

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2016\_003

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens Legemiddelverk for Eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.

31-05-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Halaven (eribulin). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Halaven i henhold til ID2016\_003 *En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens Legemiddelverk for eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom, og godkjent preparatomtale.*

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eisai.

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler eribulin til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom. Den generelle kliniske effekten av eribulin for denne indikasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om lag 5 - 10 pasienter er aktuelle for behandling med eribulin til den ovennevnte indikasjonen hvert år i Norge.

### Behandling av inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling i norsk klinisk praksis

Eribulin vil bli brukt som et behandlingsalternativ i andre eller senere linjer. Antracyklinbasert behandling er anbefalt i første linje. Klinikere firma har vært i kontakt med har gitt innspill om at det er svært begrensede behandlingsalternativer for den aktuelle pasientgruppen, og det er ingen klar behandling innføring av eribulin vil fortrenge. I norsk klinisk praksis er også behandling med eribulin et tilgjengelig behandlingsalternativ ved at RHFene har besluttet et gruppeuntak for pasientgruppen inntil denne metodevurderingen ferdigstilles.

### Effektdokumentasjon

Den kliniske effekten som presenteres i denne metodevurderingen er i all hovedsak hentet fra studie 309. Dette er en randomisert, åpen, fase III studie som ble gjennomført på 110 studiesteder i 22 land. Studien sammenlignet effekten av behandling med eribulin med behandling med dacarbazine hos pasienter med lokalt residiv, inoperabel og/eller metastaserende bløtvevssarkom av én av to subtyper: leiomyosarkom eller liposarkom. Det primære utfallsmålet var totaloverlevelse (OS). Dacarbazin er ikke aktuell komparator for denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

Median OS for pasientene med liposarkom var hhv. 15,6 måneder og 8,4 måneder i intervensjons- og komparatorarmen. Etter 2 år var en av fire pasienter i intervensjonsarmen i live, mot en av fem pasienter i komparatorarmen. Median progresjonsfri overlevelse var hhv. 2,9 måneder og 1,7 måneder i intervensjonsarm og komparatorarm.

**Alvorlighet og helsetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

**Kostnader**

Basert på en median behandlingsvarighet på om lag 12 uker, blir den gjennomsnittlige legemiddelkostnaden per pasient for eribulin rett i underkant av 100.000 NOK basert på maksimal AUP inkl. mva.

**Budsjettkonsekvenser**

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle 5 - 10 pasienter med Halaven (eribulin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 0,5 – 1 million NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det er ikke beregnet fratrukk for kostnader til bruk av Halaven gjennom unntaksordningen i denne beregningen.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	8
1.2 INOPERABELT LIPOSARKOM .....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT LIPOSARKOM (SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED ANTRACYKLINHOLDIG BEHANDLING MED MINDRE UEGNET MOT AVANSERT ELLER METASTASERENDE SYKDOM) .....	9
1.4.1 <i>Behandling med eribulinmesilat (8)</i> .....	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Plassering av eribulin i behandlingstilbudet</i> .....	11
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
2.2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	13
<b>3 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>23</b>
REFERANSER.....	24
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	25

## LOGG

<b>Bestillings-ID:</b>	ID 2016_003	
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader gjennomføres ved Statens Legemiddelverk for Eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	
<b>Forslagstiller:</b>	Staten legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Eisai AB	
<b>Preparat:</b>	Halaven	
<b>Virkestoff:</b>	Eribulin	
<b>Indikasjon:</b>	HALAVEN er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom	
<b>MT dato for aktuell indikasjon:</b>	02.05.2016	
<b>ATC-nr:</b>	L01XX41	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11.02.2016	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.09.2020	
Klinikere kontaktet for første gang	11.03.2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	21.02.2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	31.05.2021	
Saksbehandlingstid:	270 dager	
Saksutredere:	Camilla Hjelm	
Kliniske eksperter:	Kjetil Boye, Oslo Universitetssykehus	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

---

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes eribulin (Halaven) til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* av effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av eribulin i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2016\_003)(1).

Halaven har per mai 2021 to godkjente indikasjoner. En knyttet til brystkreft og en knyttet til indikasjonen i denne bestillingen. Førstnevnte indikasjon ble metodevurdert (2) og besluttet innført i 2014 som tredjelinjebehandling av metastatisk brystkreft.

Når det gjelder indikasjonen knyttet til liposarkom som er under vurdering i denne metodevurderingen, ble det 13.03.2019 besluttet gruppeunntak (3) for bruk til denne indikasjonen frem til metodevurderingen er ferdigstilt.

## 1.2 INOPERABELT LIPOSARKOM

Halaven (eribulin) har godkjent indikasjon til behandling av voksne pasienter med inoperabelt liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.

Sarkomer er en sjelden type solid tumorer som utgjør om lag 1 % av maligne tumorer hos voksne. Om lag 80 % av sarkomene har utgangspunkt i bløtvev, de resterende 20 % fra benvev. Bløtvevsarkomer utgjør en heterogen gruppe med over 50 ulike histologiske undergrupper (4). Insidensen for bløtvevsarkomer samlet er om lag 8 per 100 000 årlig (5). Bløtvevsarkom kan blant annet oppstå i muskulatur, sener, fettvev, perifere nerver, i tarmkanalen, på bakre bukvegg, i lever og livmor. Liposarkom er en av de vanligste typene bløtvevsarkom, og har utgangspunkt i fettvev. Inoperable liposarkomer er i de fleste tilfeller fatale, og den lokale og/eller systemiske sykdomsbyrden kan forårsake betydelig morbiditet (4).

