

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

13.09.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlet Tezspire (tezepelumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tezspire i henhold til bestilling ID2022_043, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bestilling	ID2022_043
Bestillingsordlyd	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.
Legemiddelfirma	AstraZeneca AB
Preparat	Tezspire
Virkestoff	tezepelumab
ATC-kode	R03DX11
Aktuell indikasjon	Tezspire er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.
Virkningsmekanisme	Tezepelumab er et monoklonalt antistoff (IgG2λ) rettet mot tymisk stromalt lymfopoietin (TSLP). Tezepelumab forhindrer TSLP i å binde seg til TSLP-reseptoren. Tezepelumabs blokkering av TSLP reduserer et vidt spekter av biomarkører og cytokiner forbundet med inflammasjon i luftveiene (f.eks. eosinofiler i blodet, eosinofiler i submucosa i luftveiene, IgE, FeNO, IL-5 og IL-13).
Dosering og administrasjonsmåte	Den anbefalte dosen er 210 mg tezepelumab hver 4. uke. Tezspire er til langtidsbehandling. En vurdering om å fortsette behandlingen bør gjøres minst én gang årlig basert på pasientens nivå av astmakontroll. Tezspire administreres som en subkutan injeksjon. Pasienten kan sette injeksjonen selv eller pasientens omsorgsperson kan administrere legemidlet etter å ha fått opplæring i å sette subkutane injeksjoner.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>

Om sykdommen

Alvorlig ukontrollert astma	
Kort sykdomsbeskrivelse	Astma er en heterogen sykdom, vanligvis kjennetegnet ved kronisk luftveisinflammasjon. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine.
Pasientgrunnlag i Norge	AstraZeneca anslår at om lag 5 000 pasienter har alvorlig ukontrollert astma i Norge. Om lag 30 % av disse pasientene har ikke-eosinofil alvorlig ukontrollert astma.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling i norsk klinisk praksis avhenger av fenø-/endotype. Pasienter med T2-høy eosinofil astma kan behandles med biologiske legemidler (mepolizumab, benralizumab, dupilumab) som allerede er metodevurdert, og innført og inkludert i et anbud. Pasienter med biomarkør for allergisk drevet astma kan behandles med omalizumab, hvor det kan ytes individuell stønad, men denne bruken er ikke metodevurdert. Pasienter uten markører for type 2 inflammatorisk astma har per i dag kun tilgang på standard astmabehandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen som Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	<ol style="list-style-type: none"> MT-populasjon: Pasienter uavhengig av nivå av eosinofile celler (EOS), FeNO og helårsallergi, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline. Ikke-eosinofil populasjon: Pasienter med EOS < 300 celler/μl, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig behandling med orale kortikosteroider (OKS), med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.
Intervensjon	Tezepelumab 210 mg som subkutan injeksjon hver 4. uke
Komparator	Standardbehandling (SoC)
Utfall	QALY, leveår, kostnader
Hovedkilde til effektdata	NAVIGATOR (randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase 3-studie)
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 50 år

Tezepelumab er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig astma uavhengig av fenotype. Dagens behandlingalternativer i norsk klinisk praksis er imidlertid spesifikke for fenotype av alvorlig astma. Dette gjør at relevant komparator for metodevurderingen varierer på tvers av den relevante pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen som faller utenfor dagens anbud ved alvorlig ukontrollert T2-høy astma, dvs. den ikke-eosinofile populasjonen, er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse av tezepelumab sammenlignet med SoC. Denne subpopulasjonen utgjør en begrenset og ikke forhåndsdefinert undergruppe av studiepopulasjonen i den relevante kliniske studien. I tillegg er pasientpopulasjonen svært heterogen og relativ effekt varierer med nivå av ulike biomarkører. Dette medfører større usikkerhet i effektestimaten. Legemiddelverket har derfor også belyst kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC for hele populasjonen som er omfattet av innvilget markedsføringstillatelse (heretter benevnt MT-populasjonen), til tross for at denne analysen omfatter en betydelig andel pasienter hvor relevant komparator reelt sett er en annen enn SoC.

Resultatene fra analysen som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er følgende:

Analyse 1. MT-populasjon: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline til tross for høydose IKS-behandling.

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 996 194	937 642	1 058 551
Totale QALY	12,826	12,441	0,385
Totale leveår	16,605	16,362	0,243
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 751 475		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 363 068		

Analyse 2. Ikke-eosinofil populasjon: Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig OKS-behandling, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 955 304	910 351	1 044 953
Totale QALY	12,230	11,899	0,331
Totale leveår	16,097	15,852	0,245
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 160 777		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 259 323		

I AstraZeneca sin grunnanalyse er merkostnad for tezepelumab sammenliknet med standardbehandling (for MT-populasjonen, høydose IKS ved baseline) basert på maksimal AUP uten mva:

2,36 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

3,83 millioner NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetningene for denne. I løpet av saksbehandlingen har Legemiddelverket gitt tilbakemeldinger til AstraZeneca om nødvendige endringer i den helseøkonomiske modellen/analyse, hvorav det er innsendt oppdaterte grunnanalyser. Forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i den sist innsendte grunnanalysen til AstraZeneca, bortsett fra følgende:

- Aldersjustering av nyttevekter i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer
- Eksaserbasjonsvarighet satt til å samsvare med observert varighet av forverrelser etter definisjon i NAVIGATOR
- Nyttvekter/nyttetap satt til å samsvare med observasjoner i NAVIGATOR
- Eksaserbasjonsmultiplikator inkludert fra uke 0

Prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av tezepelumab til behandling av alvorlig, ukontrollert astma

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at legemidlet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk i henhold til den godkjente indikasjonen. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenliknet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Behandlingseffekten av tezepelumab er hovedsakelig estimert basert på den kliniske studien NAVIGATOR, hvor effekten av tezepelumab ble undersøkt på blant annet antall årlige eksaserbasjoner/forverrelser (AAER) og astmakontroll, som også er sentrale elementer i den innsendte helseøkonomiske analysen. I studiens ITT (intention-to-treat)-populasjon så man en reduksjon på 56 % i antall årlige forverrelser sammenliknet med placebo. Subgruppeanalyser tyder på at tilstedeværelse av biomarkører for inflammasjon har betydning for både absolutt og relativ effekt av behandlingen. For pasienter med ikke-eosinofil astma var reduksjonen sammenliknet med placebo lavere (41 % reduksjon) enn for pasienter med eosinofil astma (70 % reduksjon). Pasienter med høye nivåer av biomarkører for inflammasjon (EoS, FeNO) har typisk høyere frekvens av eksaserbasjoner ved baseline, samt større relativ behandlingseffekt. Subgruppeanalyser på allergi-status viser liten forskjell. Legemiddelverket har ikke blitt presentert analyser som viser at tezepelumab har effekt hos pasienter med fravær av biomarkører for inflammasjon (lav EOS, lav FeNO og negativ allergistatus), dvs. T2-lav astma.

I NAVIGATOR opplevde 86,2 % av pasientene behandlet med tezepelumab + SoC en klinisk betydningsfull forbedring i astmakontroll, målt ved ACQ-6. Tezepelumab viste statistisk signifikant bedre effekt enn placebo (-1,55 vs. -1,22). Effektforskjellen er imidlertid mindre enn det som regnes som minimum for klinisk relevant forskjell (0,5).

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med tezepelumab var artralgi (3,8 %) og faryngitt (4,1 %). Bivirkningsprofilen er generelt akseptabel, men er ikke studert over lang tid (opptil 52 uker i de kliniske studiene). Mulig økt risiko for hjerterelaterte bivirkninger undersøkes.

For pasienter som er omfattet av markedsføringstillatelsen til tezepelumab (MT-populasjonen), estimeres det i Legemiddelverkets hovedanalyse at pasienter som behandles med tezepelumab i gjennomsnitt får 0,385 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

For pasienter som ikke er omfattet av dagens anbudsordning (ikke-eosinofil populasjon), estimeres det i Legemiddelverkets hovedanalyse at pasienter som behandles med tezepelumab i gjennomsnitt får 0,324 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tezepelumab er 13 687,12 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med oppfølging, forverrelser, uønskede medisinske hendelser, mm. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med tezepelumab er i Legemiddelverkets hovedanalyse beregnet til 1 996 194 NOK per pasient (diskontert). Dette er 1 058 551 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling.

For MT-populasjonen har Legemiddelverket estimert at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for tezepelumab sammenliknet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., er:

Ca. 2,75 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 4,63 millioner NOK per vunnet leveår

Standard astmabehandling er ikke relevant komparator for alle pasienter som er omfattet av analysen på MT-populasjonen, da denne analysen inkluderer pasienter som reelt sett har andre behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis. Relevant komparator for pasienter med eosinofil astma er biologiske legemidler som inngår i anbud. Anbudet ledes av Sykehusinnkjøp HF, og en spesialistgruppe gir faglige innspill og fatter beslutning for vurdering om sammenlignbarhet i konkurransedokumentene.

For pasienter som ikke omfattes av dagens anbudsordning (ikke-eosinofil populasjon), har Legemiddelverket estimert at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for tezepelumab sammenliknet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., er:

Ca. 3,16 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 4,26 millioner NOK per vunnet leveår

Analysen av ikke-eosinofil populasjon er beheftet med større grad av usikkerhet, enn analyser utført på MT-populasjonen, men illustrerer at kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC er dårligere for ikke-eosinofil populasjon enn for den totale pasientpopulasjonen omfattet av godkjent indikasjon.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har beregnet at alvorlig, ukontrollert astma behandlet med standard astmabehandling gir et absolutt prognosetap (APT) på om lag 7 QALY.

APT er beregnet både for den fullstendige populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen (MT-populasjonen) og for ikke-eosinofil populasjon separat, med om lag samme resultat. Alvorlighet er trolig noe overestimert for MT-populasjonen, fordi flertallet av aktuelle pasienter reelt sett har

behandlingsalternativer utover standard astmabehandling. Samtidig inneholder den helseøkonomiske modellen en betydelig placebo-effekt som kan føre til en underestimert av alvorligheten. Alvorligheten er sammenlignbar med det som er beregnet i tidligere metodevurderinger for behandling av alvorlig eosinofil astma.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har ikke gjennomført budsjettberegninger for populasjonen som omfattes av anbudet for alvorlig ukontrollert T2-høy astma. Dersom tezepelumab inkluderes i anbudet, vil innføring til behandling av eosinofil astma ikke føre til økte kostnader for denne populasjonen. De totale budsjettkonsekvensene av å innføre tezepelumab til hele populasjonen omfattet av indikasjonen vil i så fall tilsvare budsjettkonsekvensen for innføring til ikke-eosinofil populasjon.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen ved å ta i bruk tezepelumab ved behandling av ikke-eosinofil alvorlig ukontrollert astma vil være om lag 124 millioner NOK i år fem, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Analysen tar ikke hensyn til en eventuell fortregning av Xolair (omalizumab) finansiert via individuell stønad til behandling av predominant allergisk astma.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener at analysen er preget av usikkerhet. Usikkerheten omfatter effektestimater på ikke-predefinerte subgrupper av studiepopulasjonen, manglende opplysninger om pasientpopulasjoner, påvirkning av mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer, samt modellering av langtidseffekter av behandlingen.

EMA har innvilget markedsføringstillatelse kun for en begrenset del av studiepopulasjonen (høydose IKS). I metodevurderingen har AZ og Legemiddelverket, på grunn av dagens komparatorbilde, i tillegg utført subgruppeanalyser for pasienter basert på eosinofil status. Dette fører til at datagrunnlaget som ligger til grunn for modellering av sykdommen og behandlingseffekten svekkes.

Videre er det usikkert om den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet for å belyse heterogeniteten i pasientpopulasjonen. Modellen inkluderer en «eksaserbasjonsmultiplikator» som skal korrigere for den betydelige placebo-effekten man ser i NAVIGATOR. Eksaserbasjonene i seg selv gir et relativt tidsbegrenset nyttetao, og en eventuell overlevelsesevinst vil først og fremst være relevant for eldre og skjøre pasienter, noe som i begrenset grad påvirker resultatet i den innleverte modellen.

Andre relevante momenter for beslutningstaker

Dokumentasjonsgrunnlaget tillater ikke beregning av kostnadseffektivitet i ulike undergrupper av ikke-eosinofil astma som er relevante å se på i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har følgende betraktninger rundt noen relevante pasientgrupper:

T2-lav astma

Pasienter med T2-lav astma har ikke tilgjengelig behandling utover standardbehandling mot astma per i dag. Som gruppe har de trolig dårligst kostnadseffektivitet (høyere IKER) blant pasientene med alvorlig astma, grunnet lavere eksaserbasjonsfrekvens på gruppenivå og mindre behandlingseffekt sammenlignet med pasienter med én eller flere markører for T2-høy astma. Utfra den forelagte kliniske dokumentasjonen er det ikke mulig å estimere behandlingseffekt for pasienter med T2-lav astma isolert, og det er ukjent hvor stor andel av studiepopulasjonen disse pasientene faktisk utgjør.

Ikke-eosinofil T2-høy allergisk astma

Kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC blant pasienter med allergisk astma er trolig sammenlignbar med MT-populasjonen totalt sett, grunnet sammenlignbar behandlingseffekt og eksaserbasjonsfrekvens. Denne pasientpopulasjonen har i dag mulighet til å motta behandling med omalizumab dekket gjennom individuell stønad fra HELFO.

Ikke-eosinofil T2-høy astma med forhøyet FeNO

Kostnadseffektiviteten blant pasienter med forhøyet FeNO (≥ 25 ppb) som eneste biomarkør er trolig sammenlignbar eller noe bedre relativt til pasienter med eosinofil-astma og den samlede MT-populasjonen. Denne pasientpopulasjonen dekkes av markedsføringstillatelsen til Dupixent (dupilumab), som er inkludert i anbud for alvorlig ukontrollert T2-høy astma, men forhøyet FeNO er per i dag ikke et selvstendig kriterium i anbudet.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Om sykdommen	4
Helseøkonomisk analyse	4
Prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av tezepelumab til behandling av alvorlig, ukontrollert astma .	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LOGG	12
ORDLISTE	14
1. BAKGRUNN	15
1.1 Problemstilling	15
1.2 Alvorlig ukontrollert astma	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	18
1.4 Behandling av alvorlig astma	18
1.4.1 Behandling med tezepelumab	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	19
1.4.3 Komparator	21
2. DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
3. PICO	26
3.1 Pasientpopulasjon	26
3.2 Intervensjon	30
3.3 Komparator	31
3.4 Utfallsmål	31
3.4.1 Relativ effekt	31
3.4.2 Bivirkninger	37
3.4.3 Helsenytt/helsetap	38

4. ØKONOMISK ANALYSE	43
4.1 Modell, metode og forutsetninger	43
4.1.1 Kostnader (input data)	47
4.2 Resultater	48
4.2.1 Firmaets analyse.....	48
4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyser	48
4.2.3 Scenarioanalyser	49
4.2.4 Legemiddelverkets drøfting av kostnadseffektivitet og usikkerhet	50
5. BUDSJETTKONSEKVENSER.....	51
REFERANSER	53
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	54
APPENDIKS 2: PASIENTKARAKTERISTIKA FRA NAVIGATOR.....	56
APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	58
A4.1 Budsjettberegninger ved eosinofil alvorlig astma	58
A4.2 Budsjettberegninger ved ikke-eosinofil alvorlig astma	58
KOMMENTARER FRA ASTRAZENECA AS.....	61

Logg

Bestilling:	<i>ID2022-043 Tezspire (tezpelumab) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AstraZeneca AS
Preparat:	Tezspire
Virkestoff:	tezpelumab
Indikasjon:	Tezspire er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.
ATC-nr:	R03D X11

Prosess

Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelse	19-09-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-01-2022
Dokumentasjon mottatt første gang hos Legemiddelverket	01-09-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	03-10-2022
Medisinske fagekspert(er) involvert i saken fra og med	01-03-2023
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket	03-10-2022
Rapport ferdigstilt	05-09-2023
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	32 dager
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	119 dager

Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket ¹	250 dager
Saksutredere:	Håvard Haugnes Ane Funderud Ingrid Albert
Medisinske fageksperter:	Sverre Lehmann Per Gustav Jönsson
<p>Medisinske fageksperter 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. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, ekskludert tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

Ordliste

Forkortelser	Beskrivelse
AAER	Årlig eksaserbasjonsrate, "annual asthma exacerbation rate"
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire 6
AKT	Astma kontrolltest
APT	Absolutt prognosetap
AQLQ	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
ASD	Astmasymptomdagbok
AUP	Apotekenes maksimale utsalgspris
AZ	AstraZeneca
CUA	"Cost-utility analysis"
EMA	European Medicines Agency
EOS	Eosinofile celler
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
FEIA	Fluorescence enzyme immunoassay
FeNO	Fraksjonert ekshalert Nitrogenoksid
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum første sekundet
FVC	Forsert vitalkapasitet
GINA	Global Initiative for Asthma
IgE	Immunglobulin E
IKER	Inkrementell kostnads-effektivitetsratio
IKS	Inhalerte kortikosteroider
IL	Interleukin
ITT	"Intention-to-treat"
KI	Konfidensintervall
KPI	Konsumprisindeks
LAMA	Langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist
LTRA	Leukotrienantagonist
MT	Markedsføringstillatelse
mva	Merverdiavgift
OKS	Orale kortikosteroider
ppb	Parts per billion
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
SAMA	Kortidsvirkende muskarinreseptorantagonist
SoC	Standardbehandling
SSB	Statistisk sentralbyrå
TSLP	Tymisk stromalt lymfopoietin

1. Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Tezepelumab ble 19.09.2022 innvilget markedsføringstillatelse for følgende indikasjon som ligger til grunn for metodevurderingen:

Tezspire er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Denne metodevurderingen adresserer bestilling ID2022_043. I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (oppdatert 11.05.2023)

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom det blir aktuelt å oppdatere oppdraget basert på dokumentasjonsgrunnlaget.

Tezepelumab er et antistoff mot TSLP (tymisk stromalt lymfopoietin) med angrepspunkt tidlig i inflammasjonskaskaden involvert i utvikling av astma. Tezepelumab er, i motsetning til andre biologiske legemidler som hittil er innført til behandling av alvorlig astma, indisert til såkalt T2-lav astma, i tillegg til T2-høy astma.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca (AZ), innehaver av markedsføringstillatelsen (MT). Effektdokumentasjonen baserer seg hovedsakelig på studien NAVIGATOR, hvor tezepelumab sammenlignes med placebo, i tillegg til standardbehandling som inngår i begge armene. AZ har levert en kostnad-per-QALY-analyse med mulighet for å se på ulike undergrupper av pasienter fra NAVIGATOR.

I norsk klinisk praksis har en betydelig andel av pasientene med ukontrollert alvorlig astma tilgang på biologiske legemidler i tillegg til standardbehandling. For denne pasientgruppen er ikke komparatorarmen i NAVIGATOR relevant komparator. AZ har derfor beregnet relativ effekt mot relevante komparatorer basert på indirekte sammenligninger og levert en kostnadsminimeringsanalyse for denne pasientgruppen. Legemiddelverket har ikke vurdert de innsendte indirekte sammenligningene eller kostnadsminimeringsanalysen. De biologiske legemidlene inngår i dag i anbud. Sykehusinnkjøp sin spesialistgruppe for anbud for alvorlig ukontrollert astma gir faglige innspill og fatter beslutning for vurdering om sammenlignbarhet i konkurransedokumentene.

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen som faller utenfor dagens anbud ved alvorlig ukontrollert T2-høy astma, dvs. den ikke-eosinofile populasjonen, er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse av tezepelumab sammenlignet med SoC. Denne subpopulasjonen utgjør en

begrenset og ikke forhåndsdefinert undergruppe av studiepopulasjonen i den relevante kliniske studien. I tillegg er pasientpopulasjonen svært heterogen og relativ effekt varierer med nivå av ulike biomarkører. Dette medfører større usikkerhet i effektestimater. Legemiddelverket har derfor også belyst kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC for hele populasjonen som er omfattet av innvilget markedsføringstillatelse (heretter benevnt MT-populasjonen), til tross for at denne analysen omfatter en betydelig andel pasienter hvor relevant komparator reelt sett er en annen enn SoC.

