

# Hurtig metodevurdering

Blinicyto (blinatumomab) til  
behandling av voksne med  
Philadelphia-kromosom-negativ  
relapserende eller refraktær B-  
prekursor akutt lymfoblastisk  
leukemi (ALL)

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon  
29-04-2016  
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. 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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Bakgrunn

Blinicyto (blinatumomab) er et nytt legemiddel til behandling av Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Om lag 7 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

### Alvorlighet og helsetap

Ph (-) B-prekursor ALL som er residiverende eller refraktær til behandling er en svært alvorlig sykdom med kort forventet levetid (måneder). Allogen benmargstransplantasjon (allo-HSCT) kan gi langtidsoverlevelse for enkelte pasienter. Pasientene taper svært mange leveår.

### Effekt

I en enkeltarm studie med 189 pasienter med R/R Ph(-) B-prekursor ALL ble det primære endepunktet «fullstendig remisjon/fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjonsrate» sett hos 42,9 % av pasientene. 32 av 189 (17 %) pasienter gjennomgikk allo-HSCT i remisjon induisert med Blincyto. Det er ikke gjort kontrollerte studier eller indirekte sammenligninger, det er derfor ikke kjent hvor stor effekten er sammenlignet med annen behandling. Blincyto vil i hovedsak være aktuell som bro til allo-HSCT for pasienter som er ansett egnet for allo-HSCT. Dokumentasjonen for dette er mangelfull.

### Kostnadseffektivitet

Det er ikke sendt inn en helseøkonomisk analyse av kostnadseffektiviteten til det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet vurdere kostnadseffektiviteten til Blincyto ved behandling av relapserende eller refraktær B-prekursor ALL. Når vi ikke kjenner størrelsen på mereffekt og merkostnader ved en behandling kan vi ikke konkludere om hvorvidt merkostnadene per vunnet leveår eller per kvalitetsjusterte vunnet leveår er innenfor det som ansees som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket har likevel gjort en forenklet beregning basert på den tilgjengelige dokumentasjonen, denne viser at ICER sannsynligvis er svært høy og langt over det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

### Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene av å ta i bruk Blincyto for den aktuelle pasientgruppen er estimert til 9,6 mill. NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### 3-SIDERS SAMMENDRAG

#### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og budsjettkonsekvenser ved bruk av blinatumomab i henhold til bestilling. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten.

#### Pasientene

Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er en lymfekreftsykdom med utspring i rasktvoksende, umodne lymfatiske celler. Akutt leukemi kan oppstå i alle aldersklasser, og debuterer gjerne med utvikling av symptomer på benmargssvikt over få dager til uker. I den pivotale studien er median alder i pasientpopulasjonen 39 år. Om lag 7 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

#### Alvorlighet og prognosetap

Residiverende eller refraktær Ph (-) B-prekursor ALL er en meget alvorlig sykdom med kort forventet levetid (måneder). Allogen benmargstransplantasjon (allo-HSCT) kan gi langtidsoverlevelse for enkelte pasienter. Pasientene taper svært mange leveår.

#### Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer gir noen anbefalinger om valg av behandling. I Norge anbefales ALL-pasienter mellom 18 og 45 år inklusjon i NOPHO ALL-2008 protokollen. Behandling har som mål å bringe pasienter til remisjon med påfølgende allogen stamcelletransplantasjon (allo-HSCT). Allo-HSCT kan gi langtidsoverlevelse for enkelte pasienter. Blinatumomab kommer som et nytt alternativ til pasienter med refraktær/residiverende sykdom.

#### Effekt

MT103-211 var en åpen, multisenter, enkeltarm, fase II-studie av 189 pasienter. Egnede pasienter var  $\geq 18$  år med Ph (-) residiverende eller refraktær B-prekursor ALL. Medianalder var 39 år (18 – 79). 64 av de 189 (33,9 %) hadde tidligere HSCT. 32 av 189 (16,9 %) hadde fått mer enn 2 tidligere salvage-behandlinger.

Det primære endepunktet var fullstendig remisjon/fullstendig remisjon med delvis hematologisk restitusjonsrate (CR/CRh) innen 2 behandlingssykluser. 81 av 189 (42,9 %) pasienter oppnådde CR/CRh. 32 av 189 (17 %) pasienter gjennomgikk allogen HSCT i CR/CRh induert med blinatumomab.

Median overlevelse uten residiv for pasientene i CR/CRh var 5,9 md. Median totaloverlevelse for ITT-populasjonen var 6,1 md.

Det er ikke gjort kontrollerte studier eller indirekte sammenligninger, det er derfor ikke kjent hvor stor effekten er sammenlignet med annen behandling. En fase-III studie (TOWER, forventet ferdigstilt august 2016) sammenligner blinatumomab med legens valg blant forskjellige kjemoterapikombinasjoner og kan gi data om relativ effekt.

Publiserte referanseverdier for andel respondere og overlevelse i en pasientgruppe med residiv/refraktær ALL, og som får kombinasjonskjemoterapi, er hhv. 30-45 % respondere, med en OS på 4,7-8,6 md. Amgen har estimert en «historisk komparatorarm» fra kliniske data fra pasienter med lignende karakteristikk som pasientpopulasjonen i 103-211, som får kjemoterapiregimer, og estimerer at andel respondere er 24%, og at totaloverlevelsen er 3,3 md.

Blinatumomab vil i hovedsak være aktuell som bro til allo-HSCT for pasienter som er ansett egnet for allo-HSCT. Dokumentasjonen for dette er mangelfull.

### **Sikkerhet**

De alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling med blinatumomab er: infeksjoner, neurologiske hendelser, nøytropeni/febril nøytropeni, cytokinfrigjøringsyndrom og tumorlysesyndrom.

### **Relevans for norske forhold/overførbarhet**

Det er få pasienter som er aktuelle for behandling med blinatumomab i Norge, og dermed vanskelig å generalisere egenskaper på gruppenivå. Resultatene fra MT103-211 synes likevel å være overførbare til norsk klinisk praksis.