Bløtvevsarkomer oppstår i alle aldergrupper og gjennomsnittsalderen ved diagnose er om lag 60 år. Sykdommen oppstår hyppigere hos menn enn hos kvinner. Bløtvevsarkomer kan oppstå hvor som helst i kroppen, men de hyppigste lokalisasjonene er i underekstremitetene (i beina) eller i fordøyelseskanalen (4).

Overlevelsen hos pasienter med bløtvevsarkomer er relatert til histologisk diagnose, malignitetsgrad, metastatisk status ved diagnose, tumorstørrelse og lokalisasjon. 5-års metastase-fri overlevelse av pasienter med lokalisert sykdom er 60-70 %. Pasienter som har påvist spredning ved diagnosetidspunkt har dårligere prognose (4) og overlevelse i denne pasientgruppen er sjelden over 12 måneder (6).



### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Liposarkom har en insidens på < 1 av 100 000 årlig, og antatt antall pasienter aktuelle for bruk av Halaven i den aktuelle behandlingslinjen er om lag 5 - 10 pasienter årlig. Tall fra kreftregisteret viser at det i 2019 ble diagnostisert over 400 nye tilfeller med bløtvevsarkom i Norge (7). Insidensen var noe lavere i foregående år.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom det dokumenteres kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

## 1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT LIPOSARKOM (SOM TIDLIGERE ER BEHANDLET MED ANTRACYKLINHOLDIG BEHANDLING MED MINDRE UEGNET MOT AVANSERT ELLER METASTASERENDE SYKDOM)

### 1.4.1 Behandling med eribulinmesilat (8)

- Indikasjoner

Eribulinmesilat er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.

Eribulinmesilat er også indisert til behandling av voksne pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst én kjemoterapikur mot avansert sykdom.

- Virkningsmekanisme

Eribulinmesilat er en hemmer av mikrotubulidynamikk tilhørende halikondringgruppen av antineoplastiske midler. Det er en strukturelt forenklet syntetisk analog av halikondrin B, et naturprodukt isolert fra den marine svampen *Halichondria okadae*.

Eribulinmesilat hemmer vekstfasen til mikrotubuli uten å påvirke avkortingsfasen og sekvenserer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin utøver sin effekt via en tubulinbasert

antimitosemekanisme som medfører blokkering av G2/M cellyklus, brudd i mitosestråder og til slutt celledød ved apoptose etter langvarig og irreversibel mitoseblokkering.

- **Dosering**  
Anbefalt dose av eribulinmesilat som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m<sup>2</sup> som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.
- **Bivirkninger**  
De vanligst rapporterte bivirkningene relatert til eribulinmesilat er benmargssuppresjon, manifestert som nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni med påfølgende infeksjoner. Ny eller forverret perifer nevropati er også rapportert. Gastrointestinale bivirkninger, manifestert som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse og stomatitt, er blant rapporterte bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter tretthet (fatigue), alopeci, økte leverenzymmer, sepsis og syndrom med smerter i muskler og skjelett.

For ytterligere informasjon henvises det til produktomtalen for eribulinmesilat (8).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger anbefalinger for behandling av metastatisk bløtvevssarkom i det nasjonale handlingsprogrammet for sarkom (7).

Tabell 1 Anbefalinger fra nasjonalt handlingsprogram for sarkomer. Utklipp fra side 98 – 99 (7)

- Ved begrenset metastatisk sykdom legges kurativ målsetting på behandlingen, spesielt ved lungemetastaser. Verdien av cytostatikabehandling i palliativ hensikt er usikker. Hos pasienter ved metastatisk bløtvevssarkom er standard behandling antracyclin-basert kjemoterapi (**Evidensgrad A**). Gemcitabin og docetaxel er et alternativt regime i første linje (**Evidensgrad A**). Kombinasjonskurer gir kun marginal økning i tumorrespons sammenlignet med doxorubin monoterapi, med større risiko for bivirkninger og ingen effekt på levetid.
- Alternative regimer i andre- og tredjelinje er gemcitabin/docetaxel (dersom det ikke er gitt i første linje), trabectedin og pazopanib (**Evidensgrad A, B**). (Pazopanib er ikke behandlet i NyeMetoder). Antrycyclylinbasert behandling er aktuelt i andre linje dersom det ikke er gitt i første linje (**Evidensgrad B**). Histologisk subtype bør tillegges vekt i valg av regime fordi det er ulike responsrater ved enkelte undergrupper. Individuelle hensyn bør legges til grunn ved behandling av metastatisk sykdom
- Annen palliativ behandling (smertelindrende medikamenter, strålebehandling) er viktig å tilby pasientene i denne sykdomsfasen

Ved metastatisk sykdom er kjemoterapi basert på antracykliner førstelinjebehandling. Nytteeffekten man kan forvente av 2. og 3. linjes kjemoterapi hos denne pasientgruppen er ofte marginal, men hos enkelte pasienter kan behandlingen gi god symptomlindring og forlenget overlevelse. Individuelle hensyn som pasientens almenntilstand, alder, histologisk undergruppe, tidligere organtoksisitet og utbredelsen av metastaser er faktorer som skal legges til grunn. Smertelindrende medikamentell behandling, strålebehandling og annen palliativ behandling vil ofte være viktigere å tilby pasientene i denne fasen av sykdommen(4).