1.2 Alvorlig ukontrollert astma

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis kjennetegnet ved kronisk luftveisinflammasjon. Klassiske astmasymptomer er piping fra luftveier, tung pust, tetthet i bryst og hoste [1]. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine. Pasienter med alvorlig astma kan oppleve hyppige forverrelser, kalt eksaserbasjoner, til tross for bruk av beste tilgjengelige behandling.

Legeforeningens *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne* [2] viser til definisjonen av alvorlig astma i European Respiratory/American Thoracic Society (ERS/ATS) sine retningslinjer: «astma der høydose inhalerte kortikosteroider (IKS) med tillegg av et ekstra kontrollert-medikament (GINA trinn 4-5 behandling), eller orale kortikosteroider (OKS) $\geq 50\%$ av tiden, i løpet av det siste året, er nødvendig for å opprettholde astmakontroll, eller der astmakontroll ikke oppnås på tross av slik behandling». Videre er definisjonen av ukontrollert astma basert på minst ett av følgende fire kriterier:

- Dårlig symptomkontroll
 - Astma Kontroll Test (AKT) < 20
- Hyppige forverrelser
 - To eller flere kurer med systemisk kortikosteroid (≥ 3 dager hver) siste året
- Sykehusinnleggelse for astma
 - Minst én sykehusinnleggelse siste året
- Luftstrømsbegrensning
 - $FEV_1 < 80\%$ av forventet verdi etter adekvat pause (ift. virketid) fra bronkodilaterende behandling (kombinert med redusert FEV_1/FVC , ev. $< LLN$ (nedre normalgrense))

Kontrollert astma som forverres under nedtrapping av høydose IKS, OKS eller seponering av biologisk medikament regnes også som ukontrollert etter de samme fire kriteriene.

For å utelukke pasienter som ikke har reell alvorlig astma, skal diagnosen **alvorlig astma** kun stilles for pasienter som møter kriteriene for **ukontrollert astma**, til tross for god etterlevelse av konvensjonell anti-astmatisk behandling. Dette inkluderer god inhalasjonsteknikk, samt grundig generell opplæring om sykdommen, unngåelse av astma-triggere og behandling av komorbide tilstander.

Fenotyper av alvorlig astma

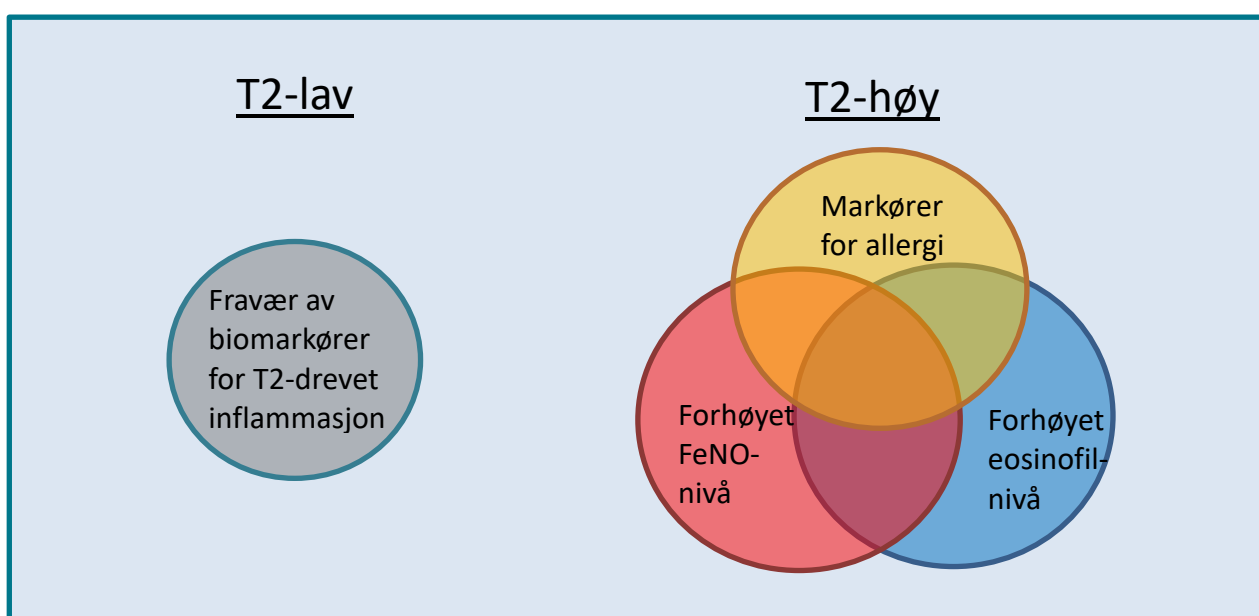
Alvorlig astma klassifiseres som enten T2-høy eller T2-lav. Dette refererer til om sykdommen drives av type-2-cytokiner (IL-4, IL-5, og IL-13), og assosierte Th2 (T hjelper 2)-celler eller ikke. T2-høy astma kan videre deles inn i allergisk og eosinofil alvorlig astma. Pasienter med T2-lav alvorlig astma har fravær av forhøyede markører for T2-inflammasjon. Den underliggende biologien og viktige drivere av den patologiske prosessen ved T2-lav astma er omdiskutert, og i mindre grad forstått.

For å avgjøre fenotype ser man hovedsakelig på biomarkører, som nivå av eosinofile celler (EoS) i blod og fraksjon av ekshalert nitrogen (FeNO) i utåndingsluft, samt allergologisk utredning. I Tabell 1 vises hvordan disse benyttes til å skille mellom fenotypene. Fenotype er av betydning for valg av behandling.

Tabell 1 Biomarkører og kliniske funn ved T2-høy og T2-lav astma (modifisert fra tabell 4 i Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne [2])

	T2-høy		T2-lav
	Allergisk T2-høy	Eosinofil T2-høy	
Debut	Tidlig	Sen	
Prikktest/spesifikk IgE (FEIA+)	Positiv	Negativ	
Allergier	Ja	Nei	
FeNO	Høy (30-50 ppb)	Svært høy (> 50 ppb)	Lav (25 ppb)
Eosinofile	< 300/ μ l	\geq 300/ μ l	< 300 celler/ μ l

Grenseverdier, dvs. hva som regnes som forhøyet verdi, varier i litteraturen og hva som er klinisk relevante markører er debattert. De T2-høye populasjonene er overlappende, og den enkelte pasient kan tilhøre flere grupper samtidig, som illustrert i Figur 1.



Figur 1. Skjematisk fremstilling av gruppering av fenotype for alvorlig astma. Størrelsene og overlapp mellom sirklene er ikke representative for populasjonsstørrelsene i klinisk praksis.

Pasientanslag

Folkehelseinstituttet (FHI) beregner, basert på data fra Reseptregisteret, at forekomsten av astma har ligget stabilt på 5-6 % av befolkningen i perioden 2010-2020 [3]. I AZ sin innsendelse er det lagt til grunn at 3,7 % av astma-pasienter har alvorlig astma, basert på en nederlandsk studie [4]. Dette tilsier at det er 270 000 – 330 000 astmatikere i Norge, hvorav 10 000 – 12 000 har alvorlig astma.

For å anslå hvor mange norske pasienter som har alvorlig, ukontrollert astma, legger AZ til grunn en svensk registerstudie hvor det ble beregnet en prevalens av alvorlig astma² på 4,2 % [5]. I den svenske populasjonen med alvorlig astma hadde 53 % dårlig astma-kontroll³. AZ har basert på disse tallene estimert at det er 5 000 pasienter i Norge med alvorlig ukontrollert astma. En nylig publisert

² Defineret i publikasjonen: *high dosage inhaled steroid (> 800 budesonide or equivalent per day) and LTRA and/or LABA collected at the same time or within a 3 months' period before or after the ICS*

³ definert \geq 1 forverrelser og/eller uthenting av mer enn 600 doser SABA ila. ett år

tverrsnittundersøkelse beregnet forekomsten av alvorlig astma i Norge til 6 999 voksne pasienter i 2018 [6], hvorav 4 285 (61 %) hadde ukontrollert alvorlig astma (≥ 2 årlige forverrelser). Prevalensen av astma ble beregnet til 3,1 %, hvorav 5,3 % hadde alvorlig astma. Det er usikkert hvor stor andel av pasientpopulasjonen som har ikke-eosinofil alvorlig ukontrollert astma, men anslås av medisinske fagekspertene til mellom 20-30 % av den totale pasientpopulasjonen, som trolig tilsvarer mellom 1 000 og 1 500 personer i dag.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

Legemiddelverket har beregnet at alvorlig, ukontrollert astma behandlet med standard astmabehandling gir et absolutt prognosetap (APT) på om lag 7 QALY.

APT er beregnet både for den fullstendige populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen (MT-populasjon) og for ikke-eosinofil populasjon separat, med om lag samme resultat. Alvorlighet er trolig noe overestimert for MT-populasjonen, fordi flertallet av aktuelle pasienter reelt sett har behandlingsalternativer utover standard astmabehandling. Samtidig inneholder den helseøkonomiske modellen en betydelig placebo-effekt som kan føre til en underestimert alvorlighetsgrad. Alvorlighetsgraden er sammenlignbar med det som er beregnet i tidligere metodevurderinger (ID2016_055, ID2016_089) for behandling av alvorlig eosinofil astma.

Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

1.4 Behandling av alvorlig astma

1.4.1 Behandling med tezepelumab

Indikasjon

Tezepelumab er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Virkningsmekanisme

Tezepelumab er et monoklonalt antistoff (IgG2 λ) rettet mot tymisk stromalt lymfopoietin (TSLP). Tezepelumab forhindrer TSLP i å binde seg til den heterodimeriske TSLP-reseptoren. Ved astma induserer både allergiske og ikke-allergiske utløsende faktorer TSLP-produksjon. Tezepelumabs blokkering av TSLP reduserer et vidt spekter av biomarkører og cytokiner forbundet med inflammasjon i luftveiene (f.eks. eosinofile celler i blod og i submucosa i luftveiene, IgE, FeNO, IL-5 og IL-13). Virkningsmekanismen til tezepelumab ved astma er imidlertid ikke endelig fastslått.

Dosering

Den anbefalte dosen er 210 mg tezepelumab som subkutan injeksjon hver 4. uke.

Tezepelumab er til langtidsbehandling. En vurdering om å fortsette behandlingen bør gjøres minst én gang årlig basert på pasientens nivå av astmakontroll.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandlingen er artralgi (3,8 %) og faryngitt (4,1%). Andre vanlige bivirkninger var utslett og reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, hevelse og smerter).

Se preparatomtalen til Tezspire for mer detaljer [7].

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av astma. Identifisering, diagnostisering og behandling av pasienter med alvorlig astma beskrives i *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne* [2], publisert av Norsk Forening for Lungemedisin (NFL). Astmabehandling i Norge følger i hovedsak de internasjonale retningslinjene beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA) [8].

Legemiddelbehandling av astma deles inn i tre hovedkategorier:

1. Legemidler som benyttes som kontinuerlig vedlikeholdsbehandling:

Disse legemidlene reduserer inflammasjonen i luftveiene, kontrollerer symptomene og reduserer risikoen for fremtidige eksaserbasjoner og forverrelse av lungefunksjonen. Dette dreier seg i hovedsak om inhalerte kortikosteroider (IKS) og langtidsvirkende beta-agonister (LABA).

2. Legemidler til behandling for gjennombruddssymptomer:

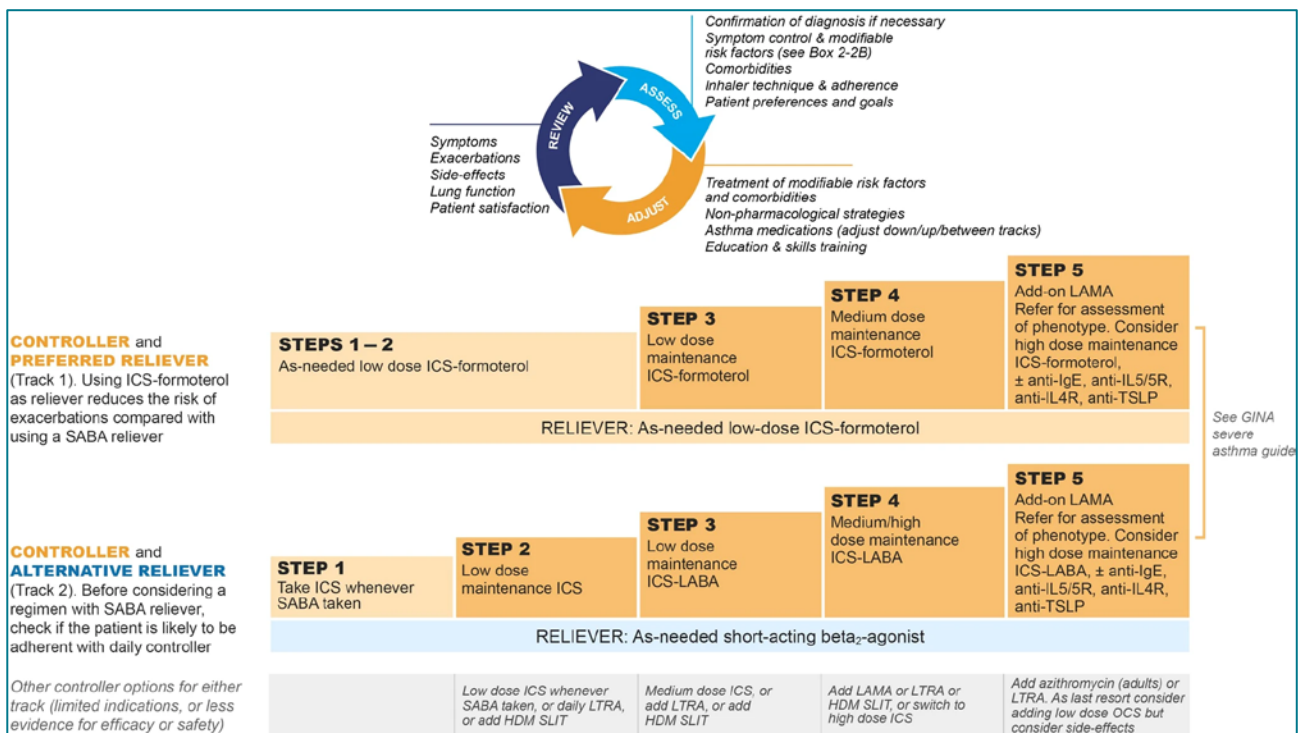
Brukes etter behov ved symptomer. Legemidler av typen kortidsvirkende beta-agonister (SABA) tilhører denne kategorien.

3. Tilleggsbehandling til pasienter med alvorlig astma:

Komplementerende behandling til pasienter som stadig har symptomer og/eller eksaserbasjoner til tross for vedlikeholdsbehandling i tilstrekkelig høye doser. Aktuelle legemidler kan være:

- kortidsvirkende muskarinreseptorantagonist (SAMA)
- langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA)
- leukotrienantagonist (LTRA)
- perorale glukokortikoider (OKS)
- anti-IgE antistoff (omalizumab)
- andre biologiske behandlinger (dupilumab, mepolizumab og benralizumab).

GINA-trappen beskriver fem behandlingstrinn hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling av vedvarende, alvorlig astma. Dersom astmaen ikke kan kontrolleres med nåværende behandlingstrinn, blir behandlingen eskalert til neste trinn inntil kontroll over astmasymptomene oppnås. Grunnbehandlingen i alle trinn er inhalasjoner med SABA, samt økende dosering av IKS. Ved økende alvorlighet kan LABA legges til grunnbehandlingen.



Figur 2. GINA-trappen fra 2022 [8]

Behandling av alvorlig astma (GINA trinn 5) vil avhenge av pasientens astmafenotype. De ulike fenotypene er beskrevet i Kapittel 1.2.

Dagens behandling av pasienter med forhøyet verdi av eosinofile celler

Det foreligger et anbud for legemidler til behandling av alvorlig, ukontrollert, T2-høy astma [9]. Pasienter med forhøyet eosinofilnivå som møter følgende kriterier vil kunne behandles med mepolizumab eller benralizumab (IL-5-antistoffer), eller dupilumab (antistoff som hemmer IL-4 og IL-13 signalering), i tillegg til vedlikeholdsbehandling (alle punktene 1-6 må være innfridd):

- 1) Astmabehandling på GINA trinn 4 eller 5.
- 2) Ukontrollert astma (a eller b)
 - a) De siste 12 måneder minst:
 - i. to astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager, eller
 - ii. en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse, eller
 - iii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
 - b) Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)
- 3) Eosinofili (a eller b)
 - a) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 300 celler per mikroliter.
 - b) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 150 celler per mikroliter under vedvarende systemisk kortikosteroidbehandling.
- 4) Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene.
- 5) Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer. Til barn skal medikamentene foreskrives av spesialist i barnesykdommer med erfaring i behandling av alvorlig astma hos barn.
- 6) Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.

Mepolizumab (Nucala) er p.t. førstevalg i dette anbudet, og gjelder for ungdom fra 12 år og eldre og voksne.

Dagens behandling av pasienter med forhøyet verdi av FeNO (uten samtidig forhøyede eosinofile verdier)

Dupilumab er det eneste av legemidlene som inngår i anbudet for *Alvorlig ukontrollert T2-høy astma* som også er indisert til behandling av pasienter med alvorlig astma som kun har forhøyede FeNO-nivåer. FeNO-nivå er ikke et selvstendig kriterium for oppstart av behandling i henhold til LIS-anbudet. Denne pasientgruppen ble i metodevurdering av Dupixent fra 2019 [10] vurdert til å være av en liten størrelse.

Dagens behandling av pasienter med biomarkører for allergisk astma (uten samtidig forhøyede eosinofile verdier)

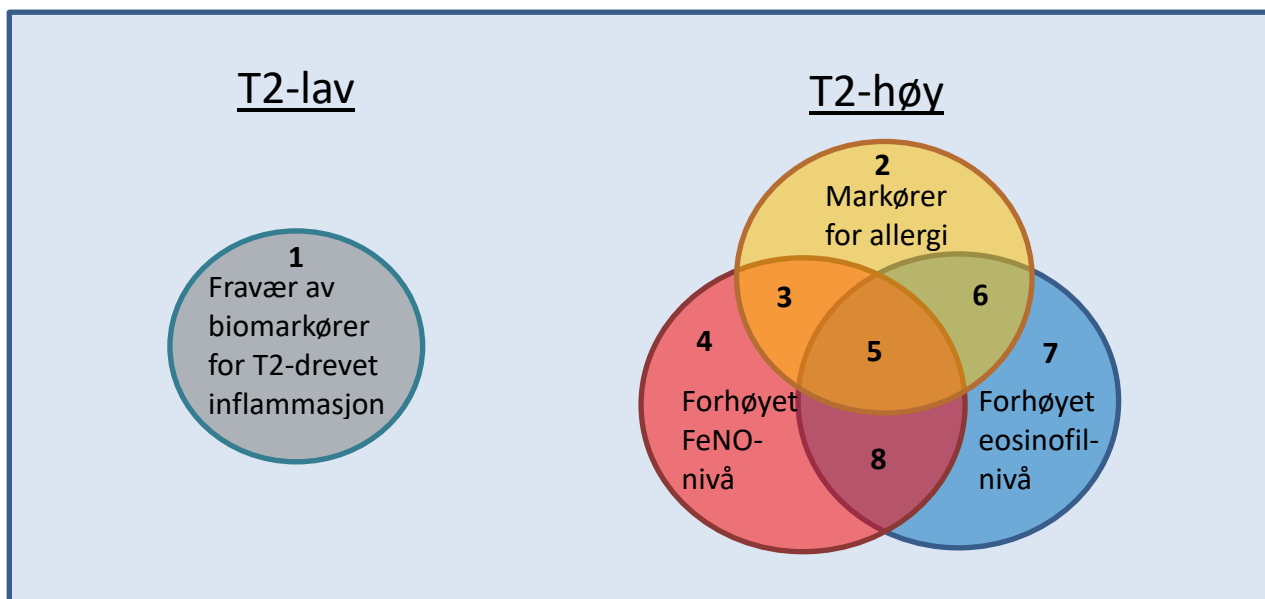
For pasienter med påvist IgE (immunoglobulin E)-mediert astma kan omalizumab-behandling være relevant. Omalizumab er indisert til voksne, ungdom og barn fra 6 år. Kostnadseffektiviteten av omalizumab for denne indikasjonen er per i dag ikke vurdert. Legemidlet er ikke vurdert for forhåndsgodkjent refusjon ved astma, men pasienter har mulighet til å motta behandling med omalizumab dekket gjennom individuell stønad på blå resept etter søknad til HELFO.