### **Kostnadseffektivitet**

Det er ikke forsøkt satt opp en analyse som sammenligner effekt og kostnader av behandling med blinatumomab med annen relevant behandling, særlig mangler dokumentasjon for effekt etter eventuell påfølgende allo-HSCT. Basert på den innsendte dokumentasjonen er det derfor ikke mulig å vurdere kostnadseffektiviteten av Blincyto ved behandling av relapserende eller refraktær B-prekursor ALL. På bakgrunn av dette kan ikke Legemiddelverket konkludere om hvorvidt merkostnadene per vunnet leveår eller per kvalitetsjusterte vunnet leveår er innenfor det som ansees som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket har likevel gjort en forenklet beregning basert på den tilgjengelige dokumentasjonen, denne viser at ICER sannsynligvis er svært høy og langt over det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Blincyto til behandling av Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor ALL vil være om lag 9,6 millioner NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
LOGG.....	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN .....	9
1.1 AKUTT LYMFOLASTISK LEUKEMI (ALL).....	9
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.3 BEHANDLING .....	10
1.3.1 <i>Behandling med nytt legemiddel</i> .....	10
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i> .....	11
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i> .....	11
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	13
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> .....	13
2.1.2 <i>Pågående studier</i> .....	14
2.2 HISTORISK KOMPARATOR-ARM.....	14
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET .....	15
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	16
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	16
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	17
3.2.1 <i>Primærstudier</i> .....	17
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i> .....	17
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	18
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	19
4.2 RESULTATER.....	20
4.3 LEGEMIDDELVERKET VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISKE ANALYSE.....	20
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER .....	21
6 DISKUSJON.....	22
7 BUDSJETTKONSEKVENSER .....	24
REFERANSER .....	25
APPENDIKS .....	26
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	26
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....	30

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID 2015_013	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Amgen	
<b>Preparat:</b>	Blincyto	
<b>Virkestoff:</b>	Blinatumomab	
<b>Indikasjon:</b>	BLINCYTO er indisert til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC19	
<b>Prosess</b>		
	Saksbehandlingstid:	168 dager
	Rapport ferdigstilt:	29-04-2016
	Utredere:	<i>Anne Marthe Ringerud Camilla Hjelm</i>
	Kliniske eksperter:	Geir Erland Tjønnfjord, avdelingsoverlege, avd. for blodsykdommer, OUS Tor Henrik Anderson Tvedt, overlege Hematologisk seksjon, Helse Bergen
<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**

ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
Allo-HSCT	Allogenic haemopoietic stem-cell transplantation (allogen stamcelletransplantasjon)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status: skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (fullt aktiv og kapabel til å utføre alle sysler slik som før sykdom) og 5 (død)
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
NOPHO 2008	Behandlingsprotokoll: Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology for akutt lymfatisk leukemi hos barn
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
Ph(-)	Philadelphia-kromosom-negativ
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
R/R	relapserende og/eller refraktær



## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er en aggressiv form for blodkreft der benmargen produserer rasktvoksende, umodne hvite blodceller (lymfocytter) som kommer over i blodet og fortrenger normale celler i beinmarg og blod. ALL kan gå ut ifra enten B- eller T-celler. B-celle ALL klassifiseres som enten umoden B-celle (B-prekursor ALL) eller moden B-celle ALL. Symptomer på sykdommen er hematologiske forstyrrelser som anemi, mangel på blodplater og nedsatt immunsystem, samt typiske B-symptomer (feber, nattsvette). Det at leukemien er akutt innebærer et raskt progressivt forløp og forverring som krever umiddelbar behandling.

Forekomsten av sykdommen er cirka 1 av 10 000 i Europa. I Norge diagnostiseres årlig om lag 26 nye tilfeller av voksne pasienter med ALL. Blinatumomab er godkjent for en undertype av B-prekursor ALL, såkalt Philadelphiakromosom-negativ B-prekursor ALL hos pasienter som har fått tilbakefall av sykdommen eller som ikke har svart på (kjemoterapi)behandling (Relapsert/refraktær Ph (-) B-prekursor ALL). Det er årlig om lag 7 pasienter i denne pasientpopulasjonen i Norge.

### 1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

ALL kan ramme alle aldersgrupper, også yngre pasienter, median alder er mellom 34 og 39 år i flere aktuelle studier. De fleste pasientene har gjentagende sykehusinnleggelse under behandling. Prognosen for voksne pasienter med Ph (-) B-prekursor ALL som er refraktær til behandling eller relapserer er dårlig (1). Prognose ved ALL er undersøkt i en pasientpopulasjon (n=245) i USA som er refraktær til førstelinjebehandling eller som får residiv < 12 md etter initial respons, og er behandlet etter 1990. Median alder var 40 år. Median overlevelse var 4,7 md (2). Prognosedataene er usikre siden de er hentet fra en lengre tidsperiode og der behandlingsalternativene og dermed – resultater kan ha endret seg betydelig frem til nå.

Legemiddelverket har gjort en enkel beregning av forventet tap av leveår som følge av den aktuelle tilstanden. At ALL er en alvorlig tilstand for den aktuelle populasjonen underbygges av våre tentative/eksplorative anslag på prognosetapet knyttet til tilstanden. Beregningene tar utgangspunkt i *absolutt prognosetap* (antall tapte leveår på grunn av sykdommen) og *relativt prognosetap* (andel tapte leveår på grunn av sykdommen i forhold til antall forventede leveår uten sykdommen).

Forventet gjenstående levealder for en frisk norsk 39-åring (median alder i studie Topp 2015 (3)) er 43 år (tall fra SSB), mens median overlevelse for den aktuelle pasientgruppen er 4,7 md (2). Dette gir et *absolutt prognosetap* på over 42,5 leveår i forhold til gjennomsnittet for den aktuelle aldersgruppen. Beregninger av det *relative prognosetapet* viser et tap på rundt 99 % av forventet antall leveår.

Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på data om livskvalitet hos denne pasientgruppen, og har derfor ikke kunnet gjøre beregninger av tap i QALYS (kvalitetsjusterte leveår). Imidlertid med så store estimerte tap både for *absolutt* og *relativt* prognosetap, mener Legemiddelverket at

beregningene av disse prognosetapene underbygger at Ph (-) B-prekursor ALL er en svært alvorlig sykdom.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (4).