Inoperable bløtvevssarkomer er i mange tilfeller en fatal sykdom. 5 års relativ<sup>1</sup> overlevelse for pasienter med bløtvevssarkom er i Norge er om lag 75 % (5). For pasienter med metastatisk sykdom er imidlertid prognosen dårligere (4), og overlevelse i denne pasientgruppen er sjelden over 12 måneder(6).

Sarkompasientene i Norge behandles på regionale sykehus i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø der det er etablert Sarkomsenter.

### **1.4.3 Plassering av eribulin i behandlingstilbudet**

Eribulinmesilat vil bli brukt som et behandlingsalternativ i andre eller senere linjer. Dette er bekreftet av klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med. Antrasyklinbasert behandling er anbefalt i førstelinje. I studien 309 var eribulin assosiert med lengre progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse hos pasienter med liposarkom som hadde blitt behandlet med minst to behandlingsrunder med kjemoterapi enn dacarbazine (7). Klinikere firma har vært i kontakt med har gitt innspill om at det er svært begrensede behandlingsalternativer for den aktuelle pasientgruppen, og det er ingen klar behandling innføring av eribulin vil fortrenge. Dette støttes også av klinikerne Legemiddelverket har konferert med. I norsk klinisk praksis er også behandling med eribulin et tilgjengelig behandlingsalternativ p.t. ved at RHFene har besluttet et gruppeunntak for pasientgruppen inntil metodevurderingen ferdigstilles.

---

<sup>1</sup> Relativ overlevelse er overlevelsen i en pasientgruppe korrigeret for overlevelsen i normalbefolkningen med samme alders- og kjønnsammensetning i samme tidsperiode. Relativ overlevelse kan dermed gi et estimat for sykdomsspesifikk dødelighet (på et aggregert nivå) ved at vi korrigerer bort at pasientene kan dø av andre årsaker enn den aktuelle kreftsykdommen.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Den sentrale studien, studie 309 (9), i denne metodevurderingen, var også en sentral del av dokumentasjonsgrunnlaget for MT- prosessen for den relevante indikasjonsutvidelsen for eribulin. MT for indikasjonsutvidelsen ble gitt 02.05.2016, og det ble gjort en avgrensing til pasienter med liposarkom selv om også pasienter med leiomyosarkom var inkludert i studien.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 309 (9) NCT01327885	Pasienter med lokalt residiv, inoperabel og/eller metastaserende leiomyosarkom eller liposarkom som tidligere hadde fått minst to kjemoterapikurer, hvorav en måtte ha vært et antracyklin (hvis ikke kontraindisert). N = 452	eribulin 1,23 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 8 av en 21 dagers syklus	dacarbazin 850 mg/m <sup>2</sup> , 1000 mg/m <sup>2</sup> eller 1200 mg/m <sup>2</sup> (dose bestemt av utprøver før randomisering) hver 21. dag	Totaloverlevelse /OS	Progresjonsfri overlevelse/PFS, antall pasienter i live og med progresjonsfri sykdom uke 12, antall pasienter med klinisk forbedring i form av komplett response/CR, delvis respons/PR eller stabil sykdom i 11 uker eller mer. Sikkerhet/AE og tolerabilitet

I studie 309 ble det observert en statistisk signifikant bedring i totaloverlevelse (OS) hos pasienter randomisert til eribulinarmen sammenlignet med kontrollarmen. Dette innebar en 2 måneders bedring i median OS (13,5 måneder for eribulinbehandlede pasienter mot 11,5 måneder for dakarbazinbehandlede pasienter). Det var ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) eller total responsgrad mellom behandlingsarmene i populasjonen generelt (9).

Behandlingseffekten av eribulin var begrenset til pasienter med liposarkom (45 % dedifferensiert, 37 % myksoid/rundcelle og 18 % pleomorf i studie 309) basert på forhåndsplanlagte undergruppeanalyser av

OS og PFS. Det var ingen forskjell i effekt mellom eribulin og dakarbazin hos pasienter med avansert eller metastaserende leiomyosarkom.

Innhenting av HRQoL var et eksplorativt endepunkt i studie 309. Skjemaet Quality of Life questionnaire /QLQ og EQ-5D spørreskjema ble brukt.

### Studier som pågår

Firma har gitt informasjon om fire relevante pågående studier:

- [NCT03899805](#) – A phase II study of eribulin and pembrolizumab in soft tissue sarcomas. Forventet ferdig august 2024
- [NCT03361436](#) – Eribulin and radiation in treating patients with retroperitoneal liposarcoma that can be removed with surgery. Forventet ferdig februar 2024.
- [NCT03526679](#) – Lenvatinib and eribulin in advanced soft tissue sarcoma. Forventet ferdig juni 2022.
- [NCT03810976](#) – A study of eribulin with gemcitabine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. Forventet ferdig november 2021.

Se Clinicaltrials.gov (10) for mer informasjon om disse studiene.