Dagens behandling av pasienter med T2-lav astma

Pasienter med T2-lav astma behandles i dag med standard grunnbehandling iht. GINA-trappen og har ikke biologiske legemidler tilgjengelig.

1.4.3 Komparator

Relevant komparator er ikke lik på tvers av pasientpopulasjonen omfattet av indikasjonen som er innvilget for tezepelumab. Tezepelumab er indisert for behandling av pasienter med alvorlig astma uavhengig av fenotype, mens komparatorer vil være avhengig av fenotype. Det er derfor relevant å se på flere komparatorer for forskjellige subgrupper omfattet av indikasjonen.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av gruppering av fenotype for alvorlig astma.

For pasienter med T2-høy astma med eosinofili (blå sirkel i Figur 3) som oppfyller kriteriene for alvorlig ukontrollert T2-høy astma, er det legemidlene som i dag inngår i anbudet som er relevante komparatorer. AZ mener på bakgrunn av innsendte indirekte sammenligninger at tezepelumab er sammenlignbart med de andre biologiske legemidlene som inngår i anbudet. Legemiddelverket har ikke vurdert de indirekte sammenligningene. Det er Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler som leder anbudet og en spesialistgruppe gir faglige innspill og fatter beslutning for vurdering om sammenlignbarhet i konkurransedokumentene..

Pasienter uten forhøyet antall eosinofile celler har i hovedsak ikke tilgang på biologiske legemidler og behandles i dag med standardbehandling (SoC). Dette er pasienter med T2-lav astma (markert som 1 i Figur 3), samt pasienter med T2-høy astma uten eosinofili (markert 2, 3 og 4). Sistnevnte gruppe inkluderer både pasienter med forhøyet FeNO og pasienter med allergisk astma. Pasienter med kun forhøyet FeNO omfattes av markedsføringstillatelsen for dupilumab (markert 4), men FeNO-nivå er ikke et selvstendig kriterium for oppstart av behandling i henhold til LIS-anbudet.

Pasienter med allergisk T2-høy astma (gul sirkel) kan behandles med omalizumab (anti-IgE), med mulighet til å få dekket behandlingen gjennom individuell stønad fra HELFO. Denne bruken er imidlertid ikke metodevurdert.

Legemiddelverket vurderer at det i hovedsak er pasientene som omfattes av gruppe 1 og 4 som i dag ikke har tilgjengelige behandlingsalternativer utover dagens standardbehandling (SoC) og hvor det relative behovet for behandling er størst. I tillegg er bruken av omalizumab hos pasienter i gruppe 2 og 3 ikke metodevurdert, og det er derfor relevant å også gjøre beregninger av kostnadseffektivitet hos disse. Legemiddelverket har i metodevurderingen derfor beregnet kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC for subpopulasjonen med ikke-eosinofil astma (gruppe 1, 2, 3 og 4 i Figur 3), for å kunne gi et bilde av hvorvidt prioriteringskriteriene kan anses som oppfylt for denne gruppen. Dette er i tillegg til beregningene av kostnadseffektivitet utført på den fullstendige populasjonen legemidlet har markedsføringstillatelse for (alle gruppene i Figur 3).

2. Dokumentasjon for å vise relativ effekt

AZ har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, for å vurdere relativ effekt av tezepelumab mot dagens standardbehandling. Studieprogrammet for tezepelumab inkluderte flere kliniske studier hvor tezepelumab sammenlignes med dagens standardbehandling. AZ har levert dokumentasjon fra studiene PATHWAY, NAVIGATOR og SOURCE, som også var de viktigste studiene som lå til grunn ved utstedelse av markedsføringstillatelsen (MT) for tezepelumab, hvorav NAVIGATOR utgjorde hovedstudien. Dokumentasjon fra oppfølgingsstudien DESTINATION er også levert. De fire studiene er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	PATHWAY (NCT02054130)	NAVIGATOR (NCT03347279)	SOURCE (NCT03406078)	DESTINATION (NCT03706079)
Studiedesign	Fase IIb, dobbeltblindet Dosefinnende N = 584	Fase III, dobbeltblindet N = 1061	Fase III, dobbeltblindet N = 150	Fase III Oppfølgingsstudie N = 950
Populasjon	18-75 år Pasienter med alvorlig ukontrollert astma på medium/høydose IKS +/- annen astmabehandling med minst 2 eksaserbasjoner eller 1 som krevde sykehusinnleggelse siste 12 måneder	12-80 år Pasienter med ukontrollert astma på medium/høydose IKS og annen astmabehandling med minst 2 eksaserbasjoner siste 12 måneder	18-80 år Pasienter med ukontrollert astma på medium/høydose IKS og LABA og annen astmabehandling med minst 1 eksaserbasjon siste 12 måneder	Pasienter som hadde deltatt i NAVIGATOR og SOURCE
Intervensjon	Tezepelumab + SoC	Tezepelumab 210 mg hver 4. uke + SoC	Tezepelumab 210 mg hver 4. uke + SoC	Tezepelumab
Komparator	Placebo + SoC	Placebo hver 4. uke + SoC	Placebo hver 4. uke + SoC	Placebo (halvparten av pasientene som hadde fått placebo i moderstudiene)
Varighet	52 uker	52 uker	48 uker	52 uker (i tillegg til tiden i NAVIGATOR/SOURCE)
Primære utfallsmål	AAER	AAER AAER hos pasienter med eosinofile < 300 celler/ μ l	Reduksjon i bruk av orale kortikosteroider	Forekomst av bivirkninger
Sekundære utfallsmål	AAER i prespesifiserte subpopulasjoner Endring i FEV ₁ Endring i ACQ-6 skår Endring i AQLQ skår	Endring i FEV ₁ Endring i ACQ-6 skår Endring i AQLQ skår Endring i ASD skår EQ-5D Endring i SGRQ skår Bivirkninger	AAER Endring i FEV ₁ Endring i ACQ-6 skår Endring i AQLQ skår Endring i ASD skår	AAER over 104 uker Antistoffer mot legemidlet Endring i FEV ₁ , ACQ-6 og SGRQ-skår Tid til første eksaserbasjon

AAER, årlig rate av astmaeksaserbasjoner; ACQ-6 = Asthma Control Questionnaire-6; AQLQ(S)+12 = Asthma Quality of Life Questionnaire standardized for patients 12 years and older; ASD = Asthma symptom Diary; eos = blood eosinophil count; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second; IKS = inhalert kortikosteroid; LABA = long-acting beta-agonist; LAMA = long-acting muscarinic agonist; LTRA = leukotriene receptor agonist; EQ-D = EuroQol Five Dimensions

Studien PATHWAY var en dosefinnende fase IIb-studie som inkluderte 584 pasienter i alderen 18-80 år med ukontrollert astma. Behandlingsperioden var 52 uker, og det primære endepunktet var antall årlige eksaserbasjoner (AAER, annual asthma exacerbation rate). Dette var også primært endepunkt i NAVIGATOR, som inkluderte pasienter ned til 12 år. Det primære endepunktet i studien SOURCE var reduksjon i bruk av orale kortikosteroider (OKS). Denne studien varte i 48 uker og inkluderte kun 150 pasienter. DESTINATION er en oppfølgingsstudie som inkluderte pasienter som hadde deltatt i NAVIGATOR og SOURCE, og varte i ett år. Pasienter som hadde fått tezepelumab i moderstudiene fortsatte med dette i oppfølgingsstudien, mens pasienter som hadde fått placebo, ble randomisert 1:1 til å få tezepelumab eller placebo.

NAVIGATOR

NAVIGATOR er den pivotale hovedstudien av tezepelumab. NAVIGATOR inkluderte pasienter fra 12 til 80 år med alvorlig ukontrollert astma. Pasienter måtte ha brukt medium eller høy dose av IKS (minst 500 µg flutikasonpropionat eller tilsvarende) i minst 12 måneder, i tillegg til minst ett annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling, med eller uten OKS, i minst 3 måneder. Det var et krav at pasientene hadde hatt minst to dokumenterte astmaeksaserbasjoner som krevde behandling med systemiske kortikosteroider eller sykehusinnleggelse i løpet av de 12 siste månedene. De måtte ha nedsatt lungefunksjon, med pre-bronkodilator FEV₁ < 80 % (< 90 % for pasienter under 18 år), og en skår på 1,5 eller høyere på ACQ (Asthma Control Questionnaire)-6, et pasientrapportert mål på ukontrollert astma.

1 061 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta 210 mg tezepelumab eller placebo subkutant hver 4. uke. Stratifiseringsfaktorer var region og alder (voksen/ungdom). Det var også et mål å randomisere en lignende andel pasienter med eosinofilverdier over og under 300/µl. Pasientene fortsatte med sin bakgrunnsbehandling mot astma gjennom hele studien. Salbutamol kunne brukes som anfallsmedisin.

Det primære endepunktet i NAVIGATOR var frekvensen av alvorlige astmaeksaserbasjoner (AAER) målt over 52 uker. AAER ble definert som forverring av astma som krevde bruk eller økning av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager, eller en enkelt injeksjon av kortikosteroider som depotformulering, og/eller legevaktbesøk med behov for bruk av systemiske kortikosteroider og/eller sykehusinnleggelse. Dette ble vurdert for totalpopulasjonen samt for pasienter med eosinofilnivå lavere enn 300/µl. Sekundære endepunkter inkluderte endring i FEV₁-verdi fra baseline, og pasientrapporterte utfall som endring i baseline ACQ-6, AQLQ-6, AQLQ(S)+12 ("Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire" for alderen 12 år og eldre) og gjennomsnittlig ukentlig astmasymptomdagbok (ASD)-skår.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon består av direkte sammenlignende studier av tezepelumab versus standardbehandling, hvorav den pivotale studien NAVIGATOR er mest relevant. Studiens kvalitet er vurdert av EMA gjennom prosedyren for markedsføringstillatelse.

Det primære utfallsmålet i NAVIGATOR, eksaserbasjonsrate (AAER), er et relevant og etablert utfallsmål for vedlikeholdsbehandling av astma, i tråd med EMAs Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of astma [11]. De sekundære endepunktene endring i FEV₁, AQLQ(S)+12-skår, ACQ-6-skår og ASD-skår, er også velbrukte i forbindelse med evaluering av kronisk astmabehandling.

Alvorlig astma ble i NAVIGATOR definert på tilsvarende måte som i den norske *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne*.

Både pasienter som brukte medium og høy dose IKS ble inkludert i studien, men da medium dose ikke dekket hele doseområdet, ble indikasjonen begrenset til pasienter på høydose IKS. I tråd med godkjent indikasjon for tezepelumab er det derfor relevant å ekskludere pasienter som brukte medium dose IKS fra analysene i metodevurderingen (25 % av studiepasientene i NAVIGATOR).

Standardbehandlingen i NAVIGATOR samsvarer med standardbehandling som gis i norsk klinisk praksis, og dokumentasjonen er hensiktsmessig for å etablere relativ effekt mot SoC. Dette er imidlertid ikke relevant sammenligningsalternativ for hele populasjonen som er omfattet av markedsføringstillatelsen. I denne metodevurderingen er det dermed relevant å se på relativ effekt av tezepelumab vs. SoC på undergrupper fra studien. Selekterte grupper med færre pasienter vil tilføre usikkerhet i analysene, spesielt fordi pasientpopulasjonen i studien er svært heterogen.

3. PICO⁴

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Tezepelumab forventes brukt innenfor godkjent indikasjon, dvs. som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter ≥ 12 år med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider (IKS) i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling. Aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil være pasienter som er diagnostisert med alvorlig ukontrollert astma etter den norske *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne*. Dette er en heterogen pasientpopulasjon, og pasientene kan ha enten T2-lav eller T2-høy astma. Pasienter med T2-høy astma kan videre klassifiseres etter nivå av eosinofile celler (EOS) i blod, fraksjon av ekshalert nitrogen (FeNO) i utåndingsluft, samt allergistatus (FEIA positiv eller negativ). Se Kapittel 1.2 for nærmere beskrivelse av de ulike fenotypene av alvorlig astma.

Pasienter med alvorlig ukontrollert eosinofil astma har i dag tilgang til biologiske legemidler gjennom anbud. Eosinofili defineres i anbudet som minst en måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 300 celler/ μl , eller ≥ 150 celler/ μl under vedvarende systemisk kortikosteroidbehandling. Et av kriteriene for å kvalifisere til behandling gjennom anbudet er at pasienten i løpet av det siste året skal ha hatt minst to astmaforverrelser som krevde behandling med perorale kortikosteroider (OKS) i minst 3 dager, eller en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse, eller astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS. Pasientene som faller utenfor dagens anbudskriterier omtales videre i denne metodevurderingen som ikke-eosinofile. Disse består både av pasienter med ikke-eosinofil T2-høy og T2-lav astma. En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har konferert med, anslår at populasjonen med ikke-eosinofil astma utgjør om lag 30 % av den totale populasjonen med alvorlig ukontrollert astma i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikke identifisert publikasjoner som beskriver pasientkarakteristika for norske pasienter med alvorlig ukontrollert astma.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 3 viser baseline pasientkarakteristika for studiepasientene i NAVIGATOR som er omfattet av godkjent indikasjon for tezepelumab (MT-populasjon). Totalt 1 061 pasienter var inkludert i studien (ITT-populasjon), men tabellen inkluderer kun pasienter som sto på høydose IKS i tråd med endelig godkjent indikasjon. Disse utgjør 75 % av ITT-populasjonen i studien. Pasientene hadde en median alder på 50 år. De fleste var kvinner (63 %) og av hvit avstamning (64 %). Pasientene hadde en median BMI på 28. Røykere og tidligere røykere med et forbruk på minst 10 pakker/år var ekskludert fra studien. Ungdom i alderen 12-17 år var kun representert ved 15 pasienter. 44 % hadde eosinofiltall over 300 celler/ μl , som er færre enn i norsk klinisk praksis hvor ca. 70 % antas å ha eosinofil astma. Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner per år ved baseline var 2,8.

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3 Pasientkarakteristika for MT-populasjon i NAVIGATOR, dvs. pasienter på høydose IKS (75 % av ITT-populasjonen)

	Tezepelumab (N = 397)	Placebo (N = 398)	Total (N = 795)
Alder (gjennomsnitt)	51,4	49,3	50,3
Menn – antall (%)	143 (36,0)	149 (37,4)	292 (36,7)
Hvit rase – antall (%)	252 (63,5)	254 (63,8)	506 (63,6)
Body-mass index (median)	27,80	27,40	27,70
Bruk av orale kortikosteroider – antall (%)			
Ja	47 (11,8)	42 (10,6)	89 (11,2)
Nei	350 (88,2)	356 (89,4)	706 (88,8)
PEF postbronkodilator (l/min)	326,0	328,0	326,0
FeNO			
Gjennomsnitt – ppb	42,88	47,77	45,33
Median – ppb	32,00	31,00	32,00
< 25 ppb – antall (%)	158 (40,2)	154 (39,1)	312 (39,6)
≥ 25 ppb – antall (%)	235 (59,8)	240 (60,9)	475 (60,4)
Eosinofile i blod			
Gjennomsnitt – celler/μl	333,17 ± 265,53	383,24 ± 548,60	358,24 ± 431,59
Median - celler/μl	250,00	280,00	270,00
<150 cells/μl – antall (%)	96 (24,2)	93 (23,4)	189 (23,8)
<300 cells/μl – antall (%)	226 (56,9)	217 (54,5)	443 (55,7)
≥300 cells/μl – antall (%)	171 (43,1)	181 (45,5)	352 (44,3)
Serum total IgE – IU/ml			
Gjennomsnitt	497,81 ± 821,03	629,00 ± 1220,90	563,48 ± 1042,02
Median	198,30	189,80	194,20
FEIA positive – no. (%)	255 (64,2)	258 (64,8)	513 (64,5)
Antall eksaserbasjoner siste år (gj. snitt)			2,8

Innsendt helseøkonomisk modell

I den siste versjonen av AZ sin innleverte helseøkonomiske modell (oppdatert etter tilbakemeldinger fra Legemiddelverket), er det mulig å velge mellom fem forskjellige pasientpopulasjoner, med mulighet for ytterligere avgrensninger basert på antall eksaserbasjoner ved baseline:

- **MT-populasjonen** (høydose IKS ved baseline)
 - ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline (75 % av ITT-populasjon)
 - ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline (37 % av ITT-populasjon) *
- **Eosinofil populasjon.** Pasienter med EOS ≥ 300 celler/μl, uavhengig av FeNO, helårsallergi og kontinuerlig behandling med orale kortikosteroider (OKS), og uavhengig av antall eksaserbasjoner ved baseline.
- **Ikke-eosinofil populasjon, ekskludert OKS.** Pasienter med EOS < 300 celler/μl, uavhengig av FeNO og helårsallergi og uten kontinuerlig OKS-behandling, med:
 - ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline
 - ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline
 - ≥ 4 årlige eksaserbasjoner ved baseline
- **Ikke-eosinofil populasjon, uavhengig av OKS.** Pasienter med EOS < 300 celler/μl, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig OKS-behandling, med:
 - ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline *

- ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline
- ≥ 4 årlige eksaserbasjoner ved baseline
- Pasienter med **allergisk astma** (FEIA+), med:
 - ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline
 - ≥ 4 årlige eksaserbasjoner ved baseline

** levert av AZ først etter at de fikk Legemiddelverkets rapportutkast til gjennomlesing*

Hovedanalysen til AZ tar utgangspunkt i hele MT-populasjonen for tezepelumab, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

Legemiddelverkets vurdering

Studiepopulasjonen fra NAVIGATOR som sto på høydose IKS (MT-populasjon) utgjør 75 % av ITT-populasjon. Randomisering av pasienter var ikke stratifisert etter bruk av høydose IKS, noe som kan introdusere skjevhet i datagrunnlaget. Pasientkarakteristika fremstår imidlertid rimelig balanserte mellom behandlingsarmene for MT-populasjonen, og i tråd med det som ble observert for ITT-populasjon (se Appendiks 2). MT-populasjonen inkluderer en mindre andel pasienter med eosinofil astma (eosinofile ≥ 300 celler/ μ l) enn det som forventes i norsk klinisk praksis, men antas ellers representativ. Dette kan ha betydning for overførbareheten av studieresultatene til den norske pasientgruppen omfattet av hele indikasjonen, da høyt eosinofiltall generelt var assosiert med bedre effekt av behandlingen enn studiepopulasjonen totalt sett (se Kapittel 3.4.1). NAVIGATOR-studien ekskluderte røykere og tidligere røykere, men i klinisk praksis vil en del av pasientene være røykere. Effekten av tezepelumab hos røykere vil være noe mer usikker siden de var ekskludert fra NAVIGATOR.