*Legemiddelverket finner det tilstrekkelig dokumentert at R/R Ph (-) B-prekursor ALL er en svært alvorlig sykdom.*

### 1.3 Behandling

Behandling av relapserende eller refraktær Ph (-) B-prekursor ALL hos pasienter over 18 år vil normalt bestå av en kombinasjon eller variasjon av ulike kjemoterapiregimer. Hvis pasientene ikke har respons på behandlingen (refraktær) eller får 1. gangs tilbakefall vil neste behandling være et av flere forskjellige cytostatikaregimer for å oppnå remisjon, for så å gå til allo-HSCT. Uten HSCT vil nesten alle pasienter få tilbakefall, og forventet levetid uten transplantasjon er kort (md). HSCT er ansett som den eneste måten å sikkert kunne oppnå langtidsoverlevelse. I Norge er det pasienter med komplett remisjon som er aktuelle for transplantasjon.

Mål for behandlingen med blinatumomab er å oppnå komplett remisjon for å kontrollere den aggressive progresjonen av sykdommen og gi langtidsoverlevelse. Pasienter som oppnår komplett remisjon kan være kandidater for allogen stamcelletransplantasjon med kurativt potensiale.

#### 1.3.1 Behandling med nytt legemiddel

Blinicyto er indisert til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

Blinatumomab er et antistoff som bindes til to ulike proteiner;

- CD19 som finnes på overflaten til alle B-celler, inkludert ALL-celler.
- CD3 på overflaten av T-celler.

T-celler og B-celler bringes sammen, noe som aktiverer T-cellene til å frigjøre stoffer som igangsetter en prosess som dreper B-cellene.

Blinatumomab doseres 28 µg/daglig, med en oppstartsdose på 9 µg/daglig den første uken. Doseringen gjelder alle med vekt >45 kg. Deksametason, antipyretika og intratekal kjemoterapiprofylakse er anbefalte pre- og tilleggsmedisinering. Blinatumomab har kort halveringstid (2,11 timer), og må derfor gis som kontinuerlig infusjon. Ved oppstart anbefales sykehusinnleggelse minimum de første 9 dagene i første syklus, og de første 2 dagene i andre syklus.

Legemiddelet gis kontinuerlig i 4 uker. Infusjonsposen må byttes minst hver 96. time av helsepersonell for å sikre steriliteten. Hver syklus består av 4 ukers behandling etterfulgt av 2 ukers behandlingsopphold. Pasienter med respons i løpet av disse to første syklusene, kan få opptil 3 ytterligere behandlingssykluser. Tilsyn av helsepersonell eller sykehusinnleggelse anbefales ved

alle påfølgende syklusstarter og ved gjenopptatt behandling (f.eks. dersom behandlingen avbrytes i 4 timer eller mer).

Livstruende hendelser og hendelser med dødelig utgang er observert ved blinatumomab-behandling. Disse er knyttet til cytokinfrigjøringsyndrom, tumorlysesyndrom, nøytropeni, neurologisk toksisitet, infeksjoner, infusjonsreaksjoner, forhøyede leverenzymmer og enhver annen klinisk relevant toksisitet.

### 1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Behandling av relapsende eller refraktær Ph (-) B-prekursor ALL hos pasienter over 18 år vil normalt bestå av en kombinasjon eller variasjon av ulike kjemoterapiregimer. Hvilket regime som blir valgt avhenger av en rekke faktorer hos den enkelte pasient, som respons på tidligere behandling, remisjonslengde, tidligere opplevde bivirkninger m.m. I følge de nasjonale retningslinjene (5) vil HyperCVAD og ABC-blokkene i høyrisikoarmen i NOPHO 2008, være aktive behandlingsalternativer, dersom formålet er å oppnå komplett remisjon (CR) for å muliggjøre stamcelletransplantasjon. Hos pasienter som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon blir behandlingen palliativ. Aktuelle cytostatikaregimer som kan modifiseres er OPAL, hyperCVAD eller Hammersmith 82.

Uten stamcellebehandling er sannsynligheten for tilbakefall stor, og ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er transplantasjon ansett som den eneste måten å sikkert kunne oppnå langtidsoverlevelse.

### 1.3.3 *Behandlingsalternativer*

Det er ikke relevant å peke ut kun ett behandlingsvalg/kjemoterapiregime for denne pasientgruppen, da en rekke individuelle faktorer er viktige for terapivalg, samt at det foreligger få randomiserte studier. Nasjonalt handlingsprogram anbefaler at ALL pasienter inngår i studier av utprøvende behandling. Pasienter som ikke oppnår remisjon med, eller får tilbakefall etter, første terapiregime har små muligheter til å komme til transplantasjon. Standard cellegift gir risiko for bivirkninger og toksisitet som kan føre til verre utfall ved påfølgende HSCT. Blinatumomab anses som en lovende behandling, med muligens lavere toksisitet enn cellegiftregimer, og bedre muligheter for å komme til transplantasjon. Det mangler imidlertid data. Blinatumomab er også et lovende alternativ for pasienter som får sent (>1 år) tilbakefall etter HSCT, og kan indusere komplett remisjon før evt. ny HSCT.

### 1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Tall fra NORDCAN (6) viser at insidensen av ALL i Norge har vært rundt 65 årlig i perioden 2009–2013, hvorav 26 er over 18 år. Insidensen av den aktuelle undergruppen med Relapsert/refraktær Ph (-) B-prekursor ALL er estimert av legemiddelfirmaet som vist i tabellen under:

Tabell 1 Estimert over aktuell pasientpopulasjon for Blincyto i Norge

Patient group	New patients per
ALL	65
Adult ALL	26
B-CELL adult ALL	19
Ph (-) B-precursor ALL	14
Relapsed Ph (-) B-precursor ALL	7
<b>Annual eligible patient population for</b>	<b>7</b>

Sources: Oriol 2002, Swedish Leukemia Register 2013, NORDCAN 2015

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med anser estimatet over aktuell pasientpopulasjon som et plausibelt anslag.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Den kliniske dokumentasjonen som legemiddelfirma har sendt inn er presentert under:

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

**Tabell 2 Oversikt over innsendte studier**

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
MT 103-206 Exploratory.  Fase-II	Topp et al 2014 (7)	R/R Ph (-) B- precursor ALL. (n=36)	Blinatumomab i 2 sykluser, inntil totalt 5 sykluser ved respons.	Enarmet studie
MT 103-211  Fase-II	Topp et al 2015 (3)	R/R Ph (-) B- precursor ALL. (n=189)	Blinatumomab i 2 sykluser, inntil totalt 5 sykluser ved respons	Enarmet studie

#### 2.1.1 Beskrivelse av studier

**Tabell 3 Beskrivelse av innsendte studier**

	Topp et al 2014 (7)	Topp et al 2015 (3)
Design	Åpen, dose-bestemmende, multisenter, enarmet, fase II studie.	Åpen, multisenter, internasjonalt, enarmet, fase II studie
Pasientpopulasjon	N = 36 Gjennomsnittsalder 32 år (18–77), 61 % menn, 42 % har hatt tidligere stamcellebehandling.	N = 189 Gjennomsnittsalder 39 år (18–79), 63 % menn. Pasientene hadde vært gjennom 0 (20 %), 1 (41 %), 2 (22 %) eller over 2 (17 %) tidligere behandlingsregimer. 32 % hadde hatt tidligere stamcellebehandling. 69 % hadde ≥ 50 % lymfoblaster i beinmargen.
Intervensjon	Blinatumomab, opptil 5 sykluser.  Initielt tre ulike doseringsregimer (15 µg/m <sup>2</sup> , 5-15 µg/m <sup>2</sup> og 5-15-30 µg/m <sup>2</sup> ).  Median behandlingstid var 55 dager (variasjon fra 1–150 dager).	Blinatumomab, opptil 5 sykluser.  Doseringsregime 9 µg/dgl første 7 dager, så 28 µg/dgl.

Komparator	-	-
Primære utfallsmål	CR (complete remission) og pCR (partial complete remission)	CR ( $\leq 5$ % lymfoblaster i beinmarg) og CRh (kun delvis normalisering av hematologiske verdier) etter to behandlingssykluser.
Sekundære utfallsmål	OS (Overall survival), RFS (relapse free survival), AE (insidence of adverse events), andel som gjennomfører allogen stamcelletransplantasjon. MRD (minimal residual disease) m. fl.	OS, RFS, andel som gjennomfører stamcelletransplantasjon etter oppnådd CR/CRh.

### Resultater effektmål

#### *MT 103-211.*

43 % (95 % CI 36–50) av pasientene oppnådde CR (33 %) eller CRh (10 %) etter 2 sykluser. Andel respondere var uavhengig av om pasientene tidligere hadde gjennomgått allo-HSCT. Median RFS for respondere (n = 82) var 5,9 måneder (median follow-up 8,9 md, 95 % CI 4,8–8,3). 40 % av respondere (dvs. 15,4 % av totalpopulasjonen) gikk til allo-HSCT. Median OS for totalpopulasjonen var 6,1 måneder (median observasjonstid 9,8 md 95 % CI 4,2–7,5).

### Resultater bivirkninger

Grad 3 og grad 4 bivirkninger ble rapportert hos hhv. 38 og 30 % av pasientene i MT 103-211. De hyppigst rapporterte grad 3 bivirkningene var febril nøyтроpeni, nøyтроpeni og anemi. Tre dødsfall som følge av sepsis ble vurdert til å være knyttet til behandlingen med blinatumomab.

#### *2.1.2 Pågående studier*

En fase III studie (TOWER) som sammenligner blinatumomab med behandlerens valg av kjemoterapiregime (4 mulige) i R/R Ph (-) B-prekursor ALL pasienter pågår, og data ventes høsten 2016.

#### **2.2 Historisk komparator-arm**

Data for relativ effekt - Historiske data

Det foreligger ikke data fra kontrollerte studier med blinatumomab, og vi kjenner derfor ikke hvor stor effekten av blinatumomab er sammenlignet med annen behandling.

Amgen har identifisert flere publiserte retrospektive analyser av kliniske studier med ulike kjemoterapiregimer i voksne pasienter med R/R ALL. Eksempelvis angir publikasjonen for MT 103-211 at med dagens behandlingsalternativ for pasienter med R/R ALL (ulike kjemoterapi-baserte regimer) oppnår om lag 30-45% av pasientene CR, og median total overlevelse er på om lag 4,7-8,6 md (3).

Amgen mener det er så stor heterogenitet mellom studiedesign og pasientfaktorer, og mener det er knyttet usikkerhet til å bruke disse dataene som data for effekt for dagens behandling.

Amgen har derfor estimert OS og andel respondere for en historisk komparator-arm ved å kombinere kliniske data fra pasienter med lignende karakteristikk som studiepopulasjonen i MT 103-211, og som fikk kjemoterapiregimer (8). Data ble samlet fra EU og USA. Det oppgis at inklusjonskriteriene for historisk komparatorstudie er sammenlignbare med MT103-211, men at prosentvis fordeling av spesifikke pasientkarakteristika varierer mellom studiene. Begge populasjoner beskrives som en subgruppe ALL-pasienter som er "særlig vanskelig å behandle".

Amgen har etablert seks strata basert på alder (cut-off 35 år) og antall/type tidligere behandlingslinjer (allo-HSCT, første linje, 2. linje og senere). Resultatet fra den historiske komparatorstudien er kalkulert for hvert stratum og deretter er det kalkulert et vektet gjennomsnitt basert på pasientandeler i hvert strata i MT103-211.

Historisk komparatorstudie beskrives som en retrospektiv pooled analyse av historiske data tilgjengelig fra 1990-2014 fra 1139 voksne R/R Ph(-) B-prekursor ALL pasienter. De har mottatt standard frontline behandling og noen standard post-relapse behandlinger. Disse er ikke beskrevet nærmere. Vi kjenner ikke varigheten av studiene som ligger til grunn.

Primært endepunkt i historisk komparatorstudie var CRsg, definert som < 5% blast i benmargen og hel eller delvis hematologisk normalisering. Også OS og RFS er sekundære endepunkt, sammen men andel pasienter som gjennomgår påfølgende HSCT.

Total CRsg i historisk komparatorstudie, vektet for MT103-211-populasjonen, var 24%. Totaloverlevelse: den vektete medianen i historisk komparatorstudie var 3,3 md (kalkulert fra start av siste behandling eller siste relaps).