## 2.2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

### Studie 309 (9)

Dette er en randomisert, åpen, fase III studie som ble gjennomført på 110 studiesteder i 22 land. Studien sammenlignet effekten av behandling med eribulin med behandling med dacarbazine hos pasienter med lokalt residiv, inoperabel og/eller metastaserende bløtvevsarkom av én av to subtyper: leiomyosarkom eller liposarkom. Pasientene hadde tidligere fått minst to kjemoterapikurer, hvorav en måtte ha vært et antracyklin (hvis ikke kontraindisert). Kun pasienter 18 år og eldre ble inkludert og ECOG status var 0 – 2. Pasienter ble ekskludert dersom de var gravide, hadde gjennomført kreftbehandling eller større kirurgiske inngrep de siste 21 dagene før randomisering eller hadde mottatt tidligere behandling med eribulin eller dacarbazine. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene angitt over er ikke uttømmende (9). Pasientgruppen vurderes som tilstrekkelig representativ for aktuell pasientpopulasjon i Norge.

Pasientene ble inkludert i studien i perioden 10 mars 2011 til 22 mai 2013. Totalt 452 ble inkludert i studien og randomisert 1:1 mellom intervensjonsarmen med behandling med eribulin og komparatorarmen med behandling med dacarbazine. Randomiseringen ble stratifisert med hensyn til

sykdomstype, geografisk region og antall tidligere behandlingslinjer. 227 av 228 randomiserte pasienter mottok behandling i intervensjonsarmen mot 223 av 224 pasienter i komparatorarmen (9).

Armene i studiene er jevnt over balansert med tanke på pasientkarateristika. Det er imidlertid noe større andel pasienter med ECOG status 1 og 2 i komparatorarmen versus intervensjonsarmen med hhv. 54 % og

6 % mot 50 % og 1 % i de to behandlingsarmene. Subgruppeanalyser viser videre bedre effekt på OS, jo bedre ECOG status, se Tabell 5.

Komparator i studien, dacarbazin, har MT for behandling av fremskredne bløtvevssarkom, men har ikke vært til vurdering i systemet Nye metoder. Kliniker har heller ikke angitt dette som relevant komparator for å gjenspeile norsk klinisk praksis.

*Tabell 3 Baseline pasientkaratersitika (9) på neste side*

	Eribulin (n=228)	Dacarbazine* (n=224)
Median age, years (range)	56 (28–83)	56 (24–83)
<65 years	178 (78%)	178 (79%)
≥65 years	50 (22%)	46 (21%)
<b>Sex</b>		
Male	67 (29%)	82 (37%)
Female	161 (71%)	142 (63%)
<b>Race</b>		
White	162 (71%)	168 (75%)
Black or African-American	6 (3%)	6 (3%)
Asian†	18 (8%)	16 (7%)
Other or NA	42 (18%)	34 (15%)
<b>Ethnic origin</b>		
Hispanic or Latino	23 (10%)	27 (12%)
Not Hispanic or Latino	170 (75%)	167 (75%)
NA	35 (15%)	30 (13%)
<b>ECOG-PS</b>		
0	111 (49%)	90 (40%)
1	114 (50%)	121 (54%)
2	3 (1%)	13 (6%)
<b>Geographical region</b>		
Region 1 (USA, Canada)	87 (38%)	86 (38%)
Region 2 (western Europe, Australia, Israel)	106 (46%)	105 (47%)
Region 3 (eastern Europe, Latin America, Asia)	35 (15%)	33 (15%)
<b>Disease type</b>		
Liposarcoma	75 (33%)	78 (35%)
Leiomyosarcoma	152 (67%)	145 (65%)
Other	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>Liposarcoma histological subtype</b>		
De-differentiated	32 (14%)	37 (17%)
Myxoid or round-cell	30 (13%)	26 (12%)
Pleomorphic	13 (6%)	15 (7%)
<b>Leiomyosarcoma primary site</b>		
Uterine	68 (30%)	63 (28%)
Non-uterine	83 (36%)	82 (37%)
Unknown	1 (<1%)	0
<b>Tumour grade</b>		
High	150 (66%)	152 (68%)
Intermediate	77 (34%)	69 (31%)
Not known	1 (<1%)	3 (1%)
<b>Type of previous anticancer therapy</b>		
Neoadjuvant	15 (7%)	10 (4%)
Adjuvant	44 (19%)	51 (23%)
Therapeutic	224 (98%)	219 (98%)
Maintenance‡	8 (4%)	12 (5%)
Unknown	3 (1%)	1 (<1%)

(Table 1 continues in next column)



	Eribulin (n=228)	Dacarbazine* (n=224)
(Continued from previous column)		
Number of previous chemotherapy regimens <sup>§</sup>		
0	0	0
1	2 (1%)	3 (1%)
2	113 (50%)	103 (46%)
>2	113 (50%)	118 (53%)
Type of previous chemotherapy received in at least 5% of patients		
Doxorubicin	179 (79%)	173 (77%)
Gemcitabine	119 (52%)	122 (54%)
Ifosfamide	114 (50%)	112 (50%)
Trabectedin	107 (47%)	112 (50%)
Docetaxel	97 (43%)	91 (41%)
Pazopanib	18 (8%)	17 (8%)
Investigational drugs	18 (8%)	21 (9%)
Epirubicin	13 (6%)	14 (6%)
Cisplatin	12 (5%)	13 (6%)
Cyclophosphamide	12 (5%)	9 (4%)
<p>Data are n (%), unless otherwise indicated; due to rounding, percentages might not total 100. NA=not available. ECOG-PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status. *Dacarbazine was dosed at 850 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, or 1200 mg/m<sup>2</sup> in this study, based on the investigator's decision before randomisation for each patient. †Includes patients from Japan, China, and other Asian countries. ‡For the purposes of eligibility, maintenance therapy was considered therapeutic. §Including neoadjuvant and adjuvant therapy.</p>		