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen som er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse, er populasjonen som faller utenfor dagens tilbud, det vil si ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner. AZ ekskluderte pasienter på kontinuerlig OKS-behandling fra sin analyse av denne populasjonen i sin opprinnelige innsendelse. AZ begrunnet denne eksklusjonen med at pasienter med T2-lav astma ikke anbefales kontinuerlig OKS. Legemiddelverket var ikke enig i denne begrensningen, siden den ikke-eosinofile populasjonen i NAVIGATOR ikke utelukkende bestod av pasienter med T2-lav astma, da om lag 60 % av pasientene hadde helårsallergi og om lag 50 % av pasientene hadde forhøyet FeNO. Hos disse pasientene frarådes ikke OKS tilsvarende. Legemiddelverket mente derfor at disse pasientene ikke burde ekskluderes fra analysen, og ba om en oppdatert analyse som inkluderte alle pasienter utenfor dagens anbudsordning. AZ leverte da en modell der det var mulig å selekttere ikke-eosinofile populasjoner med og uten kontinuerlig OKS-behandling, men hadde begrenset analysene til pasienter med ≥ 3 eller ≥ 4 årlige eksaserbasjoner ved baseline. Dette mente Legemiddelverket var en urimelig begrensning av populasjonen, både med tanke på usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget ved analyse av svært små og ikke-forhåndsdefinerte subgrupper av studiepopulasjonen, og sett opp mot definisjonen av ukontrollert astma og dagens kliniske praksis for biologisk behandling av pasienter med alvorlig eosinofil astma. For disse pasientene er biologisk behandling tilgjengelig for pasienter som det siste året har hatt minst to eksaserbasjoner som krevde OKS-behandling i minst 3 dager, mens det kun er krav om én eksaserbasjon dersom denne førte til sykehusinnleggelse eller kom i forbindelse med nedtrapping av fast OKS-behandling.

Pasientgrunnlaget er i utgangspunktet begrenset av at MT-populasjonen kun utgjør 75 % av ITT-populasjonen. Subgruppen med ikke-eosinofil alvorlig astma er ytterligere begrenset og selektert i forhold til studiepopulasjonen. Selektorer man i tillegg på ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline, utgjør aktuelle pasienter fra den kliniske studien kun 172 av totalt 1 061 pasienter i ITT-populasjonen (16 %). Dette medfører større risiko for at randomiseringen fra studien ikke er ivaretatt og gjør det usikkert om det er balanse mellom prognostiske og effektmodifiserende faktorer mellom gruppene. Fra pasientkarakteristikaene vist i Appendiks 2 framkommer det at det er noe ubalanse mellom behandlingsarmene i alder, FeNO, EOS, IgE, FEIA+, rhinitt, nesepolypper og bakgrunnsbehandling. Ubalansen blir sannsynligvis større jo mer selekterte subgruppene er.

Ettersom Legemiddelverket mente det ikke var rimelig å begrense analysen av ikke-eosinofil populasjon (uavhengig av OKS-behandling) til ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline, gikk Legemiddelverket videre med modellen for ikke-eosinofil populasjon, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner, uten OKS-behandling ved baseline. Etter at AZ fikk se Legemiddelverkets rapportutkast, sendte de igjen en oppdatert analyse av ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline hvor også pasienter med kontinuerlig OKS-behandling var inkludert. Siden Legemiddelverket mener dette er den mest relevante populasjonen for analysen, ble denne populasjonen lagt til grunn i den endelige rapportversjonen. Tabell 4 viser pasientkarakteristika ved baseline for denne populasjonen.

Tabell 4 Pasientkarakteristika fra NAVIGATOR i subgruppen av pasienter med eosinofile $< 300/\mu\text{l}$, med og uten OKS-bruk ved baseline, og ≥ 2 eksaserbasjoner siste år. Legemiddelverket legger til grunn denne pasientpopulasjonen i sin analyse av den ikke-eosinofile populasjonen.

	Tezepelumab (N = 226)	Placebo (N = 217)	Total (N = 443)
Alder (gjennomsnitt)	51,8	51,5	51,7
Bruk av orale kortikosteroider – antall (%)			
Ja	28 (12,4 %)	27 (12,4 %)	55 (12,4 %)
Nei	198 (87,6 %)	190 (87,6 %)	388 (87,6 %)
FeNO			
Gjennomsnitt – ppb	34,246	39,423	36,769
Median – ppb	23,00	27,00	26,00
< 25 ppb – antall (%)	114 (50,4 %)	96 (44,2 %)	210 (47,4 %)
≥ 25 ppb – antall (%)	110 (48,7 %)	117 (53,9 %)	227 (51,2 %)
Eosinofile i blod			
Gjennomsnitt – celler/ μl	162,832	164,378	163,589
Median - celler/ μl	160,00	160,00	160,00
< 150 celler/ μl – antall (%)	96 (42,5 %)	93 (42,9 %)	189 (42,7 %)
< 300 celler/ μl – antall (%)	226 (100,0 %)	217 (100,0 %)	443 (100,0 %)
FEIA positive – antall (%)	140 (61,9 %)	134 (61,8 %)	274 (61,9 %)
Antall eksaserbasjoner siste år (gj. snitt)	2,8	2,7	2,7

Pasientkarakteristikaene viser at en betydelig andel av pasientene med ikke-eosinofil astma (EOS < 300 celler/ μl) har en T2-høy lignende astma med høy FeNO og/eller FEIA+. Vi har ikke informasjon om hvor stor andel av pasientene som eventuelt har både høy FeNO og er FEIA+, men samlet sett indikerer dette at majoriteten av pasientene inkludert i subgruppen ikke-eosinofil astma kan kategoriseres som pasienter med T2-høy ikke-eosinofil astma.

Datasettet som Legemiddelverket legger til grunn for pasientpopulasjonen med ikke-eosinofil astma er basert på 443 pasienter, dvs. om lag 42 % av ITT-populasjon. Dette er en svakhet og kan introdusere skjevhet av ukjent grad og betydning i datasettet, særlig i denne saken da pasientpopulasjonen i utgangspunktet er svært heterogen og relativ effekt i stor grad avhenger av fenotype (se Kapittel 3.4.1). Legemiddelverket har derfor også utført analyser på MT-populasjonen (75 % av ITT-populasjonen).

Konklusjon

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen som er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse, er populasjonen som faller utenfor dagens anbud, det vil si ikke-eosinofil populasjon, uavhengig av OKS-behandling, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline. Legemiddelverket mener at AZ har innsnevret flere av pasientpopulasjonene i sine analyser urimelig mye, og at de ikke kan legges til grunn i en kostnadseffektivitetsanalyse. Dette begrunnes videre i kapittel 4.1.

Legemiddelverket har også utført analyser på den fullstendige MT-populasjonen, til tross for at det er den ikke-eosinofile populasjonen nevnt over som anses mest relevant. Grunnen til dette er at den mest relevante subpopulasjonen utgjør en begrenset og ikke forhåndsdefinert undergruppe av studiepopulasjonen i NAVIGATOR, kombinert med at pasientpopulasjonen i utgangspunktet er svært heterogen og at relativ effekt varierer med fenotype. Dette medfører større usikkerhet i effektestimaterne. En analyse med data fra MT-populasjonen gir de sikreste estimatene for relativ effekt. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket vurdert at det ikke er hensiktsmessig å beregne kostnadseffektivitet i ulike underpopulasjoner av ikke-eosinofil astma som kunne være relevante å se på i forhold til norsk klinisk praksis, slik som T2-lav astma, allergisk astma og pasienter med forhøyet FeNO.

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det forventes at tezepelumab vil bli forskrevet i henhold til godkjent preparatomtale. Preparatomtalen anbefaler en dose på 210 mg tezepelumab subkutant hver 4. uke, og at det minst en gang årlig vurderes om behandlingen skal fortsette, basert på pasientens nivå av astmakontroll. Tezepelumab er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling mot alvorlig astma.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studiepasientene i NAVIGATOR fikk 210 mg tezepelumab subkutant hver 4. uke, i tråd med anbefalt dosering i godkjent preparatomtale. De fortsatte på sin vedlikeholdsbehandling under hele studien, og kunne bruke salbutamol som anfallsbehandling.

Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjon i den innsendte modellen tilsvarer intervensjon i NAVIGATOR. Dvs. 210 mg tezepelumab hver 4. uke, som tilsvarer 13 doser årlig.

I modellen antas det livslang behandling med tezepelumab så lenge pasienten har tilstrekkelig respons på behandling. En evaluering av respons er satt til uke 26, og en månedlig sannsynlighet for seponering er lagt til grunn gjennom hele modellens tidshorizont basert på observerte data fra NAVIGATOR.

Legemiddelverkets vurdering

Doseringen av tezepelumab i innsendte analyser antas å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Pasientene i norsk klinisk praksis mottar i dag støttebehandling mot alvorlig astma i henhold til *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne* og GINA-retningslinjene (se Kapittel 1.4.2). Pasienter med eosinofil alvorlig astma behandles også med biologiske legemidler (dupilumab, benralizumab eller mepolizumab). Anbudet definerer rekkefølgen og legemidlene er finansiert av helseforetakene. Pasienter med allergisk astma har mulighet til å motta behandling med omalizumab (dekket gjennom individuell stønad fra HELFO).

Innsendt klinisk dokumentasjon

I NAVIGATOR ble tezepelumab + standard støttebehandling (SoC) sammenlignet med placebo + SoC i henhold til GINA-retningslinjene.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte modellen samsvarer komparator med komparator i studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Legemiddelverkets vurdering

Som beskrevet i Kapittel 1.4.3, mener Legemiddelverket at relevant komparator i norsk klinisk praksis er avhengig av fenotype for alvorlig astma. Legemiddelverket mener at pasientpopulasjonen som er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse er pasienter med ikke-eosinofil astma, se Kapittel 3.1. For disse er SoC den mest relevante komparatoren.

Komparator i innsendt klinisk dokumentasjon og den helseøkonomiske modellen godtas både for ikke-eosinofil populasjon og MT-populasjonen. Dette til tross for at komparator reelt sett er en annen for en betydelig andel pasienter i MT-populasjonen.

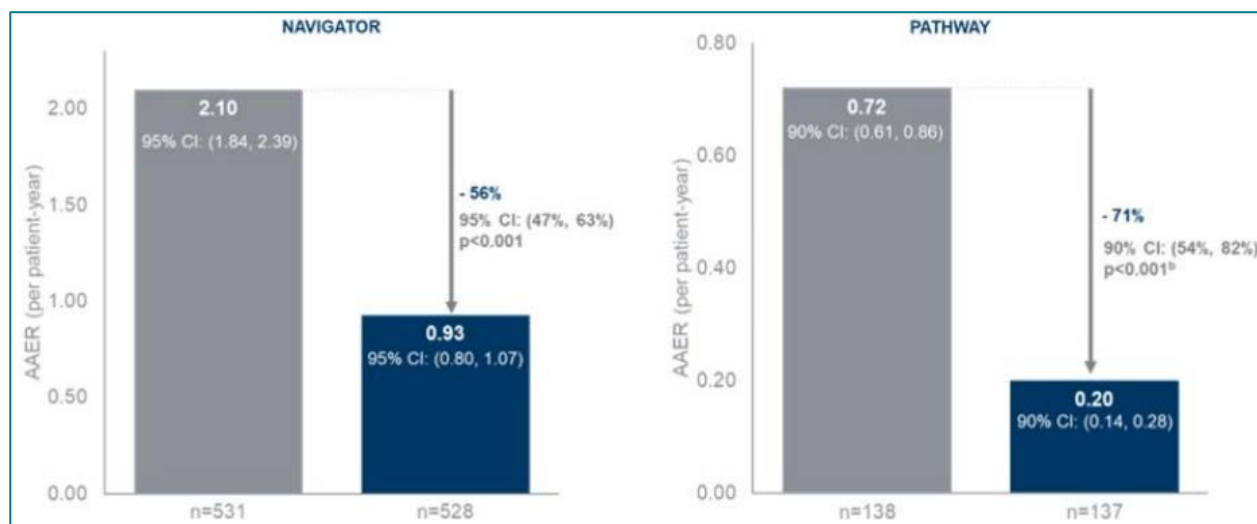
3.4 Utfallsmål

3.4.1 Relativ effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Antall årlige astmaeksaserbasjoner (AAER)

Det primære endepunktet i NAVIGATOR-studien var årlig rate av astmaeksaserbasjoner (AAER) målt etter 52 uker. Behandling med tezepelumab ga en AAER på 0,93 (95 % KI 0,80-1,07) sammenlignet med 2,1 (95 % KI 1,84-2,39) i placebogruppen (i ITT-populasjonen). Dette ga en statistisk signifikant reduksjon i AAER på 56 % (rate ratio 0,44, 95 % KI 0,37-0,53, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo. Se Figur 4.



Figur 4 Resultater for primært endepunkt i NAVIGATOR og PATHWAY (årlige eksaserbasjoner, AAER) for ITT-populasjonen. Kilde: Fra innsendt dokumentasjon.

Dette støtter resultatene fra PATHWAY som også hadde AAER som primært endepunkt. I PATHWAY ga samme dose tezepelumab som i NAVIGATOR en statistisk signifikant reduksjon i AAER på 71 % (rate ratio 0,29, 95 % KI 0,16-0,51, $p < 0,001$) sammenlignet med placebo for ITT-populasjonen. Oppfølgingsstudien DESTINATION viste også resultater som var konsistente med dette etter 2 år. For pasienter som opprinnelig hadde vært med i NAVIGATOR var rate ratio 0,42 (95 % KI 0,35, 0,51) [12].

NAVIGATOR-studien viste også at det tok lengre tid før pasientene som ble behandlet med tezepelumab fikk første eksaserbasjon og at alvorlige eksaserbasjoner som krevde sykehusbehandling ble redusert med 79 %.

Prespesifiserte subgruppeanalyser fra NAVIGATOR basert på biomarkører og fenotyper viste statistisk signifikant reduksjon i AAER for alle undersøkte subgrupper, også hos pasienter med eosinofilnivå < 300 og < 150 celler/ μl , men i ulik grad. Effekten av tezepelumab var større med økende eosinofiltall og FeNO-nivå. Se Tabell 5. Hos pasienter med ikke-eosinofil astma (eosinofilnivå < 300 celler/ μl) var antall eksaserbasjoner redusert med 41 % (rate ratio 0,59, 95 % KI 0,46-0,75), mens reduksjonen var 70 % hos pasienter med eosinofil astma (eosinofile ≥ 300 celler/ μl) (rate ratio 0,30, 95 % KI 0,22-0,40).

Figur 5 viser effekt på AAER hos pasienter gruppert etter både eosinofil- og FeNO-nivå. Pasienter med både eosinofile ≥ 300 celler/ μl og FeNO > 25 ppb har klart flest eksaserbasjoner ved baseline og størst effekt. Pasienter med både lave eosinofile og FeNO derimot har minst effekt.

Subgruppeanalyser basert på andre baseline karakteristika (Tabell 6) kan også tyde på en større effekt hos pasienter med flere enn 2 årlige eksaserbasjoner ved behandlingsstart sammenlignet med pasienter med 2 eller færre. De som ikke brukte OKS ved baseline så også ut til å ha bedre effekt enn de som brukte OKS ved baseline. AZ kommenterer i sin innsendelse at dette kan skyldes at de som bruker OKS generelt er sykere.

Tabell 5. Subgruppeanalyser av primært endepunkt fra NAVIGATOR (ITT) (AAER, årlig eksaserbasjonsrate). Utsnitt hentet fra Menzies-Gow et al. 2021 [13]

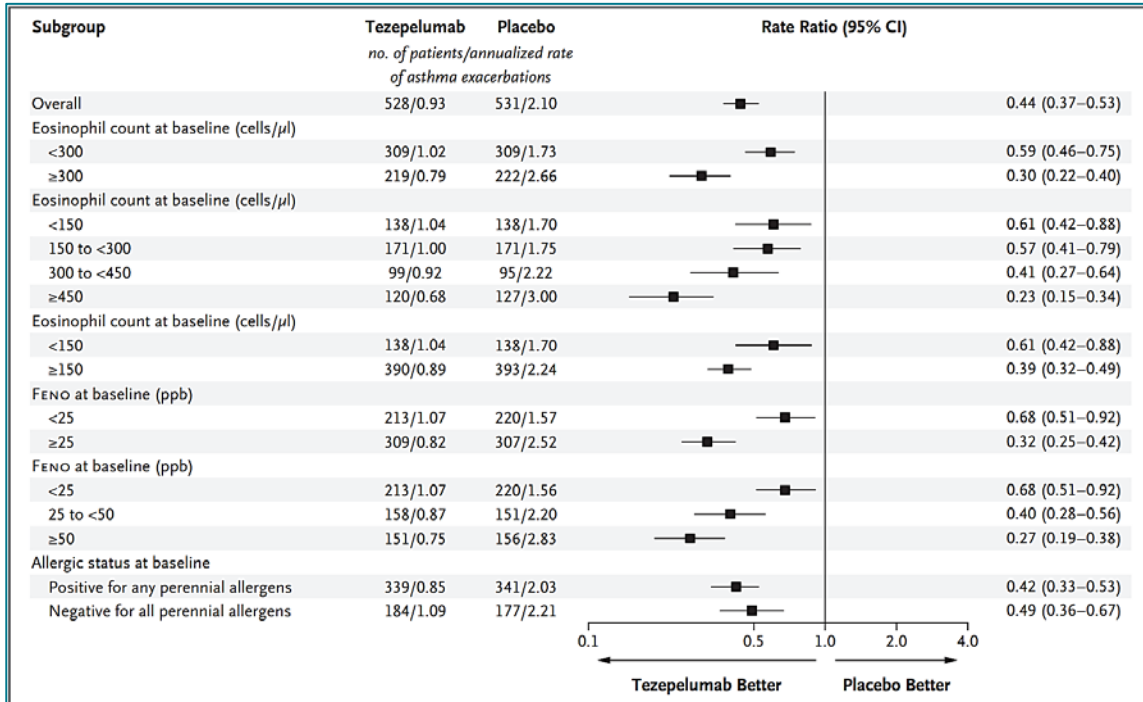
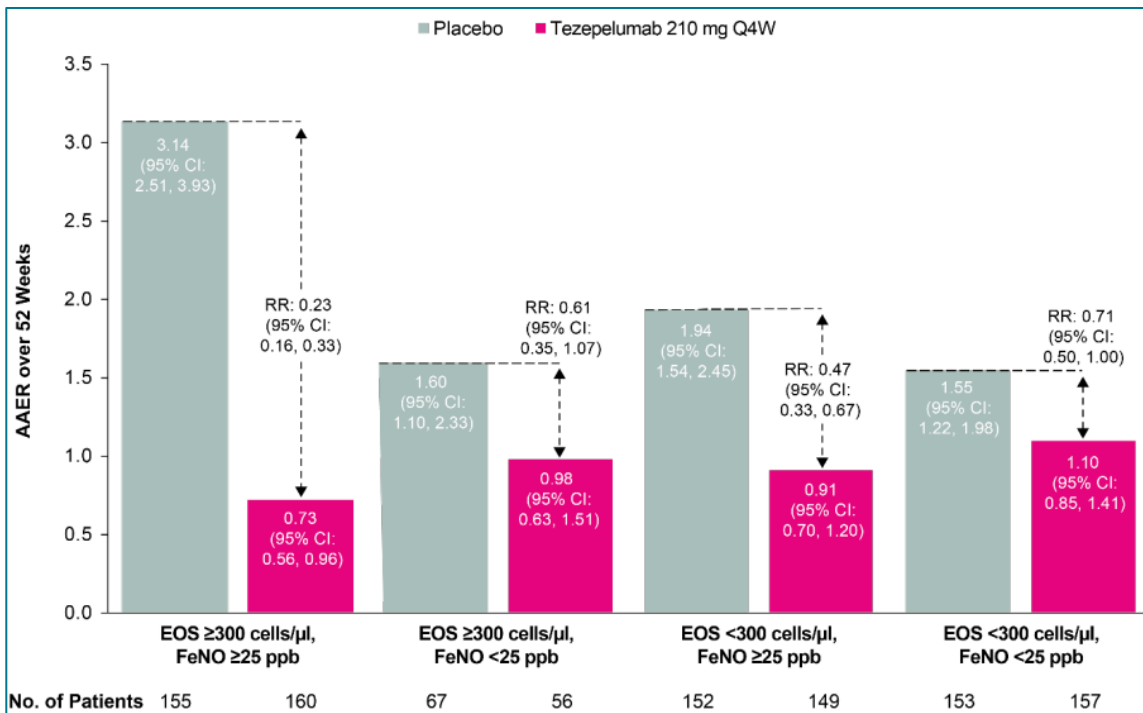


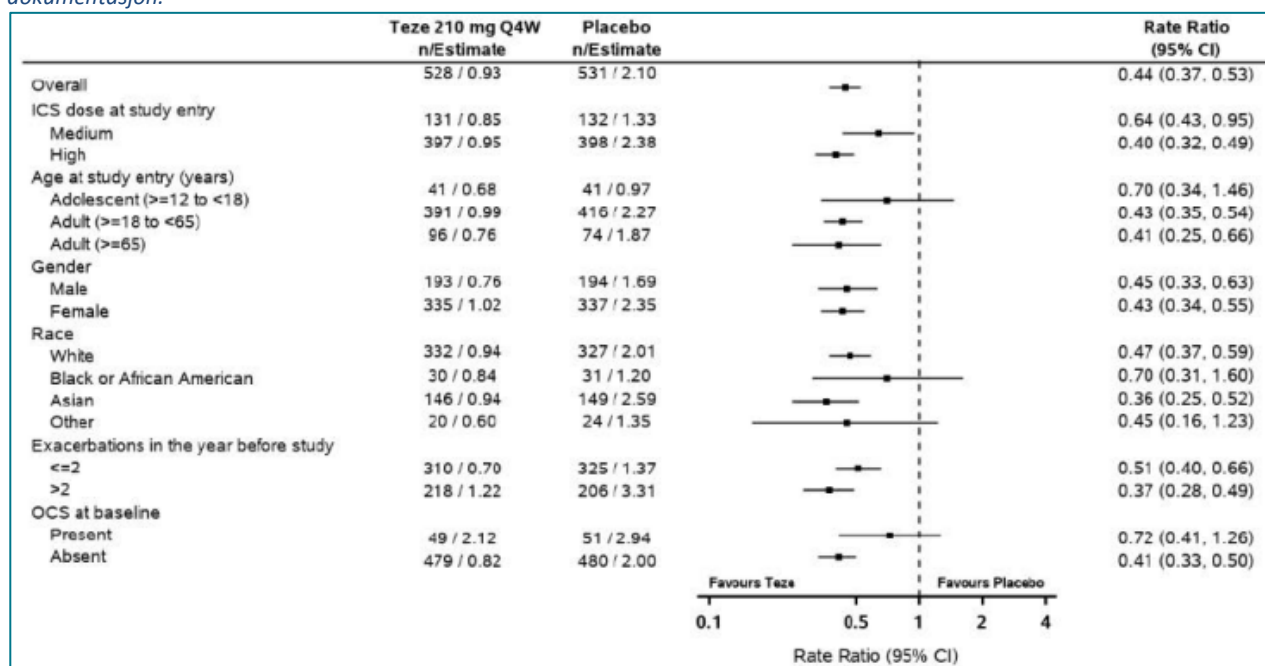
Figure 1. Annualized Rate of Asthma Exacerbations over a Period of 52 Weeks in the Overall Population and According to Baseline Biomarker Category or Allergic Status.