## RFS

På grunn av at RFS-resultatene stammer fra kun 58% av pasientene, og Amgen mener dataene systematisk mangler hos de med kortest overlevelse, sammenligner de ikke disse data med MT103-211.

## Påfølgende Allo-HSCT

Vektet andel som får allo-HSCT etter behandling, uavhengig av respons, var 18%. Andel som fikk allo-HSCT etter oppnådd CRsg var 7%, men basert på ad-hoc analyse.

## 2.3 Helserelatert livskvalitet

Det er ikke sendt inn dokumentasjon på helsereelatert livskvalitet hos denne aktuelle pasientgruppen, verken historisk eller livskvalitet forbundet med blinatumomab-behandling

### 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

#### 3.1 Relevans for norske forhold (PICO) <sup>1</sup>

##### Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Ut fra tilbakemeldinger fra klinikere, vil blinatumomab trolig være aktuelt for pasienter som i praksis ikke har muligheter for annen kjemoterapi/aktiv behandling, på grunn av residiv eller toksisitet. Behandling med blinatumomab ses som en bro til allo-HSCT.

I studien MT 103-211 var median alder 39 år, majoriteten av deltagerne hadde ECOG<sup>2</sup> 0 og 1. Pasientene var i 2. eller senere salvage terapi med kombinasjonskjemoterapi (41%, 22% og 17% hadde hhv 1, 2 og >2 tidligere salvage terapier. 34% av pasientene har hatt tidligere allo-HSCT. Populasjonen i studien er trolig relevant for norske forhold, de har mottatt flere tidligere behandlinger og har god funksjonsstatus med tanke på å være aktuell for senere allo-HSCT.

##### Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

I studien er pre- og tilleggsmedikasjon og behandlingen med blinatumomab i tråd med godkjent preparatomtale og trolig representativ for norske forhold. Preparatomtalen beskriver også behov for sykehusinnleggelse i flere dager i begynnelsen av hver syklus. På grunn av at behandlingen gis som kontinuerlig infusjon i 28 dager, og er krevende med tanke på håndtering/administrasjon/reise/transport er erfaringen at pasientene trolig vil være innlagt på sykehus i langt større grad.

##### Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Blinatumomab er ikke sammenlignet med annen behandling, men vil, etter hva klinikerne erfarer, særlig være aktuelt der pasientene i praksis ikke er aktuelle for etablert, aktiv behandling. Da som en bro til allo-HSCT med kurativ intensjon.

Firma har sammenlignet direkte kostnader ved blinatumomab-behandling med kostnader ved mitoxantrone, etoposide og cytarabine (MEA). De kliniske ekspertene mener dette regimet neppe benyttes i Norge.

##### Utfallsmål (O)

Hensikten med blinatumomab-behandling i den aktuelle pasientpopulasjonen vil være å bringe pasientene i remisjon, for så å gjennomføre allo-HSCT. Andelen som oppnår komplett remisjon og gjennomgår påfølgende allo-HSCT, samt andel som oppnår påfølgende langtidsoverlevelse er derfor de viktigste utfallsmål. Studien rapporterer på disse utfallsmålene, bortsett fra langtidsoverlevelse. Men den store svakheten er at resultatene ikke er sammenlignet med data for dagens aktuelle regimer.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

<sup>2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group performance status: skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (fullt aktiv og kapabel til å utføre alle sysler slik som før sykdom) og 5 (død)



## 3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

### 3.2.1 Primærstudier

MT 102-211 er en enarmet studie, og det er derfor betydelig usikkerhet knyttet til de observerte effektstørrelsene. Studier med ikke-randomisert, nonkomparativt design har iboende begrensninger som gjør konklusjonene fra studien lite robust selv om studien er godt gjennomført.

### 3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

Den innsendte historiske komparatorstudien (Studie 20120310 (8)) oppgir data for effekt ved behandling av Ph- R/R B-prekursor ALL fra 1990-2014. Ulikhetene i alder og antall tidligere behandlinger i Studie 20120310 og MT 103-211 er justert for ved statistiske metoder. Likevel gjenstår viktige ulikheter som kan påvirke effektestimaterne, blant annet forskjeller i andel med forhøyet blast count, gjenstående ulikheter i tidligere behandlingslinjer (20% i MT 103-211 hadde ingen tidligere behandling), og det mangler informasjon om funksjonsstatus i den historiske kohorten. De historiske dataene er innhentet over en svært lang tidsperiode, og det fremkommer ikke hvilken behandling pasientene har mottatt. Det må forventes utvikling i behandlingsalternativer og overlevelse over en så lang tidsperiode. Samlet mener Legemiddelverket det er betydelig usikkerhet knyttet til sammenligningen mellom Studie 20120310 og MT 103-211. Likevel bekrefter klinikerne at forventet overlevelse hos pasienter som raskt får residiv, eller ikke oppnår remisjon med standard behandling, er kort (måneder).

*Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon som dokumentasjon for at blinatumomab har klinisk relevant effekt i pasientpopulasjonen, men data for respons/langtidsoverlevelse etter allogene stamcelletransplantasjon for pasienter med remisjon induisert med blinatumomab foreligger ikke.*

#### 4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Legemiddelfirma har ikke levert inn en kostnadseffektivitetsanalyse av Blincyto. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet gjøre en vurdering av legemiddelets kostnadseffektivitet basert på den innsendte dokumentasjonen.

Legemiddelverket ba firma sende inn dokumentasjon for kostnadseffektiviteten til Blincyto. Amgen sendte da inn resultater fra en kostnadseffektivitetsanalyse (CUA/kost-nytte-analyse) Amgen har laget for Skottland. Legemiddelverket vurderte disse resultatene som lite overførbare til denne metodevurderingen. Legemiddelverket fikk ikke tilsendt analysen i sin helhet, og hadde ingen mulighet til å kritisk vurdere denne ettersom det kun ble sendt inn en oppsummering av resultatene uten presentasjon av modellen eller modellens forutsetninger, inputdata m.m. Det er ikke forklart hvordan leveårsgevinstene i Amgens analyse, som markant skiller seg effektdokumentasjonen som er innlevert i Norge, er estimert. I tillegg, slik også Amgen peker på, er det på grunn en rekke ulikheter mellom landene, vanskelig å overføre resultater fra et land til et annet.