### Resultater

Data cut off (dco) for data presentert i *Schöffski et al.* (9) var 2. januar 2015. Effektdata ble evaluert for ITT-populasjonen, N = 542, samt for en rekke forhåndsdefinerte subgrupper. Median oppfølgingstid var 31 måneder for begge armene i studien. På dette tidspunktet var numbers at risk 79 pasienter, med hhv. 44 og 35 pasienter i live i intervensjon- og komparatorarmen. Alle utfallsmål, bortsett fra OS og livskvalitet, ble evaluert ved hjelp av RECIST 1.1 (11).

Median OS var signifikant lengre i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, med median OS på hhv. 13,5 måneder og 11,5 måneder for ITT-populasjonen (Tabell 4).

Tabell 4 Resultater fra studie 309. kilde: EPAR (12)

	<b>Eribulin (N=228)</b>	<b>Dacarbazine (N=224)</b>
Deaths, n (%)	176 (77.2)	181 (80.8)
Censored, n (%)	52 (22.8)	43 (19.2)
Withdrew consent	8 (3.5)	8 (3.6)
Alive at database cut-off	44 (19.3)	35 (15.6)
Overall survival (months) <sup>a</sup>		
Median (95% CI)	13.5 (10.9, 15.6)	11.5 (9.6, 13.0)
Q1 (95% CI)	5.8 (4.2, 7.2)	5.2 (4.0, 6.7)
Q3 (95% CI)	24.7 (22.1, 30.9)	20.5 (17.4, 24.9)
Stratified P-value <sup>b</sup>	0.0169	
Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.768 (0.618, 0.954)	
Overall survival rate (95% CI) <sup>c</sup>		
3 months	0.888 (0.838, 0.923)	0.876 (0.825, 0.914)
6 months	0.734 (0.671, 0.787)	0.729 (0.665, 0.783)
12 months	0.548 (0.481, 0.611)	0.475 (0.407, 0.540)
18 months	0.402 (0.337, 0.466)	0.299 (0.239, 0.361)
24 months	0.260 (0.202, 0.322)	0.202 (0.150, 0.259)

a: The median, first and third quartile of overall survival, the cumulative probability of overall survival at 3, 6, 12, 18, 24 months and the corresponding two-sided 95% CIs are based on Kaplan-Meier product-limit method and Greenwood formula, respectively, for each treatment arm.

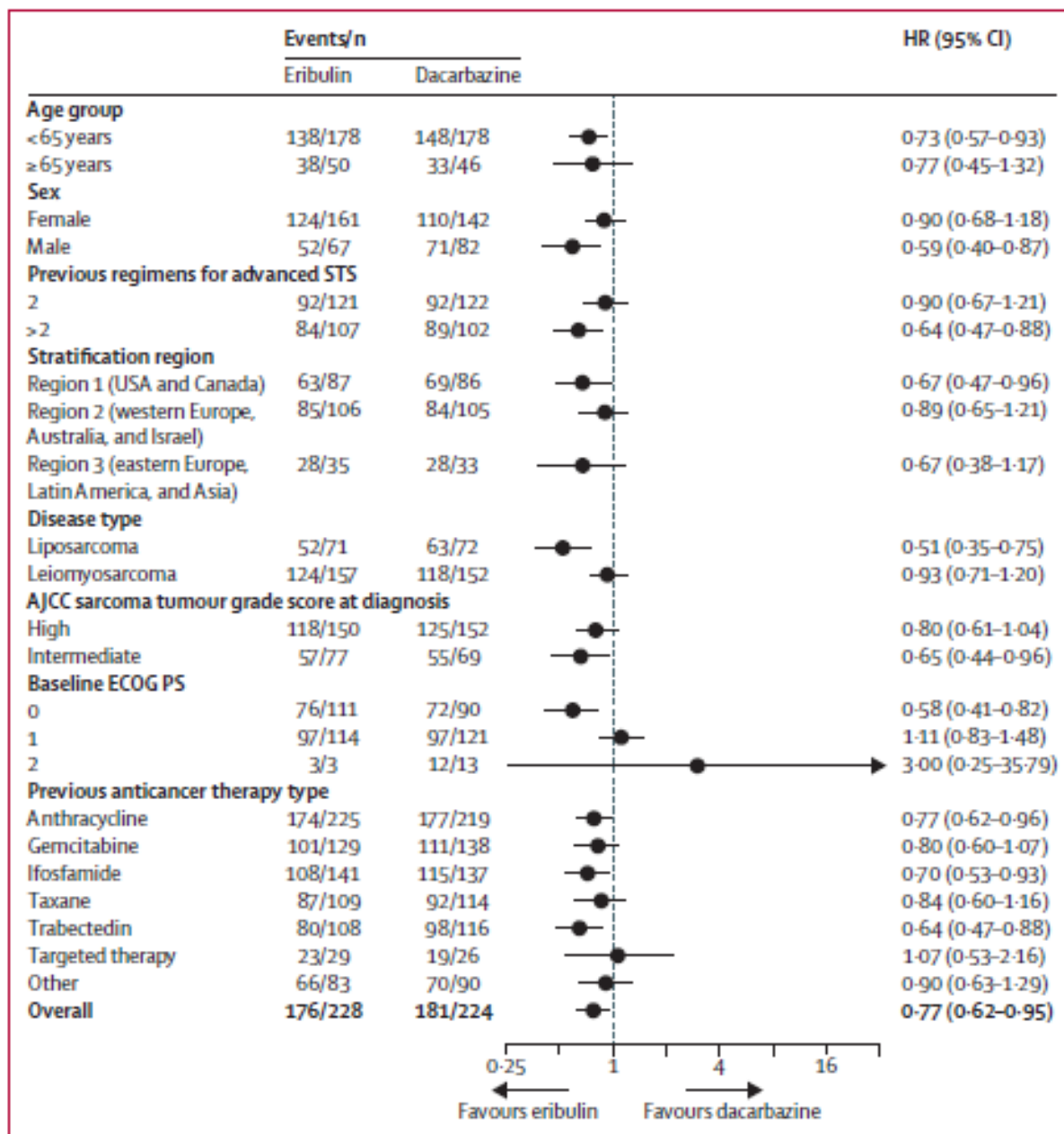
b: P-value is calculated two-sided log-rank test, stratified by histology (ADI or LMS), geographic region (1,2 or 3) and number of prior regimens for advanced STS (2 or >2). Significant level is alpha= 0.0455.