Allergic status was determined according to fluorescence enzyme immunoassay for specific IgE against various perennial allergens (for details, see the Supplementary Appendix). FeNO denotes fraction of exhaled nitric oxide, and ppb parts per billion.



Figur 5 AAER gruppert etter eosinofiltall og FeNO-nivå (figur S8 fra Menzies-Gow et al. 2021 [13])

Tabell 6. Forrest plot av subgruppeanalyser på ITT-populasjonen av primært endepunkt fra NAVIGATOR (AAER). Kilde: Fra innsendt dokumentasjon.



Tabell 6 viser også tendens til større effekt hos de som brukte høy dose IKS (> 500 µg flutikasonpropionat eller tilsvarende, 75 % av studiepopulasjonen) ved studiestart enn de som brukte medium dose (25 % av studiepopulasjonen). Godkjent indikasjon for tezepelumab inkluderer kun pasienter på høy dose IKS, på bakgrunn av disse resultatene og at inklusjon av pasienter i NAVIGATOR ikke var dekkende for hele doseområdet for medium dose IKS.

Effekt på AAER hos ungdom 12-18 år viste lignende resultater som hos voksne, men var ikke statistisk signifikant sammenlignet med placebo. Det var totalt 81 ungdommer som var inkludert i NAVIGATOR og kun 15 av disse brukte høydose IKS.

Sekundære endepunkter

Resultater for sekundære endepunkter relatert til livskvalitet er beskrevet under Kapittel 3.4.3

Helsenytte/helsetap. Lungefunksjon (pre-bronkodilator FEV₁) og nivå av biomarkører for T2-høy astma var andre sekundære endepunkter. Resultatene er oppsummert i Tabell 7 under.

Resultatene viste statistisk signifikant bedring i lungefunksjon (FEV₁ før bronkodilasjon) etter 52 uker sammenlignet med placebo (0,23 liter vs. 0,09 liter for placebo, dvs. 0,13 liter i forskjell). En endring på minst 0,2 liter anses normalt som klinisk betydningsfullt. Nivåer av inflammatoriske biomarkører for T2-høy astma, dvs. eosinofile, FeNO og IgE, ble redusert.

Tabell 7. Sekundære endepunkter fra NAVIGATOR. Modifisert versjon fra Menzies-Gow et al. 2021 [13]

Variable	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
Key secondary end points		
Prebronchodilator FEV ₁		
Mean at baseline — liters	1.8±0.7	1.9±0.7
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean — liters	0.23±0.02	0.09±0.02
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — liters	0.13 (0.08 to 0.18)	
Other secondary end points		
FENO level		
Mean at baseline — ppb	41.4±36.3	46.3±44.7
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean — ppb	-17.3±1.2	-3.5±1.2
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — ppb	-13.8 (-17.1 to -10.6)	
Blood eosinophil count		
Mean at baseline — cells/μl	327±293	353±488
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean — cells/μl	-170±9	-40±9
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — cells/μl	-130 (-156 to -104)	
Serum total IgE		
Mean at baseline — IU/ml	515.7±959.8	614.1±1159.5
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean — IU/ml	-164.4±34.4	43.6±34.5
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI) — IU/ml	-208.0 (-303.7 to -112.3)	

Innsendt modell

Effektdata kommer hovedsakelig fra NAVIGATOR, og modelleres gjennom overgangssannsynligheter. Modellering av effektdata beskrives i mer detalj i kapittel 4.

Legemiddelverkets vurdering

NAVIGATOR viste at tezepelumab reduserer antall astmaeksaserbasjoner og bedrer lungefunksjon ved både eosinofil og ikke-eosinofil astma, på et størrelsesnivå som er både statistisk og klinisk signifikant. Subgruppeanalyser viser imidlertid at det er store variasjoner i relativ effekt som følge av fenotype av alvorlig astma. Tezepelumab reduserte årlig anfallsfrekvens med 56 % (95 % KI: 47 %, 63 %; nominal $p < 0,001$) sammenlignet med placebo i totalpopulasjonen. Pasienter med ikke-eosinofil astma hadde imidlertid en noe dårligere effekt. Hos pasienter med eosinofilnivå lavere enn 300 celler/μl, var reduksjonen 41 % (95 % KI 25 % - 54 %, $n = 618$) sammenlignet med 70 % (95 % KI 60 %-78 %) for pasienter med eosinofilnivå ≥ 300 , $n = 441$). Subgruppeanalyser på ITT-populasjonen viste også større effekt med økende nivåer av FeNO, en annen markør for T2-høy astma, og klart størst effekt hos pasienter med både høy FeNO og eosinofile.

Effekttestimatet for MT-populasjonen som tezepelumab har indikasjon for kan være noe underestimert i forhold til norske pasienter, fordi studiepasientene i NAVIGATOR besto av færre pasienter med høye eosinofilnivåer enn det som forventes i norsk klinisk praksis.

Som beskrevet tidligere, mener Legemiddelverket det er spesielt relevant å belyse kostnadseffektiviteten for pasienter med ikke-eosinofil astma. En avgrensning til denne populasjonen innebærer at man kun ser på en mindre (38 %) og ikke-forhåndsdefinert andel av ITT-populasjonen, noe som medfører at den interne validiteten fra studien ikke er ivaretatt. Dette kan introdusere skjevhet av ukjent grad og betydning i datasettet, særlig ettersom pasientpopulasjonen i utgangspunktet er svært heterogen og relativ effekt i stor grad avhenger av fenotype. Resultater fra den helseøkonomiske analysen må dermed tolkes med varsomhet.

Effektestimatene som Legemiddelverket legger til grunn i sin analyse av ikke-eosinofil populasjon stammer både fra pasienter med T2-høy ikke-eosinofil astma (forhøyet FeNO og/eller FEIA-positiv) og T2-lav astma. Relativ effekt av tezepelumab sammenlignet med SoC varierer mellom disse subpopulasjonene, og særlig FeNO-nivå ser ut til å være av stor betydning for relativ effekt (bedre effekt ved forhøyet FeNO). Om lag halvparten av pasientene som inngår i Legemiddelverkets analyse av ikke-eosinofil populasjon har forhøyet FeNO, men det er uvisst hva denne andelen er i norsk klinisk praksis. Effektestimatet for ikke-eosinofile pasienter kan være overestimert dersom andelen pasienter med forhøyet FeNO er mindre i klinisk praksis, og motsatt.

Det er ikke mulig utfra foreliggende dokumentasjon å etablere relativ effekt for pasienter med T2-lav astma.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 8 Oppsummering av bivirkninger i ITT-populasjonen fra NAVIGATOR. (Kilde: fra innsendt dokumentasjon)

Adverse Event	Tezepelumab 210 mg Q4W (N=528)	Placebo (N=531)
Any adverse event		
No. of patients (%)	407 (77.1)	429 (80.8)
No. of events	1705	1822
Any adverse event resulting in death		
No. of patients (%)	0 (0.0)	2 (0.4)
No. of events	0	2
Any serious adverse event		
No. of patients (%)	52 (9.8)	73 (13.7)
No. of events	72	150
Any adverse event leading to discontinuation of treatment		
No. of patients (%)	11 (2.1)	19 (3.6)
No. of events	13	23
Most common adverse events*		
Nasopharyngitis	113 (21.4)	114 (21.5)
Upper respiratory tract infection	59 (11.2)	87 (16.4)
Headache	43 (8.1)	45 (8.5)
Asthma	27 (5.1)	59 (11.1)
Bronchitis	25 (4.7)	33 (6.2)
Bronchitis bacterial	24 (4.5)	17 (3.2)
Urinary tract infection	22 (4.2)	22 (4.1)
Hypertension	23 (4.4)	22 (4.1)
Back pain	21 (4.0)	15 (2.8)
Arthralgia	20 (3.8)	13 (2.4)
Influenza-like illness	19 (3.6)	22 (4.1)
Sinusitis	19 (3.6)	40 (7.5)
Pharyngitis	17 (3.2)	15 (2.8)
Gastroenteritis	17 (3.2)	16 (3.0)
Viral upper respiratory tract infection	17 (3.2)	14 (2.6)
Rhinitis allergic	16 (3.0)	17 (3.2)
Rhinitis	14 (2.7)	17 (3.2)

*Shown are adverse events that occurred in $\geq 3\%$ of patients who received tezepelumab.
Q4W, every 4 weeks.

AZ beskriver i innsendelsen at forekomst av alvorlige infeksjoner var av spesiell interesse på bakgrunn av at tezepelumab potensielt kan påvirke kjente og ukjente inflammatoriske prosesser, men at forekomsten var lav og lik mellom behandlingsarmene. I én klinisk studie (DESTINATION) ble det observert en numerisk ubalanse i alvorlige kardiovaskulære hendelser mellom tezepelumab- og placebogrupper. Det har ikke blitt påvist noen årsakssammenheng med tezepelumab-behandling, men det pågår en studie ved bruk etter markedsføringstillatelse som undersøker dette nærmere.

Innsendt helseøkonomisk modell

I NAVIGATOR ble det rapportert færre uønskede medisinske hendelser i placebo-armen enn i tezepelumab-armen. I den innsendte modellen er uønskede hendelser Tabell 8 er ikke inkludert.

Nyttetap og kostnader tilknyttet bivirkninger av langtidsbruk av kortikosteroider er inkludert i modellen for MT-populasjonen, men er ikke inkludert for pasienter med ikke-eosinofil astma (EOS < 300 celler/ μ l) uten OKS-behandling. Reduksjon av OKS-bruk er hentet fra SOURCE, hvor det ble observert en numerisk, ikke-signifikant, reduksjon av OKS-bruk sammenlignet med placebo. Reduksjon i OKS-bruk var betydelig også i placebo-armen.

Legemiddelverkets vurdering

AZ opplyser om at vedlikeholdsbehandling med OKS er sjeldent i Norge, og resultatet er kanskje ikke overførbart til norsk klinisk praksis. Inkludering av OKS-relaterte effekter på nytte og kostnader favoriserer tezepelumab til en viss grad, men inkludering av disse effektene har overordnet lite å si for kostnadseffektivitetsanalysen. Legemiddelverket har ikke endret antagelser for modelleringer av bivirkninger, men en tilsvarende tilnærming vil ikke nødvendigvis aksepteres i fremtidige metodevurderinger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Endringer fra baseline i ACQ (Asthma Control Questionnaire)-6, AQLQ(S)+12 ("Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire" for alderen 12 år og eldre), gjennomsnittlig ukentlig astmasymptomdagbok (ASD)-skår og EuroQol Questionnaire 5 (EQ-5D) var sekundære endepunkter i NAVIGATOR.

Tabell 9. Livskvalitetsendepunkter fra NAVIGATOR. [13]

Variable	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
ACQ-6 score*		
Mean at baseline	2.8±0.8	2.8±0.8
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean	-1.55±0.05	-1.22±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.33 (-0.46 to -0.20)	
AQLQ+12 overall score*		
Mean at baseline	3.9±1.0	3.9±1.0
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean	1.49±0.05	1.15±0.05
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	0.34 (0.20 to 0.47)	
ASD overall score*		
Mean at baseline	1.4±0.7	1.4±0.7
Change from baseline at wk 52		
Least-squares mean	-0.71±0.03	-0.59±0.03
Least-squares mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.12 (-0.19 to -0.04)	

* The minimum clinically important difference is 0.5 points.

ACQ-6

Astma Controll Questionnaire 6 (ACQ-6) er et spørreskjema designet for å måle astmakontroll og forandring i astmakontroll over tid. Spørreskjemaet har seks dimensjoner, hvorav fem dimensjoner omhandler opplevde symptomer og en omhandler bruk av anfallsmedisin, og gir en gjennomsnittsskår mellom 0 og 6. En lavere skår indikerer bedre astmakontroll, og en reduksjon i ACQ-6-skår fra baseline representerer en forbedring i astmakontroll. For mer informasjon om spørreskjemaet, se Juniper et al. 1999 [14]. Juniper et al. 2006 [15] forslår en grenseverdi på 1,5 for predikering av dårlig kontrollert astma ved ACQ-6 (87 % positiv prediktiv verdi), og en grenseverdi på 0,75 for predikering av godt kontrollert astma (81 % negativ prediktiv verdi). Ved ACQ-6 skår på 1,5 er negativ prediktiv verdi 62 %. Treffsikkerhet («accuracy») ved ACQ-6 for å predikere astmakontroll er imidlertid bedre ved en skår på 1 sammenlignet med 1,5 (77% vs. 69%), og er også verdien som fremheves av Juniper et al. 2006 som grenseverdi for astmakontroll.

Gjennomsnitt ACQ-6 skår ved baseline var 2,8 i begge armer. I NAVIGATOR opplevde 86,2 % av pasientene behandlet med tezepelumab + SoC en klinisk betydningsfull forbedring i ACQ-6-skåren. Tezepelumab viste statistisk signifikant bedre effekt enn placebo (-1,55 vs. -1,22). Effektforskjellen er imidlertid mindre enn det som normalt regnes som minimum for klinisk relevant forskjell (0,5). De presenterte resultatene er for hele studiepopulasjonen, ikke begrenset til pasienter på høydose IKS.

ASD

ASD (astmasymptomdagbok) brukes til å vurdere alvorlighetsgraden av astmasymptomer på dagtid og natt, nattlige oppvåkninger og aktivitetsbegrensninger hos pasienter med astma. Klinisk betydningsfulle endringer ble observert hos 58,0 % av pasientene behandlet med tezepelumab på tvers av fenotyper og uavhengig av biomarkører i NAVIGATOR, sammenlignet med 50,1 % med placebo.

EQ-5D

På forespørsel fra Legemiddelverket sendte AZ inn dokumentasjon som viser gjennomsnittlige EQ-5D verdier for pasienter i de forskjellige helsestadiene i modellen, samt antall målinger de har for de forskjellige stadiene. Nyttevektene er beregnet basert på innsamlinger gjort i NAVIGATOR og SOURCE. I begge studiene var det planlagt at spørreskjemaene skulle fylles ut hver andre uke fra randomisering og til studieslutt. Henholdsvis 84 % og 82 % av pasientene hadde fylt ut EQ-5D-5L ved uke 52 i NAVIGATOR og uke 48 i SOURCE. Det er samlet data fra henholdsvis 1 055 av 1 061 pasienter fra NAVIGATOR og 148 av 150 pasienter fra SOURCE. AZ mener nyttevekementene som ble målt i studiene er urealistisk lave med tanke på at eksaserbasjoner er svært alvorlige hendelser. Dette kan skyldes relativt få hendelser og måletidspunkt.

Tabell 10. Nyttvekter beregnet fra EQ-5D-data fra NAVIGATOR og SOURCE

ASTHMA		N	Mean	SE
CONTROLLED (ACQ-6 < 1.5)	Asthma			
	Exacerbation			
	OCS burst			
	A&E visit			
	Hospitalisation			
UNCONTROLLED (ACQ-6 ≥ 1.5)	Asthma			
	Exacerbation			
	OCS burst			
	A&E visit			
	Hospitalisation			

Innsendt helseøkonomisk modell

I AZ sin opprinnelige innsendelse var nyttevekter basert på regresjonsanalyser, hvor behandling med tezepelumab inngikk som en uavhengig variabel (behandlingsspesifikke nyttevekter). AZ gikk bort fra denne regresjonsanalysen i oppdaterte analyser (f.o.m. november 2022).

I senere analyser bruker AZ i sin innsendte modell gjennomsnittsverdier for pasientgruppene med kontrollert og ukontrollert astma hentet fra EQ-5D-data fra NAVIGATOR og SOURCE, mens nyttetap ved eksaserbasjoner hentes fra Lloyd et al. 2007 [16]. I AZ sin grunnanalyse ble nyttetapet lagt til grunn for hele sykluslengden, dvs. 4 uker.

Helserelatert nyttetap grunnet forverrelser er målt i NAVIGATOR og SOURCE. AZ har da differensiert mellom forverrelser blant pasienter som regnes som kontrollerte og pasienter som regnes som ukontrollerte.

Tabell 11. Nyttvekter tilgjengelig i innsendt helseøkonomisk modell

Helsetilstand	Nyttvekter NAVIGATOR+SOURCE	kilde	Nyttvekter AZ sin grunnanalyse	kilde
Controlled Asthma		1		1
Uncontrolled Asthma		1		1
Controlled Exacerbation (OCS Burst)		1		2
Controlled Exacerbation (A&E Visit)		1		2
Controlled Exacerbation (Hospitalisation)		1		2
Uncontrolled Exacerbation (OCS Burst)		1		2
Uncontrolled Exacerbation (A&E Visit)		1		2
Uncontrolled Exacerbation (Hospitalisation)		1		2

Kilder

- Nyttvekter basert på målinger fra NAVIGATOR+SOURCE avhengig av astmakontroll
- Nyttvekter hentet fra Lloyd et al. 2007 [16]

I NAVIGATOR- og SOURCE-studiene ble varigheten av eksaserbasjoner definert som følger:

- Starten av en eksaserbasjoner ble definert som startdatoen for systemiske kortikosteroider, startdatoen for en midlertidig økning i en stabil OKS-bakgrunnsdose, eller startdatoen for sykehusinnleggelse, avhengig av hva som inntreffer først.
- Sluttdatoen ble definert som siste dag med systemiske kortikosteroider eller siste dag for en midlertidig økning i en stabil OKS-bakgrunnsdose, eller datoen for utskrivning fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer sist.