*Legemiddelverket mener kriteriet for kostnadseffektivitet ikke er tilstrekkelig belyst, og kan ikke konkludere om kriteriet er oppfylt.*

Firma har imidlertid sendt inn et estimat over legemiddelkostnadene (budsjettkonsekvensen) ved bruk av Blincyto hos den aktuelle pasientgruppen. Firma har også satt opp en enkel sammenligning av effektstørrelser sett i en historisk komparatorstudie (studie 20120310) og MT 103-211. Det er ikke sendt inn dokumentasjon for livskvalitet hos pasientene, dette er heller ikke observert i de innsendte studiene. Sammenligning av overlevelsesdata viser at behandlingen med blinatumomab kan forlenge livet med 2-3 måneder. En eventuell langtidsoverlevelse etter allo-HSCT er ikke inkludert i dette estimatet, ettersom data for dette utfallsmålet ikke foreligger. Data for livskvalitet i den økte levetiden mangler, og det bemerkes at behandlingene er krevende, også for pasienten.

**Tabell 4: Enkel sammenligning av effektstørrelser**

Utfall	Studie 20120310(8)	MT103-211	first salvage treatment (3)
CR	24% (CRsg <sup>a</sup> )	43% (CR <sup>b</sup> /CRh <sup>c</sup> )	30-45%
OS	3,3md	6,1md	4,7-8,6md
Andel til allo-HSCT	18% <sup>d</sup>	17% <sup>e</sup>	

<sup>a</sup>komplett remisjon by study group, <sup>b</sup>komplett remisjon, <sup>c</sup>komplett remisjon med delvis hematologisk gjenoppretting, <sup>d</sup>inkluderer pasienter som ikke oppnådde komplett remisjon. Blant pasienter med sikker CRsg er andelen 7% (ad-hoc analyser), <sup>e</sup>blant alle pasientene (32 av 189), blant pasientene med CR var andelen 44% (28 av 63)

Budsjettberegningene er basert på at det vil være 7 pasienter årlig med aktuell diagnose i Norge. Se tabell under for estimert antall brukere i år 1–5.

Tabell 5 Antall brukere av Blincyto år 1-5, firmaets estimat

Number of patients if BLINCYTO is adopted						Number of patients if BLINCYTO is NOT adopted					
Number of patients						Number of patients					
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5		Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
<b>BLINCYTO</b>	3	4	5	5	5	<b>BLINCYTO</b>	0	0	0	0	0
<b>Standard of care</b>	4	3	2	2	2	<b>Standard of care</b>	7	7	7	7	7
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>

Firma har estimert at de gjennomsnittlige legemiddelkostnadene per pasient i den aktuelle pasientgruppen vil være rundt 1,6 mill NOK (AUP inkl. mva.). Denne beregningen er basert på et forbruk av 46 hetteglass per pasient (tilsvarer 1,64 behandlingssykluser, basert på median behandlingstid i MT 103-211). Firma har brukt pris per hetteglass på 34.699 NOK (AUP inkl.mva, prisen er senere noe endret).

Legemiddelfirma har sendt inn estimerte kostnader for komparator på 96.510 NOK for den aktuelle pasientgruppen. Disse kostnadene er basert på kostnadene for et MEA-regime (20,4 mg mitoxantrone, 170 mg etoposide og 3400 mg cytarabine per administrasjon). Det er angitt at disse legemidlene gis i sykluser à 4 dager med 4 dagers behandlingsspause. Firma har videre brukt data om gjennomsnittlig varighet på sykehusinnleggelser samt gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelser (data fra studier fra Frankrike og Italia) i forbindelse med kjemoterapi, til å estimere de totale legemiddelkostnadene til komparator (dvs. antallet behandlingssykluser som vil gis basert på de angitte liggedøgn/antall sykehusinnleggelser).

Legemiddelfirma har ikke inkludert administrasjonskostnader i budsjettberegningene.

#### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

Ikke relevant.

## 4.2 Resultater

Firma har gjort beregninger av budsjettpåvirkningen ved å beregne kostnader med og uten bruk av Blincyto hos den aktuelle pasientpopulasjonen. Differansen mellom disse to beregningene brukes for å estimere budsjettvirkningen dersom Blincyto tas i bruk av de regionale helseforetakene.

Firma har estimert kostnaden for behandling av en pasient til 1,6 mill NOK, og en budsjettvirkning på 5,2 mill NOK i år 1, gradvis økende til 8,2 mill NOK i år 5.

Firma har ikke inkludert administrasjonskostnader i sine beregninger.

## 4.3 Legemiddelverket vurdering av innsendt økonomiske analyse

Legemiddelverket har noen kommentarer til den innsendte budsjettkonsekvensen (av de direkte legemiddelkostnadene).

### **Komparator**

De kliniske ekspertene mener MEA-regimet ikke er benyttet i Norge. Videre mener de at Blincyto særlig vil være aktuelt for de pasientene som ikke har noen reelle, aktive behandlingsalternativer, dvs. etter at dagens standardregimer (se avsnitt 1.3.2) er forsøkt eller når disse ikke er aktuelle grunnet risiko for toksisitet. På bakgrunn av dette vurderer Legemiddelverket det som lite trolig at innsendte estimerte kostnadene for MEA-regimet er representative for legemiddelkostnadene for dagens behandlingsregime til den aktuelle pasientgruppen. Legemiddelverket har basert egne kostnadsberegninger på at det ikke er noen aktuelle aktive behandlingsalternativ og at blinatumomab kommer i tillegg til, ikke i stedet for, annen behandling.

### **Metode**

Legemiddelverket er videre kritisk til metoden for å estimere kostnadene til komparatorbehandling. Disse er estimert utfra gjennomsnittlig antall liggedøgn på sykehus og gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelses fra italienske og franske studier. Det er ikke redegjort for om dette er representativt for norske forhold.

### **Legemiddelkostnader**

Legemiddelverket har gjort egne beregninger av legemiddelkostnadene for noen aktuelle kjemoterapiregimer. Disse estimatene viser gjennomgående lavere legemiddelkostnader enn firma har angitt for MEA-regimet. Legemiddelverket vurderer imidlertid også egne estimat som usikre.