c: Hazard ratio is based on a stratified Cox regression model including treatment as covariate, and histology (ADI or LMS), geographic region (1,2 or 3) and number of prior regimens for advanced STS (2 or >2) as strata

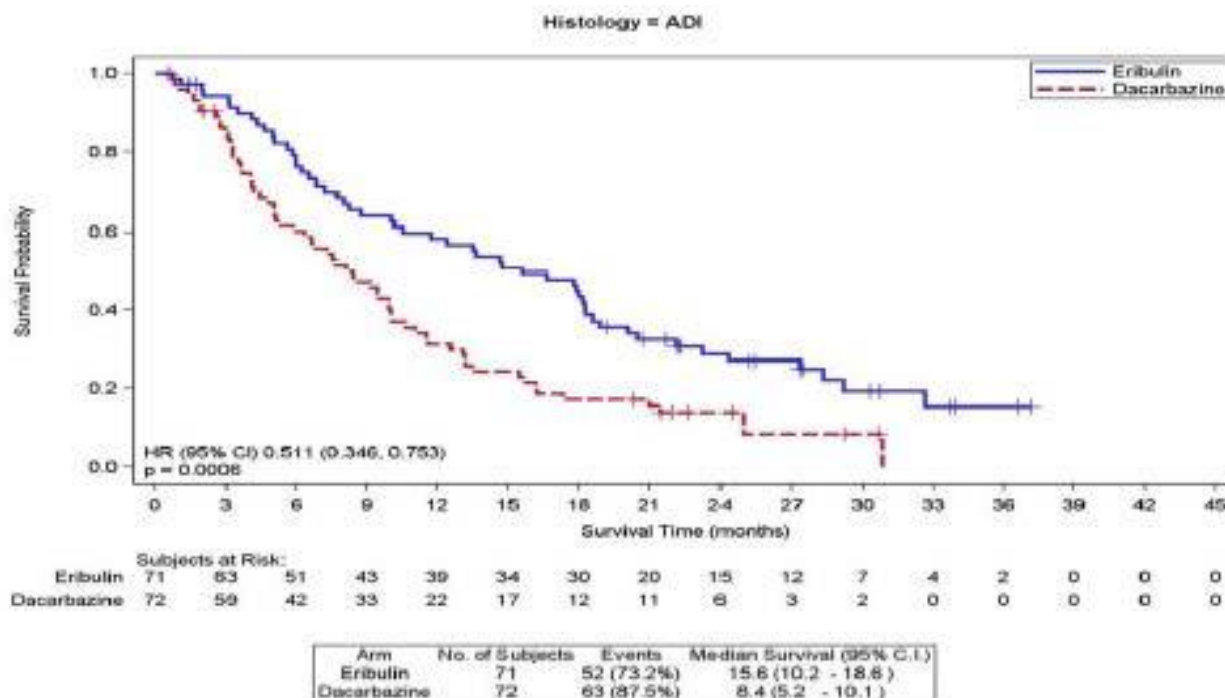
Source: Table 14.2.2.1.

I Tabell 5 presenteres resultatene fra de planlagte subgruppeanalysene med balansediagram for OS.

Tabell 5 Balansediagram for OS i forhåndsdefinerte subgrupper (12)