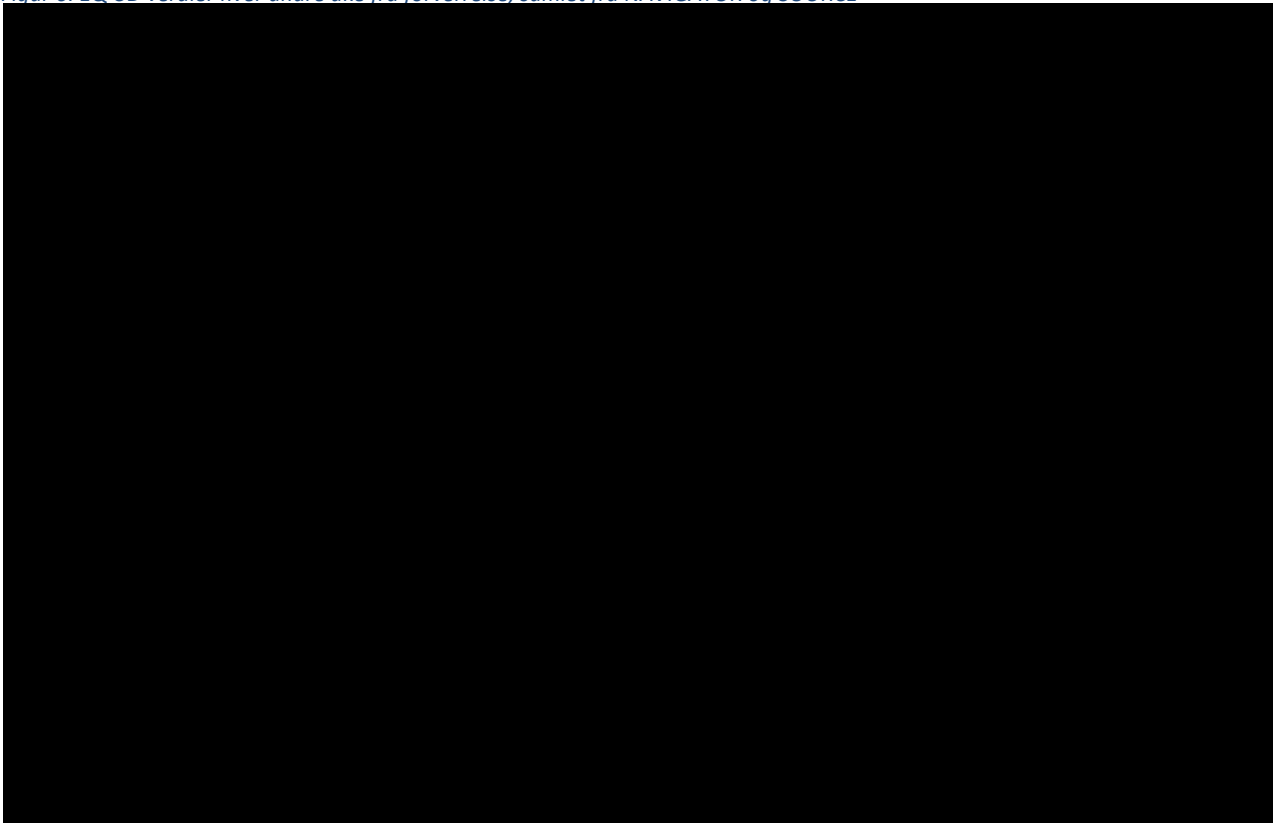
Tabell 12 under viser varighet av en eksaserbasjon etter definisjonene over.

Tabell 12. Varighet av eksaserbasjon

Asthma state	Exacerbation	Treatment	Mean duration (weeks)	SE
Uncontrolled asthma (ACQ 6 score >1.5)	OCS burst	Teze.		
		SoC		
	A&E visit	Teze.		
		SoC		
	Hospitalization	Teze.		
		SoC		
Controlled asthma (ACQ 6 score ≤1.5)	OCS burst	Teze.		
		SoC		
	A&E visit	Teze.		
		SoC		
	Hospitalization	Teze.		
		SoC		

Figur 6 under viser varighet av nyttetapet målt i NAVIGATOR og SOURCE samlet uavhengig av type eksaserbasjon, astmakontroll og behandling.

Figur 6. EQ-5D verdier hver andre uke fra forverrelse, samlet fra NAVIGATOR og SOURCE



Legemiddelverkets vurdering

Estimater fra Lloyd et al. 2007 [16] for nyttetap er benyttet i tidligere metodevurderinger innen astma og alvorlig eosinofil astma [17, 18], men kan ikke anbefales som en generell kilde dersom bedre kilder er tilgjengelige. I Lloyd et al. 2007 er det kun 5 hendelser som informerer nyttetapet ved forverrelser som krever hospitalisering, og 22 hendelser som informerer mindre alvorlige forverrelser. Det var over 1 300 registrerte forverrelser i NAVIGATOR og SOURCE som kan informere nyttevekter.

Legemiddelverket mener nyttevekter og nyttetap målt i NAVIGATOR og SOURCE er mest relevant å legge til grunn, og benytter disse i sin hovedanalyse. Legemiddelverket er noe kritiske til at AZ har beregnet forskjellige nyttevekter for tilsvarende helsetilstander avhengig av en grov kategorisering av astmakontroll. Legemiddelverket har godtatt inndelingen, da høy symptombyrde korrelerer med lavere lungefunksjon og lavere lungefunksjon gir mer alvorlige eksaserbasjoner. Ut fra Tabell 11, kan man se at pasienter med en forverring som er «kontrollerte», dvs. ACQ-6 $\leq 1,5$, har større nyttetap ved en forverrelse enn de ukontrollerte pasientene, noe som kan skyldes tilfeldigheter da det er få hendelser som informerer nyttetapet for pasienter med kontrollert astma. Pasienter i helsetilstand kontrollert astma med forverrelse vil fremdeles ha en høyere nytteverdi enn pasienter med ukontrollert astma med tilsvarende forverrelse.

Legemiddelverket har gjort endringer i inputdata og formler i den helseøkonomiske modellen fra AZ sin originale innsendelse, som har betydning for kostnadseffektiviteten. I den originale innsendelsen var det lagt til grunn at nyttetapet forbundet med de forskjellige forverrelsestilstandene varte i 4 uker. Figur 6 viser at nytten har returnert til baseline innen en to-ukers periode etter en forverrelse. Legemiddelverket vurderer at man ut fra tilgjengelige data ikke kan bedømme om pasienter hadde et nyttetap før forverrelsene startet etter definisjonene i de kliniske studiene, grunnet hyppigheten av målinger (annenhver uke). Når man bruker nyttevekter for en helsetilstand observert i studien, mener Legemiddelverket det er rimelig å legge til grunn den observerte lengden pasienten er i den gitte helsetilstanden (se Tabell 12). Observert varigheten i helsetilstanden varierer mellom ■■■ uker til ■■■ uker avhengig av forverrelsens alvorlighet. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har forhørt seg med, anslår at nyttetapet varer om lag 1-3 uker for forverrelser som krever ≥ 3 dager OKS-behandling, og om lag dobbelt så lang tid for forverrelser som krever sykehusinnleggelse (2-6 uker). Det vil være store individuelle forskjeller. Varighet av eksaserbasjoner målt i NAVIGATOR og SOURCE samsvarer godt med det som tidligere er lagt til grunn ved vurdering av biologiske legemidler til behandling av eosinofil astma (ref både Nucala og Cinqaro).

Nyttevektverdiene var i innsendelsen ikke aldersjustert i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, dvs. justeringen var kun utført for stadiene «Controlled Asthma» og «Uncontrolled Asthma», ikke for forverrelsesstadiene. Forverrelsesstadiene består av lengden pasienter er i en forverrelsestilstand, samt den resterende tiden av en 4-ukers periode hvor pasienten ikke er i en forverrelsestilstand. Dette kunne gjøre at nytten var høyere i for eksempel helsestadium «Controlled OCS burst» enn i «Controlled astma» når pasientene ble eldre, og at hyppige eksaserbasjoner økte pasientenes nytte. Legemiddelverket har korrigert for dette.

Ved bruk av nyttevekter hentet fra NAVIGATOR og SOURCE blir nyttetapet ved forverrelser betydelig lavere enn det som har blitt lagt til grunn ved tidligere metodevurderinger. Legemiddelverket har gjort en scenarioanalyse hvor tidligere antagelser er lagt til grunn, for å vurdere hvordan dette påvirker analysen. Implementering av helsetilstander og nyttetap ved forverrelser med Lloyd et al. 2007 som kilde er ikke identiske i tidligere analyser, så Legemiddelverkets scenarioanalyse er ikke en fullstendig sammenligning med det som tidligere ble lagt til grunn, men ligger tett opp til det som er lagt til grunn for Nucala.

4. Økonomisk analyse

I den økonomiske analysen sammenlignes tezepelumab + standardbehandling (SoC) med SoC. Legemiddelverket har vurdert den innsendte kostnad-nytte-analysen for pasienter som er omfattet av markedsføringstillatelsen, samt pasienter som per i dag faller utenfor tilbudet for alvorlig ukontrollert T2-høy astma.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Modellbeskrivelse

AZ har levert en kohort-basert Markov-modell med fem primære helsestadier; kontrollert astma, ukontrollert astma, eksaserbasjon (forverrelse) med kontrollert astma, eksaserbasjon (forverrelse) med ukontrollert astma, og død. Modellen skiller også mellom pasienter på og av orale kortikosteroider (OKS), for å reflektere at pasienter evt. avslutter kontinuerlig OKS-behandling som har svært negative bivirkninger (se Figur 7. Skjematisk fremstilling av innsendt modell). Pasienter med ukontrollert astma (definert ACQ-6 skår > 1,5) opplever større sykdomsbyrde enn pasienter med kontrollert astma i form av hyppigere og mer alvorlige forverrelser, og lavere livskvalitet. Definisjonen av ukontrollert astma som ACQ-6 > 1,5 er i henhold til definisjonen i NAVIGATOR og har blitt benyttet ved tidligere metodevurderinger [18]. Modellen har en sykluslengde på 4 uker.

Pasienter som går inn i modellen starter i helsestadiet «ukontrollert astma», som er i henhold til indikasjonen. Pasientene flytter seg deretter mellom helsestadiene som skissert i øverste del av Figur 7. Pasienter kan avslutte behandling med tezepelumab, noe som gjør at de flyttes over i SoC-armen, dvs. at det ikke er noen vedvarende effekt av behandling med tezepelumab etter endt behandling. Det ligger imidlertid en antagelse om at behandlingseffekten vedvarer så lenge pasienten står på behandling.

Helsestadiene innen forverrelse defineres som følgende (nederste del av Figur 7):

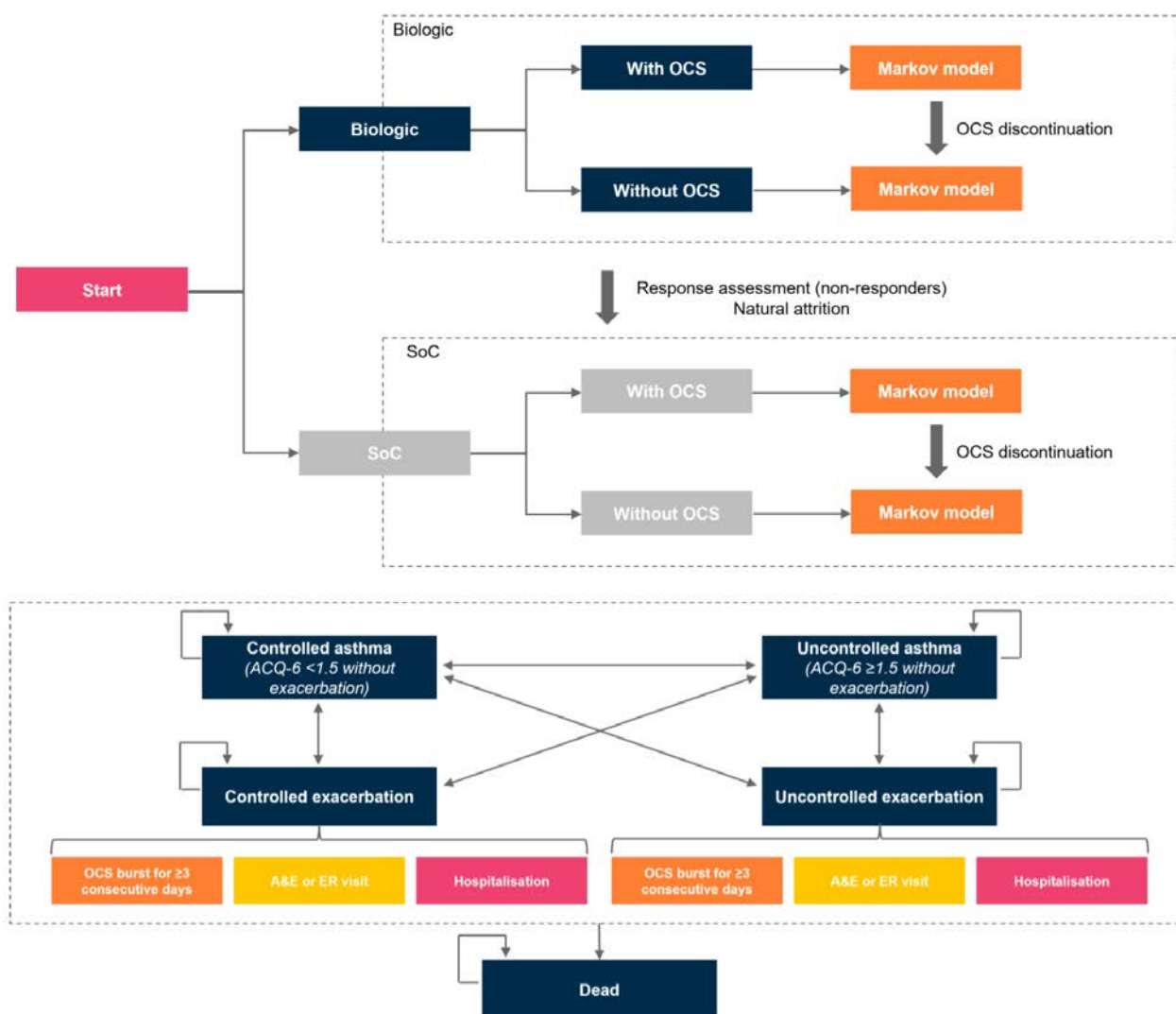
- Kontrollert eksaserbasjon: En alvorlig eksaserbasjon hos astma-pasienter med ACQ-6 skår $\leq 1,5$
- Ukontrollert eksaserbasjon: En alvorlig eksaserbasjon hos astma-pasienter med ACQ-6 skår > 1,5

Nyttetap og kostnader tilknyttet en forverrelse avhenger av forverrelsens alvorlighetsgrad og kategoriseres som følgende:

- Forverrelse som krever OKS-kur i minst 3 sammenhengende dager («OCS Burst»)
- Forverrelse som krever besøk på legevakt eller akuttmottak («A&E or ER visit»)
- Forverrelse som krever sykehusinnleggelse («hospitalisation»)

Andelene som opplever de forskjellige forverrelsene, er i modellen hentet fra andeler observert i NAVIGATOR for de ulike subpopulasjonene av pasienter som inngår i modellen.

Figur 7. Skjematisk fremstilling av innsendt modell



Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynligheter mellom helsestadier endrer seg etter en behandlingsevaluering satt ved uke 26. Dette er i henhold til anbudskriterier for alvorlig eosinofil astma og *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne*. På dette tidspunktet vil en andel pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på behandling med tezepelumab avslutte behandlingen. I Legemiddelverkets hovedanalyse ligger andelen på om lag 8 %, men andelen vil variere (± 50 %) avhengig av subgruppe.

Det er i AZ sitt hovedscenario lagt ved en «forverrelses-multiplikator» etter uke 52 for begge behandlingsarmer, noe som øker antallet forverrelser pasientene opplever i året. Multiplikatoren er basert på forskjellen i AAER i NAVIGATORs ITT-populasjon før og etter studien, og er satt til 1,52 for alle subgrupper. Rasjonale bak denne multiplikatoren er at pasienter utenfor en klinisk studie vil ha en høyere eksaserbasjonsrate, og at frekvensen målt i MT-studiene ikke er representative for klinisk praksis. Dette understøttes av at pasienter i NAVIGATOR, både i intervensjons- og placebo-armen, hadde en høyere eksaserbasjonsrate før studien enn under studien. Tilsvarende antagelser ble lagt til grunn under metodevurderingen av Cinqaro [18].

Overgangssannsynligheter beregnes separat for pasienter i kontrollert astma, ukontrollert astma, kontrollert eksaserbasjon, ukontrollert eksaserbasjon, med og uten OKS, med og uten tezepelumab, og før og etter behandlingsevaluering. Disse inndelingene kan være hensiktsmessige når man modellerer med hele ITT-populasjonen, men skaper utfordringer når man gjør analyser på svært begrensede deler av den totale populasjonen med det samme modellrammeverk. Datagrunnlaget som informerer overgangssannsynlighetene er ikke presentert av AZ, men ut fra overgangssannsynlighetene og tilhørende standardfeil kan man regne seg tilbake til antall hendelser. I analysen av ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner fremkommer det at enkelte overgangssannsynligheter informeres av svært få hendelser. Dette gjelder spesielt for pasienter på kontinuerlig OKS-behandling, da de utgjør en begrenset del av populasjonen. Ved ytterligere innsnevring av populasjoner finnes det tidvis ingen aktuelle pasienter eller hendelser som kan informere overgangssannsynligheter mellom stadiene. Tilfeldighet kan føre til svært ustabile resultater når man beregner sannsynligheter på så tynt datagrunnlag.

Astmarelatert mortalitet

Pasienter kan i modellen dø som følge av en eksaserbasjon, noe som i modellen gir tezepelumab en overlevelsesevinst over SoC siden tezepelumab reduserer frekvensen av eksaserbasjoner. Astmarelatert mortalitet har i denne, og i tidligere metodevurderinger innen astmabehandling, stor betydning for kostnad-nytte-ratioen. Dette til tross for at det ikke foreligger et robust datagrunnlag for å påstå at behandlingen fører til bedre overlevelse.

I den opprinnelige innsendelsen til AZ var det tilknyttet en sannsynlighet for død ved astmaforverrelse, hvor sannsynlighetene for død økte både med forverrelsens alvorlighetsgrad og pasientens alder. Estimaten var imidlertid hentet fra studier fra en tidsperiode da dødeligheten av astma var betydelig høyere enn i dag og estimatene var ikke granulære nok til å troverdig estimere dødeligheten blant pasientene. I den opprinnelige innsendelsen var sannsynligheten for død av astma uendret gjennom mesteparten av pasientenes levetid (etter 65 år og eldre). Den vanligste dødsårsaken var ved forverrelse som krevde OKS-behandling i mer enn 3 sammenhengende dager («OCS burst») i relativt ung alder grunnet den høye frekvensen av denne hendelsen. Dette oppfatter ikke Legemiddelverket som sannsynlig, da det i Norge registreres svært få dødsfall grunnet astma før fylte 60 år. I overkant av 70 % av alle dødsfall grunnet astma forekommer hos pasienter 80 år eller eldre, og litt i underkant av 40 % av dødsfall grunnet astma forekommer hos pasienter 90 år eller eldre [19]. Det ble heller ikke observert noen dødsfall grunnet astma i NAVIGATOR som kan brukes til å informere sannsynlighet for død. Samlet sett tyder dette på at dødeligheten av en forverrelse er lav.