### **Administrasjonskostnader**

I de innsendte analysene er kun de direkte legemiddelkostnadene inkludert i budsjettberegningen. Blinatumomab gis som *kontinuerlige* infusjoner over fire uker. Erfaring til nå viser at pasientene er innlagt på sykehusavdeling eller på pasienthotell i tilknytning til sykehuset i hele infusjonsperioden. Dette begrunnes med flere forhold, blant annet tilberedning av infusjon under

sterile forhold på sykehusapotek, behov for kontinuerlig oppfølging av CVK (sentralt venekateter) og utstyr, reisebelastning for pasienten.

Legemiddelverket vurderer det derfor som sannsynlig at behandling med blinatumomab vil medføre omfattende administrasjonskostnader, og at disse kostnadene overgår administrasjonskostnadene til komparatorbehandlingene.

### Forbruk av blinatumomab per pasient

Firma har estimert legemiddelkostnadene per pasient på medianforbruk i studie MT 103-211, som er 1,64 sykluser (tilsvarer 46 hetteglass blinatumomab). I preparatomtalen er imidlertid anbefalt dose 2 sykluser, evt. med ytterligere 3 sykluser ved respons i løpet av de 2 første syklusene. Legemiddelverket mener 2 sykluser fremstår som mest relevante dosering gitt at blinatumomab primært vil bli brukt som en bro til allo-HSCT for pasienter som oppnår CR, ikke som livsforlengende behandling per se. Legemiddelverket mener videre at median forbruk fra MT 103-211 ikke nødvendigvis representerer gjennomsnittlig forbruk i dette studie (det er ikke sendt inn dokumentasjon som gjør det mulig for legemiddelverket å vurdere dette).

I tabellen under presenteres kostnadene til Blincyto per pasient, for de ulike aktuelle behandlingsslengdene, hhv. 1,64, 2 og 5 behandlingssykluser. Legemiddelverket har brukt 2 behandlingssykluser som grunnlag i sine kostnadsberegninger.

**Tabell 6 Legemiddelkostnader for Blincyto per pasient (AUP inkl. mva)**

Antall behandlingssykluser	Forbruk (hetteglass*)	Legemiddelkostnad per pasient
1,64	46	1 577 046
2	56	1 919 882
5	140	4 799 704

\* Pris per 10.3.2016: pr hetteglass 34.286,6 NOK (AUP inkl.mva)

Legemiddelpakningen inneholder overskudd av virkestoff i forhold til daglig forbruk. (38,5 µg vs. 9 µg /28 µg). Dette innebærer i henhold til preparatomtalen at en betydelig mengde virkestoff per hetteglass kastes og bidrar trolig til at behandlingen er mer kostbar enn nødvendig gitt dagens godkjente dosering.

## 5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket har ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å gjøre en fullstendig beregning av kostnadseffektiviteten til Blincyto.

## 6 DISKUSJON

Residiverende eller refraktær Ph (-) B-prekursor ALL er en svært alvorlig sykdom. Pasientene som er aktuelle for behandling med blinatumomab vil i dag ikke ha mulighet til å oppnå remisjon og påfølgende allo-HSCT, og prognosen er særlig dårlig. Forventet levetid er kort, kun om lag 4-5 md. Allogeen benmargstransplantasjon (allo-HSCT) kan gi langtidsoverlevelse for enkelte pasienter. Pasientene taper svært mange leveår.

Blinatumomab viser effekt i studier med R/R PH (-) B-prekursor ALL-pasienter og dette tyder på klinisk effekt av legemidlet i denne pasientpopulasjonen som i dag ikke har behandlingsalternativ. Studiene er uten kontrollarm, blinatumomab er ikke sammenlignet med kjemoterapi eller annen aktiv behandling, og vi kjenner derfor ikke hvor stor effekten er. Imidlertid er blinatumomab foreløpig begrenset til pasienter som er refraktære til, eller har residiv etter dagens behandlingsalternativ. Pasientpopulasjonen inkludert i studien består tilsynelatende av både egnete og uegnete pasienter for påfølgende allo-HSCT etter remisjon. Median OS for totalpopulasjonen var 6,1 måneder, men mer interessant for norske forhold er at om lag 40 % av respondere i studie MT 103-211 (dvs. 15,4 % av totalpopulasjonen) gikk til allo-HSCT. Dokumentasjon for Blinatumomab brukt som bro til allo-HSCT er mangelfull per i dag og Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere om effektiviteten til Blincyto i denne settingen.

Legemidlet viser til nå en akseptabel bivirkningsprofil, men behandlingen er krevende for pasientene, med kontinuerlig infusjon over 4 uker i hver syklus. Erfaringen så langt er at pasientene er innlagt på sykehus evt. pasienthotell under behandlingen.

Det er ikke sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse.

For å beregne kostnadseffektiviteten må man kjenne effektforskjellen og kostnadsforskjellen mellom Blinatumomab og sammenligningsalternativet.

Legemiddelverket mener at blinatumomab i hovedsak vil anvendes som bro til allo-HSCT for pasienter som er ansett egnet for allo-HSCT. Dokumentasjonen for dette er mangelfull. Det er fremstår sikkert at Blincyto har effekt, men hvor stor den kliniske fordel er, er usikkert. Allo-HSCT anses som den eneste muligheten for å oppnå langtidsoverlevelse/kurasjon i dag.

Det foreligger ikke data for livskvalitet for pasientgruppen.

Behandling med blinatumomab er svært kostbar, legemiddelkostnaden er om lag 1,9 millioner pr pasient som får 2 sykluser slik preparatomtalen angir. I tillegg bør kostnader knyttet til administrasjon av legemiddelet og sykehusinnleggelse for pasientene under behandlingen tas med i betraktningen, disse er sannsynligvis høye. Vi kjenner ikke kostnadene for sammenligningsalternativet som mest trolig er ingen/palliativ behandling i norsk setting.

Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om blinatumomab er kostnadseffektiv behandling eller ikke for de få pasientene (om lag 5 pasienter) som er aktuelle for slik behandling i Norge.