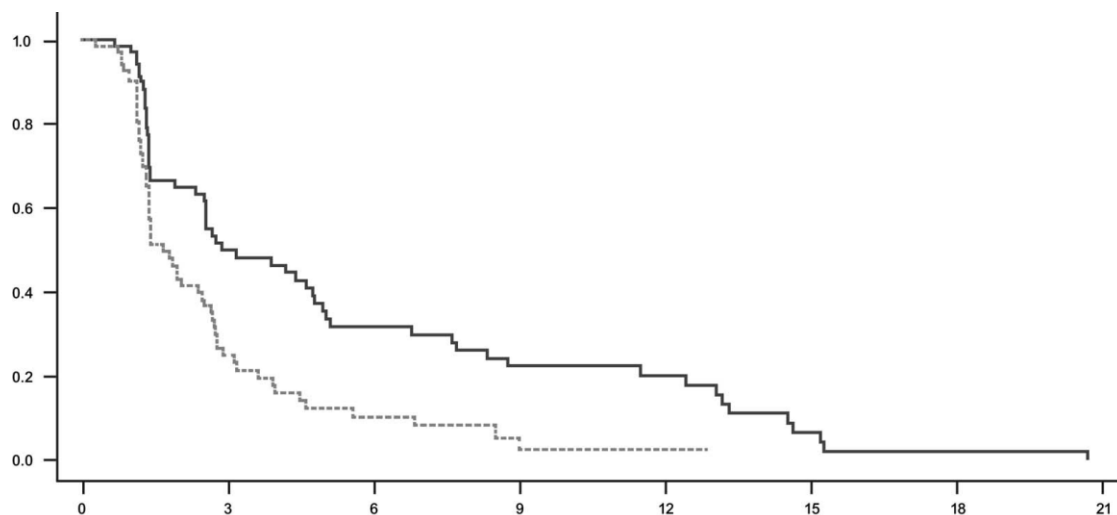
Gevinsten for OS var større i den prespesifiserte pasientgruppen med liposarkom enn i pasientgruppen med leiomyosarkom. Median OS for pasientene med liposarkom var hhv. 15,6 måneder og 8,4 måneder i intervensjonsarmen og komparatorarmen (Figur 1). De samme verdiene for leiomyosarkompasientene var hhv. 12,7 måneder og 13,0 måneder. Under presenteres KM data for subgruppen med liposarkom separat, se Figur 1.



Figur 1 KM OS for subgruppen med liposarkom. Kilde: EPAR (12)

Median PFS er 2,6 måneder i begge armene i studiene for ITT populasjonen. For subgruppen med liposarkom var median PFS hhv. 2,9 måneder og 1,7 måneder i intervensjons- og komparatorarmen, se Figur 2. Resultatene for ITT-populasjonen var videre sammenlignbare med tanke på andel pasienter uten sykdomsprogresjon 12 uker etter randomisering. Ingen pasienter opplevde komplett respons i studien, og andelen som opplevde delvis respons var sammenlignbar mellom armene i studien med hhv. 4 % og 5 % av pasientene med delvis respons i intervensjonsarmene og komparatorarmen.

Under presenteres KM PFS data fra studie 309 for subgruppen med liposarkom. Benevning for y-aksen er sannsynlighet for progresjonsfri overlevelse.



Tid (måned)

ANTALL RISIKOPASIENTER:

HALAVEN	71	28	17	12	9	3	1	0
Dakarbazin	72	15	5	2	1	0	0	0

Figur 2 KM PFS for subgruppen med liposarkom. Kilde: EPAR (12)

Data for helse relatert livskvalitet/HRQoL ble innhentet ved studiestart, før medisiner på dag 1 av hver behandlingssyklus og på konsultasjonen da behandlingen ble avsluttet. Det ble ikke sett stor variasjon i overordnet helse relatert livskvalitet mellom de to armene i studien under behandlingsperioden (9).

### Bivirkninger

Behandlingsrelaterte bivirkninger oppstod hos 99,1 % av pasienten i intervensjonsarmen og hos 97,3 % av pasientene i komparatorarmen. 26 % av pasientene som mottok eribulin måtte ha en dosereduksjon, mot 14 % i komparatorarmen med dacarbazine. 8 % av pasientene som mottok eribulin avsluttet behandlingen pga bivirkninger, mot 5 % av pasientene i dacarbazinearmen. Alvorlige bivirkninger ( $\geq$  grad 3) ble observert i 39 % av pasientene i eribulinarmen og 36 % av pasientene i dacarbazinearmen (9). I Tabell 6 presenteres en oppsummering av de rapporterte bivirkningene fra studien 309.

Tabell 6 Oppsummering av rapporterte bivirkninger i studie 309(9)

	Eribulin (n=226)			Dacarbazine (n=224)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse events	72 (32%)	88 (39%)	54 (24%)	92 (41%)	80 (36%)	43 (19%)
Fatigue	92 (41%)	7 (3%)	0	83 (37%)	3 (1%)	0
Nausea	89 (39%)	2 (1%)	0	105 (47%)	1 (<1%)	0
Alopecia	78 (35%)	0	0	6 (3%)	0	0
Constipation	69 (31%)	2 (1%)	0	57 (25%)	1 (<1%)	0
Pyrexia	61 (27%)	2 (1%)	0	30 (13%)	1 (<1%)	0
Anaemia	51 (23%)	14 (6%)	2 (1%)	42 (19%)	22 (10%)	5 (2%)
Asthenia	43 (19%)	3 (1%)	1 (1%)	44 (20%)	7 (3%)	0
Peripheral sensory neuropathy	42 (19%)	4 (2%)	0	8 (4%)	0	0
Decreased appetite	42 (19%)	2 (1%)	0	41 (18%)	2 (1%)	0
Abdominal pain	41 (18%)	3 (1%)	1 (<1%)	25 (11%)	8 (4%)	0
Vomiting	41 (18%)	2 (1%)	0	49 (22%)	1 (<1%)	0
Headache	41 (18%)	0	0	21 (9%)	0	0
Cough	39 (17%)	0	0	28 (13%)	0	0
Diarrhoea	37 (16%)	1 (<1%)	0	34 (15%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Dyspnoea	31 (14%)	4 (2%)	1 (<1%)	31 (14%)	3 (1%)	2 (1%)
Back pain	31 (14%)	4 (2%)	0	28 (13%)	3 (1%)	0
Stomatitis	29 (13%)	2 (1%)	0	10 (4%)	1 (<1%)	0
Peripheral oedema	27 (12%)	0	0	16 (7%)	1 (<1%)	0
Myalgia	23 (10%)	0	0	17 (8%)	0	0
Urinary tract infection	20 (9%)	5 (2%)	0	11 (5%)	1 (<1%)	0
Neutropenia	19 (8%)	45 (20%)	35 (15%)	18 (8%)	20 (9%)	15 (7%)
Hypokalaemia	17 (8%)	6 (3%)	0	5 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)
Leukopenia	13 (6%)	18 (8%)	5 (2%)	13 (6%)	6 (3%)	4 (2%)
Thrombocytopenia	12 (5%)	1 (<1%)	0	28 (13%)	15 (7%)	19 (8%)