AZ sendte en oppdatert modell hvor død grunnet astma kun forekom blant pasienter som ble innlagt på sykehus grunnet en forverrelse. Dette er i tråd med modelleringen av mortalitet i metodevurderingen av Cinqero [18]. Parameterestimer ble beregnet ved å dele antall dødsfall grunnet astma på antall sykehusinnleggelse grunnet astma for forskjellige alderskategorier. Kildene er Dødsårsaksregisteret og SSBs statistikk over aktivitet på somatiske sykehus. Denne måten å beregne sannsynligheter har visse utfordringer, da flesteparten av dødsfallene grunnet astma ikke skjer på sykehus, men på andre helseinstitusjoner og i hjemmet. Det vil si at modellen trolig overestimerer dødeligheten for astma ved sykehusinnleggelse og underestimerer dødelighet ved andre eksaserbasjoner. Det er også usikkert om tezepelumab har vedvarende effekt over en så lang tidsperiode og om tezepelumab fører til lavere dødelighet ved alvorlige eksaserbasjoner.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har enten selv endret eller bedt AZ om å endre følgende i forhold til opprinnelig innsendelse:

- Alle pasienter som faller utenfor dagens anbud for alvorlig ukontrollert T2-høy astma inkluderes (uavhengig om de stod på kontinuerlig OKS behandling ved baseline) for pasienter med ikke-eosinofil astma. Dette ble ikke levert for pasienter med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner, og Legemiddelverket har ikke mulighet til å endre dette selv.
- Mortalitet ved forverrelser er endret betydelig. Estimer er hentet fra Dødsårsaksregisteret og SSBs statistikk for innleggelses. Overlevelsesgevinst oppleves hovedsakelig av pasienter over 80 år. Legemiddelverket har i dette tilfellet akseptert en overlevelsesgevinst, til tross for at ingen kliniske studier har vist en slik gevinst av tezepelumab-behandling. Overlevelsesgevinsten er imidlertid liten, da pasienter hovedsakelig dør av andre årsaker (bakgrunns mortalitet) og effektene er diskontert over rundt 30-40 år. Pasienter må i modellen stå på aktiv behandling med tezepelumab for å oppleve gevinsten, noe kun et fåtall pasienter gjør etter 30-40 år.
- Nyttevekter er hentet direkte fra studiene (NAVIGATOR + SOURCE). Nyttevektene er avhengige av astmakontroll. Legemiddelverket er kritiske til at nyttevekter ved alvorlige forverrelser avhenger av tidligere astmakontroll, men har ikke etterspurt nye vekter/analyser da det i denne saken har begrenset betydning i beslutningssammenheng.
- Forverrelsesvarighet basert på NAVIGATOR er lagt til grunn avhengig av alvorlighetsgrad og astmakontroll.
- Legemiddelverket har lagt til grunn en «forverrelses-multiplikator» på 1,52 for hele modellens tidshorison, dvs. fra uke 0, og ikke fra uke 52 som i AZ hovedscenario. Dette gjør at antall alvorlige forverrelser i modellens placebo-arm det første året blir 2,3 per person-år for den ikke-eosinofile populasjonen, noe de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konferert med mener er et fornuftig estimat for denne pasientgruppen. Fremgangsmåten er usikker og kan ikke uten videre legges til grunn i fremtidige metodevurderinger.

Videre er Legemiddelverket kritiske til følgende punkter, men har ikke gått videre med utbedring av disse:

- Modellering av helsestadier basert på kontrollert og ukontrollert astma ved ACQ-6 grenseverdi 1,5 er ikke godt faglig begrunnet, og kan ha stor betydning for resultatene av en helseøkonomisk analyse. Parametere for nyttevekter, kostnader, overgangssannsynligheter, og eksaserbasjonsrater i modellen er alle avhengige av astma-kontroll definert ved ACQ-6 grenseverdi 1,5. Da pasientantallet i studiene er relativt lavt, vil inndeling med andre grenseverdier kunne ha stor betydning. Nøyaktigheten av ACQ-6 for å predikere astmakontroll er diskutert tidligere i kapittel 3.4.1.
- Modellen bruker data fra både NAVIGATOR og SOURCE for å estimere eksaserbasjonsrater, noe som gjør det vanskelig for Legemiddelverket å validere om modellen reflekterer de observerte ratene i studiene. I Legemiddelverkets analyser ser vi på pasientgrupper hvor det ikke finnes publiserte studieresultater.

Modellen bør være så enkel, oversiktlig og transparent som mulig, og samtidig fange opp alle relevante faktorer som vil kunne påvirke en beslutning. Legemiddelverket er i dette tilfellet usikker på om den innsendte kohort-baserte Markov-modellen er tilstrekkelig sensitiv til å fange opp de relevante effektene og heterogeniteten i effektene. Den relevante populasjonen er svært heterogen, hvor flere potensielle effektmodifiserende faktorer spiller inn, og hvor kohort-baserte Markov-modeller kun gir resultater på gruppenivå.

4.1.1 Kostnader (input data)

Enhetskostnadene i den innsendte dokumentasjonen baserer seg i stor grad på hva som er akseptert av Legemiddelverket i tidligere vurderinger [17], KPI-justert til 2022-verdier. I den helseøkonomiske analysen er det inkludert kostnader forbundet med legemidler, oppfølging, forverrelser, uønskede medisinske hendelser, mm.

Enhetsprisen for tezepelumab er 13 687,12 per sprøyte (AUP uten mva.).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener antagelser om kostnader virker rimelige, men har ikke utført en grundig validering av alle kostnader da disse er vurdert tidligere.

4.2 Resultater

For alle presenterte analyser brukes apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (mva.). Kun resultater fra AZ sin grunnanalyse, samt analyser av subgruppene som Legemiddelverket mener er relevante, presenteres.

4.2.1 Firmaets analyse

AZ leverte oppdaterte analyser i januar 2023 etter oppfordring fra Legemiddelverket. Den primære endringen var modellering av mortalitet, se kapittel 4.1.

Tabell 13. MT-populasjon: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, på høydose IKS-behandling, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 282 734	1 309 471	973 262
Totale QALY	12,000	11,592	0,408
Totale leveår	16,612	16,360	0,251
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 360 325		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	3 830 692		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyser

Tabell 14. MT-populasjon: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, på høydose IKS-behandling, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 996 194	937 642	1 058 551
Totale QALY	12,826	12,441	0,385
Totale leveår	16,605	16,362	0,243
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 751 475		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 363 068		

Tabell 15. Ikke-eosinofil populasjon: Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig OKS-behandling med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 955 304	910 351	1 044 953
Totale QALY	12,230	11,899	0,331
Totale leveår	16,097	15,852	0,245
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 160 777 ⁵		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 259 323		

Legemiddelverket legger andre antagelser til grunn enn det som ligger til grunn i AZ sin analyse fra januar 2023. Forskjellen i resultatene mellom Legemiddelverkets analyse og AZ sin analyse kan hovedsakelig tilskrives antatt varighet av nyttetap og kostnader tilknyttet alvorlige forverrelser. Det er også blitt gjort en del tekniske endringer og korrigeringer i AZ sin modell som har betydning for analysens resultater.

⁵ Sensitiv for små endringer. Ved å sette alder fra 52 til 50 (tilsvarende MT-populasjon) økes IKER til 3 577 453.

Tabell 16. Stegvis endringer av IKER fra AZ sin grunnanalyse til Legemiddelverkets hovedanalyser

Forutsetning	AstraZenecas grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	MT-populasjon Stegvis endring av IKER fra 2 360 325 (\pm endring)	Ikke-eosinofil populasjon Stegvis endring av IKER fra 2 392 500 (\pm endring)-
Diverse tekniske endringer av den innsendte modellen	-	Aldersjustering av nyttevekter, sannsynligheter endret ved uke 26, mm.	1 966 523 (- 393 802)	- *
Eksaserbasjonsvarighet	Varighet satt til 4 uker for kostnader og nyttetap	Varighet fra NAVIGATOR lagt til grunn for kostnader og nyttetap	2 558 495 (+ 591 972)	2 967 692 (+ 575 192)
Nyttevekter/nyttetap	Nyttetap fra Lloyd et al, 2007	Nyttetap fra NAVIGATOR og SOURCE	2 772 045 (+ 213 550)	3 186 852 (+219 160)
Eksaserbasjonsmultiplikator	Lagt til grunn etter uke 52	Lagt til grunn fra uke 0	2 751 475 (- 20 570)	3 160 777 (-26 075)

* ikke relevant etter modelloppdatering av AZ august 2023

4.2.3 Scenarioanalyser

Av hensyn til likebehandling har Legemiddelverket undersøkt effekten av å legge til grunn en lavere nytteverdi under forverrelsene, slik det er gjort i tidligere metodevurderinger av biologiske legemidler til behandling av eosinofil T2-høy astma. Legemiddelverket har brukt samme nyttetap og varighet av forverrelsesstadier som ved Nucala i 2018 [17]. Resultatene av disse analysene presenteres i Tabell 17 under. Som det framkommer av analysene, blir IKER betydelig høyere av å bruke nyttetap fra NAVIGATOR og SOURCE. Legemiddelverket har ikke mulighet til å gjøre en fullstendig sammenstilling av innsendt modell for tezepelumab, mot det som tidligere ble lagt til grunn ved metodevurderingene av Cinqero i 2017 [18] og Nucala i 2018 [17], grunnet forskjeller i modelloppbygning.

I likhet med hovedanalysene er det scenarioanalysen for ikke-eosinofil populasjon som er mest relevant i beslutningssammenheng, mens MT-populasjonen med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline representerer den mest robuste analysen. Det presenteres en analyse også for MT-populasjon med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline, da en tilsvarende analyse lå til grunn under innføring av Cinqero i 2017 for alvorlig eosinofil astma.

Tabell 17. Scenarioanalyser

Modellert populasjon med tidligere aksepterte forutsetninger for nyttetap	IKER
1. MT-populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, høydose IKS-behandling	2 283 378 NOK/QALY
2. MT-populasjon med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, høydose IKS-behandling	1 664 775 NOK/QALY
3. Ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline: Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig OKS-behandling	2 665 237 NOK/QALY

Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l har typisk en lavere eksaserbasjonsrate enn pasienter med EOS \geq 300 celler/ μ l og har samtidig mindre effekt av behandling med tezepelumab, noe som gjør at IKER blir høyere for denne gruppen til tross for samme eksaserbasjonsrate ved baseline.

4.2.4 Legemiddelverkets drøfting av kostnadseffektivitet og usikkerhet

I modellen gir tezepelumab en betydelig reduksjon i antall årlige eksaserbasjoner sammenlignet med placebo. Den inkrementelle kostnaden per QALY blir imidlertid svært høy for en kohort med en gjennomsnittsalder på rundt 50 år, da eksaserbasjoner i modellen gir et tidsbegrenset nyttetao og en eventuell overlevelsesgevinst først og fremst vil være relevant for eldre og skjøre pasienter. Kostnadseffektiviteten er trolig bedre for pasienter hvor det er en betydelig risiko for at en alvorlig eksaserbasjon kan føre til død.

En annen utfordring ved beregning av kostnadseffektiviteten av tezepelumab er at modellen inkluderer en svært betydelig placeboeffekt, noe som bedrer pasientenes sykdomsforløp uten å medføre behandlingskostnader. Overførbarhet til norsk klinisk praksis er begrenset, da pasienter på standardbehandling i begrenset grad vil oppnå vedvarende forbedret sykdomskontroll, mens modellen indikerer at over halvparten av alle pasientene på standardbehandling vil få betydelig bedret sykdomskontroll og færre alvorlige eksaserbasjoner. Placeboeffekten kan også føre til en underestimering av sykdommens alvorlighet. «Eksaserbasjonsmultiplikatoren» er et forsøk på å korrigere for denne effekten, men justerer bare antall eksaserbasjoner, ikke astmakontroll.

De ulike undergruppene av ikke-eosinofil astma i NAVIGATOR (T2-lav astma, allergisk/ikke-allergisk astma, etc.), som kunne vært interessant å undersøke kostnadseffektiviteten av tezepelumab i, er for små og trolig for ubalanserte til å kunne gjøre separate analyser av. Legemiddelverket har imidlertid gjort følgende betraktninger av kostnadseffektiviteten av tezepelumab for følgende pasientgrupper:

- Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten blant pasienter med allergisk astma trolig er sammenlignbar med MT-populasjonen, grunnet sammenlignbar behandlingseffekt og eksaserbasjonsfrekvens. Denne pasientpopulasjonen kan i dag behandles med Xolair (omalizumab) dekket gjennom individuell stønad fra HELFO.
- Kostnadseffektiviteten blant pasienter med forhøyet FeNO (\geq 25 ppb) alene, er trolig sammenlignbar eller noe bedre relativt til pasienter med eosinofil-astma og den samlede MT-populasjonen. Denne pasientpopulasjonen dekkes av markedsføringstillatelsen til Dupixent (dupilumab) som er inkludert i anbud for alvorlig ukontrollert T2-høy astma, men forhøyet FeNO er ikke et selvstendig kriterium i anbudet.
- Kostnadseffektiviteten av tezepelumab er trolig dårligst blant pasienter med T2-lav astma, grunnet lavere eksaserbasjonsfrekvens og mindre behandlingseffekt relativt til pasienter med en eller flere markører for T2-høy astma. Pasienter med T2-lav alvorlig astma har ikke tilgjengelig behandling utover standardbehandling mot astma, så det individuelle behovet for nye behandlingsoalternativer kan være større selv om pasienter på gruppenivå har lavere sykdomsbyrde. Det er trolig svært få pasienter i NAVIGATOR som kan klassifiseres med «sann» T2-lav alvorlig astma, og vi kan ikke si noe om effekten hos disse isolert.

5. Budsjettkonsekvenser

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

For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at det i det femte budsjettåret vil behandles 556 pasienter med ikke-eosinofil astma med Tezspire (tezepelumab), dersom den blir besluttet innført for denne pasientgruppen. Dette vil medføre en årlig budsjettkonsekvens på 124 millioner kroner. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Analysen tar ikke hensyn til en eventuell fortregning av Xolair (omalizumab) til behandling av predominant allergisk- astma.

Legemiddelverkets analyse fraviker AZ sin analyse, da de har gjort sin budsjettkonsekvensanalyse på en ikke-eosinofil populasjon med minst 3 årlige forverrelser. Dette fører til en betydelig lavere beregnet budsjettkonsekvens.

Legemiddelverket har ikke gjennomført budsjettberegninger for populasjonen som omfattes av anbud for alvorlig ukontrollert T2-høy astma.

Dersom Tezspire inkluderes i det overnevnte anbudet, til samme prisnivå som de andre anbudslegemidlene, vil innføring av tezepelumab til behandling av eosinofil astma ikke føre til økte kostnader for denne populasjonen. De totale budsjettkonsekvensene av å innføre Tezspire til hele populasjonen omfattet av indikasjonen vil tilsvare budsjettkonsekvensen for innføring til ikke-eosinofil populasjon, oppgitt innledningsvis i dette kapitlet.

Statens legemiddelverk, 05-09-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Håvard Haugnes
Ane Funderud
Ingrid Albert

Referanser

1. T10.2.1.2 Alvorlig astma. 2022; Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T10.2.1.2/Akutt_alvorlig_astmaanfall#p-1625.
2. Lehmann, S., et al., *Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne*. 2019, Norsk Forening for Lungemedisin.
3. BB, G. and N. W. *Astma og allergi. I: Folkehelse rapporten - Helsetilstanden i Norge*. 2022; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/astma-allergi/>.
4. Hekking, P.-P.W., et al., *The prevalence of severe refractory asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015. **135**(4): p. 896-902.
5. Larsson, K., et al., *Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR)*. *Respiratory Research*, 2018. **19**(1): p. 12.
6. Hansen, S., et al., *Prevalence and management of severe asthma in the Nordic countries: findings from the NORDSTAR cohort*. *ERJ Open Res*, 2023. **9**(2).
7. *Preparatomtale Tezspire*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_no.pdf.
8. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2023, Global Initiative for Asthma.
9. *Alvorlig ukontrollert T2-høy astma*. 2022; Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/alvorlig-astma/astma.pdf>.
10. *ID2018_101 Dupilumab (Dupixent) til pasienter med moderat til alvorlig astma*. 2019: legemiddelverket.no.
11. *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma*. 2015, European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/>.
12. Menzies-Gow, A., et al., *Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study*. *Lancet Respir Med*, 2023. **11**(5): p. 425-438.
13. Menzies-Gow, A., et al., *Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma*. 2021. **384**(19): p. 1800-1809.
14. Juniper, E.F., et al., *Development and validation of a questionnaire to measure asthma control*. 1999. **14**(4): p. 902-907.
15. Juniper, E.F., et al., *Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire*. *Respiratory Medicine*, 2006. **100**(4): p. 616-621.
16. Lloyd, A., D. Price, and R. Brown, *The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK*. *Prim Care Respir J*, 2007. **16**(1): p. 22-7.
17. *ID2016_089 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne*. 2018: legemiddelverket.no.
18. *ID2016-055 Cinqaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne*. 2017: legemiddelverket.no.
19. *Dødsårsaksregisteret - statistikkbank*. Available from: <https://statistikkbank.fhi.no/dar/>.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALY) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata (NAVIGATOR). Gjennomsnittlig alder for MT-populasjonen var 50 år i studien, mens den var 52 år for ikke-eosinofil populasjon. Legemiddelverket har ingen grunn til å anta ulik gjennomsnittlig alder for disse populasjonene i norsk klinisk praksis, og legger alder i MT-populasjonen til grunn for begge alvorlighetsberegningene.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALY (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALY (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «kontrollert astma» livskvalitetsvekt 0,877 for en gjennomsnittlig 50 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALY derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 50-åring lavere – den er 0,846. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,965 (0,846/0,877).
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALY for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALY for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_A - P_A$

Tabell 18: Beregnet alvorlighetsgrad

Populasjon	X	MT-populasjon	Ikke-eosinofil populasjon
Alder	A	50	50
Forventede gjenværende QALY for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_A$	27,3	27,3
Forventet gjenværende QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	21,0	21,1
Forventet gjenværende QALY med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	20,3	20,3
Antall mistede QALY som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,0	7,0

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling (standard astmabehandling) tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY, både for MT-populasjonen og ikke-eosinofil populasjonen. Alvorligheten er trolig noe overestimert for MT-populasjonen, gitt at flertallet av aktuelle pasienter reelt sett har behandlingsalternativer utover standard astmabehandling. Samtidig inneholder den helseøkonomiske modellen en betydelig placebo-effekt som kan føre til en underestimert alvorlighet. Alvorligheten er sammenlignbar med det som er beregnet i tidligere metodevurderinger for behandling av alvorlig eosinofil astma.