Legemiddelverket har imidlertid gjort en beregning basert på den mangelfulle dokumentasjonen. Denne beregningen er basert på en forlenget levetid på 3 måneder (0,25 år) med en livskvalitet på 0,85 (tilsvarer livskvaliteten til en gjennomsnittlig 39-åring) og en legemiddelkostnad på 1.919.882,-. Dette gir et anslag på ICER i overkant av 9 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår. Legemiddelverket presiserer at anslaget er svært usikkert, og er kun ment som et grovt anslag på kostnadseffektiviteten i mangel på tilstrekkelig dokumentasjon. I disse beregningene er ikke administrasjonskostnader inkludert, og heller ikke en potensiell forlenget levetid etter allo-HSCT.

## 7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Firmaets budsjettanalyse er presentert i kapittel 4.

Legemiddelverket har gjort egne budsjettberegninger basert på firmaets estimerte pasientgrunnlag for år 1—5. Vi har gjort følgende endringer i forutsetningene for budsjettberegningene:

- Gjeldende maksimalpris for Blincyto er benyttet (34.284 NOK per hetteglass).
- 2 behandlingssykluser per pasient.
- Legemiddelkostnader til komparatorbehandling er ikke medregnet

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

Tabell 7: Budsjettvirkning ved å ta i bruk Blincyto til R/R PH(-) B-prekursor ALL, kun direkte legemiddelkostnader.

Budsjettvirkning				
år 1	år 2	år 3	år 4	år 5
5 759 645	7 679 526	9 599 408	9 599 408	9 599 408

### Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på foreliggende dokumentasjon antar Legemiddelverket at å behandle aktuelle pasienter med Blincyto vil ha en total årlig budsjettkonsekvens (kun direkte legemiddelkostnader) på om lag 9,6 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. I tillegg kommer kostnader knyttet til administrasjon, sykehusinnleggelse og oppfølging som er betydelige ved denne behandlingen.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 29-04-2016

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

Elisabeth Bryn (e.f.)  
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef



## REFERANSER

1. Lazarus HM, Advani AS. When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia? *ASH Education Program Book*. 2012;2012(1):382-8.
2. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010;116(24):5568-74.
3. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):57-66.
4. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArnebergpdf?sequence=1>. 2012.
5. NORDCAN\_Cancer fact sheets\_ Acute lymphatic leukemia. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=420&country=578>.
6. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell–Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;JCO. 2014.56. 3247.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2015.

## APPENDIKS

### VEDLEGG 1 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 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 sensitivetsanalyse (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 *sensitivetsanalyse* 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 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

# Kommentarer til rapport om hurtig metodevurdering av **BlinCyto™ (blinatumomab)**

Oslo, April 2016

I forbindelse med utarbeidelse av en dokumentasjonspakke for BlinCyto (blinatumomab) ble det i samråd med Legemiddelverket besluttet å gjennomføre en kortfattet søknad med hovedvekt på budsjettmessige konsekvenser. Bakgrunnen for dette er at den omsøkte indikasjon – Behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - kun vil omhandle 5-7 personer i året. Å gjennomføre en full CUA analyse på en slik meget begrenset populasjon er ikke bare vanskelig, men gir sannsynligvis liten verdi.

Til tross for dette har legemiddelverket i ettertid bedt oss om å vurdere om vi kan se på analyser gjennomført i andre land. Dette ble innsendt Legemiddelverket i januar.

Amgen stiller seg undrende til rapporten på et par områder. Vi finner det uheldig at den ekstra dokumentasjonen som er innsendt ikke nevnes med et ord i rapporten, og slik sett heller ikke blir en del av beslutningsgrunnlaget. Hvorfor ber man om ekstra dokumentasjon dersom en ikke akter å benytte seg av denne? Det fremkommer av den innsendte dokumentasjon at kostnad per QALY i en skotsk analyse er om lag 500 000 NOK. Dette er langt unna det legemiddelverket har kalkulert. Selv om Legemiddelverket påpeker at deres analyse er tuftet på svært usikre estimat, bør en være ytterst forsiktig med å komme med anslag. Slike tall har en tendens til å bli stående som en konklusjon, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for et slikt anslag. Dersom Legemiddelverket hadde ønsket en mer utfyllende rapport fra analyser i andre land, kunne Amgen selvsagt presentert dette. Men ettersom vi har vært av den oppfatning at man hadde et gjensidig ønske og forståelse av begrensingene for en populasjon av denne størrelse, har Amgen forsøkt å gjøre dokumentasjonspakken så kortfattet som mulig. Amgen har ikke mottatt spørsmål eller andre

signaler på at en har ønsket å se mer på den utenlandske analysen og har av den grunn hvert av den oppfatning at Legemiddelverket har den dokumentasjonen de trenger.

En av årsakene til den betydelige forskjellen i kostnad per QALY, er sannsynligvis bruk av komparator. At legemiddelverket ikke er enig i et firmas bruk av komparator er ikke uvanlig, og noe som ofte diskuteres i en *innledende* fase av saksbehandlingen. I denne saken har ikke komparator vært et tema. Amgen finner det meget uheldig at Legemiddelverket ikke har gitt uttrykk for at vi har benyttet feil komparator på noe tidspunkt i saksbehandlingen, og at dette først fremkommer i en slutfase med meget korte tidsfrister. Amgen har dermed ikke hatt en reell mulighet til å kommentere eller endre komparator i tråd med Legemiddelverkets rapport.

ALL er en meget aggressiv og svært alvorlig form for blodkreft som rammer unge pasienter. Median overlevelse er noen få måneder. BlinCyto gir pasienter som oppnår komplett remisjon en mulighet for allo-HSCT og dermed langtidsoverlevelse. Denne muligheten har ikke pasientene i dag ettersom, som legemiddelverket selv påpeker, det i praksis ikke finnes noe reelt behandlingsalternativ.

På bakgrunn av tidligere dialog hadde Amgen sett for seg en mer pragmatisk tilnærming til omfanget av dokumentasjonspakken. Rapporten holder seg til standard format og unnlater å vise til et felles ønske om en enklere vurdering og det problematiske med å gjennomføre en CUA for en pasientpopulasjon i denne størrelsesorden. Amgen tar dette til etterretning, men stiller samtidig spørsmål ved saksbehandlingsprosessen i denne saken.

Mvh



Thomas Hansen  
Value, Access & Policy Lead