Maximum grade per patient; shows grade 1-2 events that occurred in at least 10% of patients, and all grade 3 and 4 events. Fatal (grade 5) adverse events in the eribulin group: respiratory failure (n=2), general physical health deterioration (n=1), intestinal obstruction (n=1), large intestinal perforation (n=1), neutropenic sepsis (n=1), septic shock (n=1), metastases to lung (n=1), acute respiratory failure (n=1), and pneumonia aspiration (n=1); in the dacarbazine group: respiratory failure (n=1), general physical health deterioration (n=1), and cardiac arrest (n=1).

### 3 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Maksimal AUP inkl. mva. for et hetteglass à 0,88 mg eribulin er 4.064,80 NOK pr. april 2021.

Basert på doseringen på 1,23 mg/m<sup>2</sup> og gjennomsnittlig kroppsoverflate fra studie 309 på 1,82 (tall innsendt fra firma) blir forbruket per dose på 2,24 mg. Dette forutsetter at det åpnes 3 hetteglass til hver dose. Kostnaden per dose blir 12.195 NOK, og kostnaden per 21 dagers syklus blir 24.389 NOK basert på maksimal AUP inkl. mva.

Median PFS for liposarkomgruppen i studie 309 var 2,9 måneder og Legemiddelverket velger å bruke dette som et estimat på behandlingsvarigheten til den aktuelle pasientgruppen. Dette tilsvarer om lag 4 behandlingssykluser som tilsvarer en kostnad på 97 556 NOK per pasient. Klinisk ekspert som Legemiddelverket har konferert med vurderer dette som en rimelig behandlingsvarighet å legge til grunn.

Dersom det legges til grunn at det er 5-10 pasienter i den aktuelle pasientgruppen som vil behandles med eribulin årlig, vil dette medføre en kostnad på 487 780 til 975 560 NOK årlig, basert på maksimal AUP inkl. mva.

Basert på denne beregningen har Legemiddelverket beregnet en årlig kostnad på å bruke eribulin til den aktuelle pasientgruppen på om lag 0,5 – 1 million NOK.

Firma har sendt inn et noe lavere anslag på den årlige kostnaden på om lag 700 000 NOK, også denne basert på maksimal AUP inkl. mva. Dette skyldes primært at det ikke er inkludert kostnader forbundet med legemiddelsvinn i deres beregning. Legemiddelkostnaden i firmaets anslag er beregnet basert på kostnad per mg eribulin og ikke kostnad per hetteglass. Legemiddelverket vurderer det rimelig å inkludere kostnader forbundet med legemiddelsvinn, og har derfor endret kostnadsberegningen for å ta høyde for legemiddelsvinn. Det er ikke inkludert kostnader til administrasjon eller håndtering av bivirkninger i disse budsjettberegningene.

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Halaven (eribulin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 0,5 – 1 million NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Det er ikke beregnet fratrukk for kostnader til bruk av Halaven gjennom unntaksordningen i denne beregningen.

Statens legemiddelverk, 31-05-2021

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Camilla Hjelm  
saksutreder

## REFERANSER

---

1. Statens legemiddelverk. Eribulin (Halaven) - Indikasjon II Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling. 2016.
2. Statens legemiddelverk. Eribulin (Halaven) - Indikasjon I Tredjelinjebehandling ved metastatisk brystkreft 2014 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/eribulin-halaven-indikasjon-i>.
3. Søknad om unntak på gruppenivå – eribulin ved liposarkom 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppenivå/Søknad%20om%20unntak%20på%20gruppenivå%20-%20eribulin%20ved%20liposarkom.pdf>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom. 2018.
5. Krefregisteret. Kvalitetsregister for sarkom, årsrapport 2019 2020 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-kvalitetsregister-for-sarkom-2019.pdf>.
6. Onkolex Behandling av bløtvevssarkom i ekstremitet og trunkus 2014 [Available from: <http://oncolex.no/Sarkom/Diagnoser/Truncus/Prosedyre katalog/Behandling>.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom 2018.
8. EMA. Preparatomtale HALAVEN
9. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10028):1629-37.
10. Clinical trials [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899805>.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
12. EPAR Halaven 2015 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_no.pdf).



## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

Firma har ikke ønsket å legge ved kommentar.