Appendiks 2: Pasientkarakteristika fra NAVIGATOR

Tabell 19 Pasientkarakteristika fra NAVIGATOR i subgruppen av pasienter med eosinofile < 300/μl, uten OKS-bruk ved baseline, ≥ 3 eksaserbasjoner siste år

	Tezepelumab (N = 81)	Placebo (N =58)	Total (N = 139)
Alder (gjennomsnitt)	49,8	52,7	51,0
Menn – antall (%)	32 (39,5)	22 (37,9)	54 (38,8)
Hvit rase – antall (%)	52 (64,2)	38 (65,5)	90 (64,7)
Body-mass index (median)	28,7	29,05	28,7
Bruk av orale kortikosteroider – antall (%)			
Ja	0	0	0
Nei	100 %	100 %	100 %
FEV ₁ prebronkodilator (l, gjennomsnitt)	1,786	1,685	1,744
FeNO			
Gjennomsnitt – ppb	30,23	38,32	33,54
Median – ppb	20,0	28,0	26,0
< 25 ppb – antall (%)	44 (54.3)	23 (41.1)	67 (48.9)
≥ 25 ppb – antall (%)	37 (45.7)	33 (58.9)	70 (51.1)
Eosinofile i blod			
Gjennomsnitt – celler/μl	163.704 ± 70.648	169.483 ± 77.333	166.115 ± 73.292
Median - celler/μl	170.000	170.000	170.000
<150 cells/μl – antall (%)	33 (40.7)	24 (41.4)	57 (41.0)
<300 cells/μl – antall (%)	100 %	100 %	100 %
≥300 cells/μl – antall (%)	0	0	0
Serum total IgE – IU/ml			
Gjennomsnitt	367.85 ± 692.08	409.52 ± 1092.46	385.24 ± 878.10
Median	172.80	116.80	150.90
FEIA positive – no. (%)	51 (63.0)	34 (58.6)	85 (61.2)
Tid siden astmadiagnose (år, gjennomsnitt)	24,84	24,60	24,74
Antall eksaserbasjoner siste år (gjennomsnitt)	3,7	3,7	3,7
Rhinitt, antall (%)	58 (71,6)	34 (58,6)	92 (66,2)
Nesepolypper, antall (%)	9 (11,1)	4 (6,9)	13 (9,4)
ACQ-6-skår	2,81 ± 0,80	2,97 ± 0,95	2,87 ± 0,87
Grunnbehandling i tillegg til inhalasjonskortikosteroider			
LABA	36 (44,4)	27 (46,6)	63 (45,3)
LABA+LTRA	19 (23,5)	11 (19,0)	30 (21,6)
LABA+LAMA+LTRA	17 (21,0)	13 (22,4)	30 (21,6)
Xantin-derivater	13 (16,0)	5 (8,6)	18 (12,9)
LABA+LAMA	8 (9,9)	7 (12,1)	15 (10,8)
LAMA	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,7)
Kromoglikat	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (0,7)

Tabell 20 Pasientkarakteristika fra NAVIGATOR (ITT-populasjonen, fra Menzies-Gow et al. 2021)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)	Total (N=1059)
Age — yr	49.9±16.3	49.0±15.9	49.5±16.1
Male sex — no. (%)	193 (36.6)	194 (36.5)	387 (36.5)
White race — no. (%)†	332 (62.9)	327 (61.6)	659 (62.2)
Body-mass index‡	28.7±7.1	28.3±6.9	28.5±7.0
Dose of inhaled glucocorticoids — no. (%)			
Low	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Medium	131 (24.8)	132 (24.9)	263 (24.8)
High	397 (75.2)	398 (75.0)	795 (75.1)
Use of oral glucocorticoids — no. (%)			
Yes	49 (9.3)	51 (9.6)	100 (9.4)
No	479 (90.7)	480 (90.4)	959 (90.6)
Prebronchodilator FEV ₁ — % of predicted normal value	62.8±18.0	62.7±18.0	62.7±18.0
ACQ-6 score§	2.8±0.8	2.8±0.8	2.8±0.8
AQLQ(S)+12 overall score¶			
No. of patients evaluated	527	529	1056
Mean	3.9±1.0	3.9±1.0	3.9±1.0
FENO level			
No. of patients evaluated	522	527	1049
Mean — ppb	41.4±36.3	46.3±44.7	43.8±40.8
Median (range) — ppb	31.0 (5.0–235.0)	30.0 (5.0–265.0)	30.0 (5.0–265.0)
<25 ppb — no. (%)	213 (40.8)	220 (41.7)	433 (41.3)
≥25 ppb — no. (%)	309 (59.2)	307 (58.3)	616 (58.7)
Blood eosinophil count			
Mean — cells/μl	327±293	353±488	340±403
Median (range) — cells/μl	250 (0–3650)	250 (0–8170)	250 (0–8170)
<300 cells/μl — no. (%)	309 (58.5)	309 (58.2)	618 (58.4)
≥300 cells/μl — no. (%)	219 (41.5)	222 (41.8)	441 (41.6)
Serum total IgE — IU/ml			
Mean	515.7±959.8	614.1±1159.5	565.0±1065.2
Median (range)	194.9 (1.5–12,823.2)	196.7 (1.5–9740.9)	195.6 (1.5–12,823.2)

* Plus-minus values are means ±SD. Patients were randomly assigned to receive tezepelumab (210 mg) or placebo subcutaneously every 4 weeks. Percentages may not total 100 because of rounding. FENO denotes fraction of exhaled nitric oxide, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, and ppb parts per billion.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Scores on the Asthma Control Questionnaire–6 (ACQ-6) range from 0 (no impairment) to 6 (maximum impairment), with lower scores indicating better disease control. Scores higher than 1.5 indicate inadequately controlled asthma. Scores lower than 0.75 indicate well-controlled asthma.

¶ Scores on the Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized) for patients 12 years of age or older (AQLQ(S)+12) range from 1 (maximum impairment) to 7 (no impairment), with higher scores indicating better health-related quality of life.

Appendiks 3: Budsjettberegninger

A4.1 Budsjettberegninger ved eosinofil alvorlig astma

AZ har antatt at tezepelumab vil inkluderes i anbudet for alvorlig ukontrollert T2-høy astma med tilsvarende pris. Gitt at kostnaden er lik, vil en innføring av tezepelumab for denne populasjonen ha marginal effekt på de totale kostnadene. Legemiddelverket har derfor ikke gjennomført budsjettberegninger for populasjonen som omfattes av anbudet.

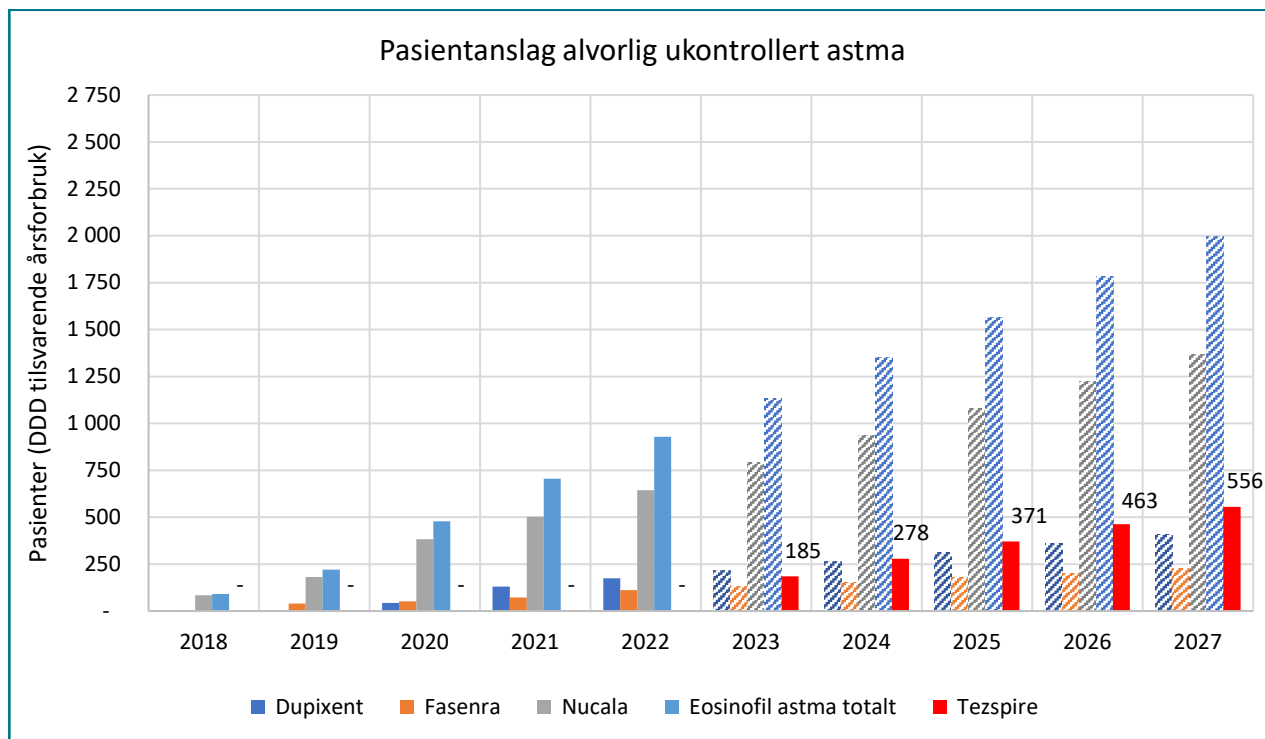
A4.2 Budsjettberegninger ved ikke-eosinofil alvorlig astma

A4.2.1 Estimat av antall pasienter med ikke-eosinofil astma som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har basert sitt pasientanslag på følgende forutsetninger:

- Pasienter med alvorlig ukontrollert astma med EOS < 300 celler/ μ l, utgjør 30 % av den totale populasjonen for alvorlig ukontrollert astma. Dette er basert på innspill fra medisinske fageksperter. Det er en del usikkerhet i den faktiske størrelsen.
- Legemiddelverket har basert antall pasienter behandlet for alvorlig ukontrollert eosinofil astma på salgstall fra Farmalogg for Dupixent, Fasenna og Nucala, registrert på følgende ICD-10/ICPC-2-koder: J45, J45.0, J45.1, J45.8, J45.9, J46, J82, R96. Dette er diagnosekoder tilknyttet astma og lungeeosinofili. Legemiddelverket har gjort lineære framskrivninger basert på tall fra 2018-2022. Flere av disse legemidlene har imidlertid godkjent bruk innenfor andre indikasjoner, hvor det trolig er betydelig overlapp med populasjoner med alvorlig astma, f.eks. nesepolypper. Dvs. en pasient kan ha alvorlig astma, men kode brukt ved forskrivning er relatert til nesepolypper. Denne bruken vil i så fall ikke fanges opp her.
- Det var i 2022 solgt antall doser tilsvarende et årsforbruk for 929 pasienter for astmarelaterede diagnosekoder. Antallet doser tilsvarende årsforbruk øker med om lag 216 nye pasienter årlig. Antallet unike pasienter er trolig noe høyere. Salgsutviklingen tyder ikke på at salgsutviklingen har nådd et platånivå ennå, som bekreftes av medisinske fageksperter.
- Legemiddelverket forutsetter at salget av Tezspire vil vokse i tilsvarende tempo som salget av legemidler brukt i behandlingen av eosinofil astma.
- Den ikke eosinofile populasjonen antas å tilsvare 30 % av totalpopulasjonen av pasienter med alvorlig ukontrollert astma. Dersom økningen i antall eosinofile pasienter øker med 216 årlig, tilsvarer dette at det tilkommer 93 ikke-eosinofile pasienter ekstra årlig.
- Legemiddelverket antar at det i første budsjettår vil tilkomme om lag dobbelt så mange pasienter som påfølgende år (185). Innen år fem antar Legemiddelverket at det vil selges doser tilsvarende et årsforbruk for 556 pasienter med Tezspire, dersom det innføres. Antall ikke-eosinofile pasienter behandlet per år kan leses fra grafen under.

Figur 8. Pasientanslag alvorlig ukontrollert astma.



A4.2.2 Behandlingskostnader

Kostnaden for en sprøyte med 210 mg tezepelumab er 17 108,90 kroner, basert på AUP inkludert merverdiavgift. I henhold til SPC gis tezepelumab 210 mg hver fjerde uke. Dette tilsvarer 13 sykluser i løpet av ett år. Årskostnaden for tezepelumab (ekskludert administrasjonskostnader de første 6 månedene) er 222 416 kroner.

A4.2.3 Budsjettkonsekvenser tilknyttet legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten for ikke-eosinofil populasjon

Tabell 21. Budsjettkonsekvens første fem år etter eventuell innføring

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter behandlet med tezepelumab	185	278	371	463	556
Totale legemiddelutgifter for tezepelumab (NOK)	41 205 189	61 807 783	82 410 378	103 012 972	123 615 567

Tezepelumab kommer som tilleggshandling til dagens standardbehandling for ikke-eosinofil populasjon, og kostnaden av standardbehandling påløper uavhengig av en eventuell beslutning om å innføre tezepelumab for denne populasjon. Kostnaden av standardbehandling er derfor ikke inkludert i budsjettkonsekvensberegningene.

Basert på data og antagelser over, har det blitt estimert at å behandle pasienter med ikke-eosinofil alvorlig ukontrollert astma med Tezspire (tezepelumab), vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 124 millioner kroner (maksimal AUP med mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

AZ har begrenset pasientpopulasjonen i sine budsjettberegninger til pasienter med minst 3 årlige eksaserbasjoner. Dette fører til et lavere antall antatte pasienter på behandling med Tezspire, og dermed lavere beregnede budsjettkonsekvenser.

A4.2.4 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene vil være i samme størrelsesorden som beskrevet over dersom man beregner totale kostnader for spesialisthelsetjenesten. Spesialisthelsetjenesten vil redusere kostnader tilknyttet forverrelser, men dette vil trolig i stor grad kompenseres for ved økte kostnader tilknyttet administrasjon av tezepelumab (antatt poliklinisk administrasjon de første 6 månedene etter oppstart, ref. LIS-anbud på alvorlig eosinofil astma).

KOMMENTARER FRA ASTRAZENECA AS

AstraZeneca (AZ) takker Legemiddelverket (SLV) for god dialog underveis i saken, og setter pris på flere av de pragmatiske vurderingene som SLV har gjort i det som er et komplekst terapeutisk område. SLV har også tatt seg tid til å diskutere forutsetninger i analysene og tatt innspill. AZ er imidlertid ikke er enige i alle vurderingene som er gjort i SLVs analyse og noen av våre synspunkter er kommentert under.

Umøtt medisinsk behov:

Alvorlig astma (SA) består av en heterogen pasientgruppe hvor det fremdeles er et umøtt medisinsk behov for nye behandlinger. Tezspire er det første biologiske legemiddelet som har fått markedsføringstillatelse uavhengig av biomarkørprofil og på tvers av fenotyper. Ikke alle pasienter som i dag behandles med biologiske legemidler har god nok effekt av disse. Videre anslår SLV at ~30 % av pasientene som per i dag har utilstrekkelig kontrollert sykdom har en såkalt ikke-eosinofil fenotype. En innføring av Tezspire vil innebære at pasienter med eosinofil astma får tilbud om et nytt legemiddel med en ny virkemekanisme, samtidig at norske pasienter med ikke-eosinofil astma for første gang kan få tilbud om biologisk legemiddelbehandling. Dette bør vektlegges i vurderingen.

Urimelige endrede tilnærminger:

AZ sendte opprinnelig inn en basecase hvor tilsvarende antagelser som i de tidligere metodevurderingene for alvorlig astma ble brukt. SLV har imidlertid underveis i saksbehandlingen for Tezspire gjort omfattende endringer av disse antagelsene som har resultert i at QALY gainet for Tezspire er halvert sammenlignet med de tidligere SA-vurderingene. Dette gjelder også for en subpopulasjon med lik biomarkørprofil som i de tidligere metodevurderingene (eosinofil populasjon). AZ har forståelse for at det kan være krevende å balansere likebehandling mellom ulike saker innenfor samme terapiområde opp mot ønsket om kanskje å gjøre andre tilnærminger enn i tidligere analyser. Samtidig mener AZ at når Tezspire er nummer 5 i rekken av biologiske legemidler som blir metodevurdert i Norge så er det er underlig at SLV har valgt å behandle dette produktet så annerledes og mye mer strengt enn de tidligere sakene.

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse i denne saken lagt til grunn langt mer konservative antagelser sammenlignet med tidligere metodevurderinger for alvorlig astma. For MT populasjonen øker IKER fra 1,34 millioner kr ved AZ originale innsendelse (antagelser i tråd med tidligere saker), og til 2,75 millioner kr med SLVs endrede tilnærminger. Blant annet gir endret modellering av mortalitet og helserelatert nytte store utslag på resultatene. SLV forklarer at pasientene med ikke-eosinofil astma har færre eksaserbasjoner enn pasientene med eosinofil astma, og at dette vil føre til at IKER blir høyere. Det er riktig at forskjeller mellom populasjonene påvirker IKER, men det er endringene i SLVs antagelser og tilnærminger vs. tidligere saker som påvirker IKER for ikke-eosinofil astma i klart størst grad. Det viktigste bidraget til at IKER er økt kommer dermed fra SLVs praksisendring, og ikke forhold ved populasjonene alene. I praksis betyr dette at det stilles helt andre krav for at Tezspire skal kunne innføres for pasienter med *ikke-eosinofil* astma sammenlignet med *eosinofil* astma. Dette mener AZ er urimelig behandling av en pasientgruppe med stort umøtt behov.

Oppsummert mener AZ at man ved beslutning bør se på tidligere metodevurderinger innen alvorlig astma og vektlegge scenarioanalyse med den modelleringen av nyttevekter som lå til grunn i tidligere saker. AZ mener at det ikke er rimelig at den ikke-eosinofile populasjonen behandles langt strengere enn hva som var tilfelle ved tidligere vurderinger av eosinofil astma.

Avgrenset populasjon:

I rapporten presenteres resultater for hele den markedsførte populasjonen, og i tillegg for en undergruppe av sykere pasienter som har hatt ≥ 3 eksaserbasjoner foregående år. Dette er samme populasjon som ble vurdert av NICE og som har fått refusjon i England⁶. AZ mener at dette kan være en relevant populasjon også for Norge, da behovet her er størst.

Budsjettkonsekvensene er for høye:

SLV har beregnet budsjettkonsekvenser ved å ta i bruk Tezspire for den ikke-eosinofile astma populasjonen avgrenset ved ≥ 2 eksaserbasjoner foregående år, og har estimert salgøkning over en femårsperiode for denne populasjonen. SLV antar at 556 pasienter vil behandles med Tezspire i det femte budsjettåret. AstraZeneca mener at dette er en overestimert budsjettkonsekvens.

Biologiske legemidler for eosinofil astma ble tatt i bruk i 2018 for en begrenset populasjon⁷, og startkriteriene har siden den gang gradvis blitt endret slik at en større populasjon i dag får behandling. Populasjonen er nå definert bredere enn ved innføring og inkluderer pasienter med manglende symptomkontroll målt ved astmakontrolltest og/eller avgrenset ved 1-2 eksaserbasjoner foregående år⁸. Den gradvise økningen av antall pasienter behandlet med biologiske legemidler ser ut til å sammenfalle med lettelser i startkriteriene (kontrollert av Sykehusinnkjøp), slik de er publisert i konkurransegrunnlagene for eosinofil astma. Det er dermed ikke rimelig å anta at man vil se tilsvarende vekst fremover dersom startkriteriene ikke utvides ytterligere. AZ mener derfor at når man tar utgangspunkt i at Tezspire tas i bruk for hele den markedsførte populasjonen (SLVs hovedanalyse, avgrenset ved ≥ 2 eksaserbasjoner) allerede fra start, så vil man ikke se samme økning i pasientantall og salgstall. I egne beregninger antar AZ at inntil 110 nye pasienter vil stå på behandling i det femte budsjettåret, dersom man tar utgangspunkt i den ikke-eosinofile populasjonen avgrenset ved ≥ 3 eksaserbasjoner foregående år.

Oppsummert mener altså AZ at SLVs budsjettberegninger er for høye, ettersom stor vekst er estimert for pasientutviklingen for Tezspire. AZ ber om at beregninger hvor man antar at eventuelle startkriterie er uendret i år fem legges til grunn ved beslutning.

Avsluttende merknader:

Det er et stort umøtt behov for flere behandlingsalternativer innen alvorlig astma. Tezspire har en ny virkemekanisme og har vist signifikant effekt på den brede populasjonen av alvorlig astma, dvs på tvers av fenotyper og biomarkører. Pasienter med ikke-eosinofil astma har i dag ikke tilbud om biologiske legemidler.

AZ mener at en beslutning for Tezspire bør vektlegge følgende utover SLVs basecase:

- **Likebehandling;** at pasienter med ikke-eosinofil astma får tilbud om biologisk legemiddelbehandling på lik linje med pasienter med eosinofil astma. De samme kriteriene bør ligge til grunn for metodevurderingen.

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/chapter/1-Recommendations>

⁷ <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20m%c3%b8te%2028JAN2019%20-%20offentlig%20utgave.pdf>

⁸ <https://www.sykehusinnkjop.no/49611a/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/alvorlig-astma/astma.pdf>

- **Samsvarende saksbehandling;** at man ser på tidligere metodevurderinger innen alvorlig astma og vurderer rimeligheten av at det gjøres langt strengere antagelser for den ikke-eosinofile populasjonen enn ved tidligere vurderinger av eosinofil astma.
- **Budsjettkonsekvenser** beregnes med antagelse om at startkriteriene ikke er endret i år fem.

Vi ber om at en beslutning fattes for Tezspire slik at de pasientene med alvorlig, ikke-eosinofil astma kan få tilbud om biologisk legemiddelbehandling slik som pasientene med eosinofil astma.