som er noe høyere enn i de fleste andre krefttilfeller.

Ved en eventuell innføring av legemidlet ved dette bruksområdet bør Helseforetakene legge inn oppfølgingsdata i Kreftregisteret som dokumenterer dosering og behandlingsvarighet med BV for å evaluere effekten av behandlingen i klinisk praksis.

7 KONKLUSJON

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis innenfor det det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe.

Statens legemiddelverk, 18-12-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Christina Sivertsen

REFERANSER

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2015. Cancer incidence, mortality, survival, and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway 2016 [
2. Statens I. Preparatomtale (SPC). Adcetris. [
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer Oslo: Helsedirektoratet 2016 [
4. Oncolex. Hodgkins lymfom Oslo universitetssykehus HF 2017 [
5. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
6. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(10):1065-72.
7. Lambert PC. Modeling of the cure fraction in survival studies. *Stata Journal*. 2007;7(3):351.
8. Statens I. Hurtig metodevurdering. Nivolumab ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom. 2017.
9. Radford J, McKay P, Peggs K, editors. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, Germany; 2013.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(18):2183-9.

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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. Kilder for alder er klinisk studie og helseøkonomisk modell
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². 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)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 10 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 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

² SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ 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.

⁴ 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 6: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	33
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{S_A}	40
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	18,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	21,8
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	54%

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 22 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 (2016) 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)⁵.

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.

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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

APPENDIKS 4: 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 nytte 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 foretrekkes 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 sykehusinnleggelses, 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)

Takeda har ikke vedlagt kommentar til metodevurderingen.

