

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Inotuzumab ozogamicin til
behandling av tilbakevendende eller
behandlingsrefraktær akutt
lymfoblastisk leukemi

-som bro til allogen hematopoetisk
stamcelletransplantasjon (HSCT).

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

03-09-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Besponsa (inotuzumab ozogamicin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Besponsa i henhold til bestilling ID2016_087, behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi. Metodevurderingen er avgrenset til behandling med inotuzumab som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Besponsa er et legemiddel til behandling av refraktær eller tilbakevendende akutt lymfoblastisk leukemi (R/R ALL) forårsaket av leukemiceller som uttrykker CD22. Den generelle kliniske effekten ved behandling av R/R ALL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Denne metodevurderingen er avgrenset til behandling med inotuzumab som bro til allogen HSCT. Med bro til allogen HSCT menes den behandlingen som gis for å oppnå komplett remisjon i forkant av en transplantasjon. Om lag 8-10 pasienter er aktuelle for behandlingen hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av inotuzumab ozogamicin er vurdert gjennom den randomiserte kontrollerte studien INO-VATE ALL. I studien sammenliknes inotuzumab ozogamicin mot behandlers valg av cytostatika.

Legemiddelverket har, basert på pasientpopulasjonen i INO-VATE ALL og innspill fra norsk klinisk praksis, kun vurdert inotuzumab som bro til allogen HSCT. Begrensningen i forhold til indikasjonsordlyd grunnes pasientpopulasjonen fra studien og antatt plassering i behandlingsstrategien i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har akseptert bruk av behandlers valg av cytostatika selv om det er andre cytostatikaregimer som benyttes i norsk klinisk praksis. Den mest relevante komparatoren i norsk klinisk praksis er antagelig behandlingsregimet ABC-blokk. HyperCVAD kan også være et alternativ for å oppnå ny remisjon.

Alvorlighet og helsetap

R/R ALL er en svært alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at R/R ALL for populasjonen behandlet med behandlers valg av cytostatika i INO-VATE ALL har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 QALY. Denne populasjonen er representativ for pasienter som ansees som kandidater for allogen HSCT i norsk klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

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

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP), er merkostnad for Bespona, sammenlignet med konvensjonelle cytosatikaregimer (IC – komparator):

584 615 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

437 629 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelkostnadene i komparatorregimet er beskjedne. Legemiddelverket har vurdert bruk av faktiske LIS-priser for komparatorlegemidlene der disse er tilgjengelige, og finner at dette har svært liten betydning for utfallet i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

R/R ALL er en svært alvorlig sykdom: Per i dag ansees eneste mulighet for kurasjon og langtidsoverlevelse gjennomføring av en allogene HSCT. En forutsetning for slik behandling er at pasientene oppnår sykdomskontroll (komplett remisjon), og dermed har et minimalt antall leukemiceller før transplantasjon. Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på en modellering med store usikkerheter og en noe uvanlig oppbygning. Framskrivningen av data for overlevelse etter transplantasjon er forbundet med spesielt stor usikkerhet på grunn av få pasienter og umodne data. Legemiddelverket har grunnet det lave antallet norske pasienter, den svært høye alvorlighetsgraden av sykdommen og på grunn av at INO-VATE ALL er en randomisert, kontrollert studie akseptert å benytte komparator fra studien i modellberegningene, men har brukt kostnadene fra ABC-blokk regimet i budsjettanalysene. Ulik komparator i modellering og budsjettanalysen medfører en usikkerhet og unøyaktighet for overførbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis.

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen av legemiddelkostnadene for sykehusene ved å ta i bruk inotuzumab ozogamicin til behandling av R/R ALL som bro til allogene HSCT vil være om lag 6 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Besponsa (inotuzumab ozogamicin). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av inotuzumab ozogamicin som bro til allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) i henhold til bestilling ID2016_087, behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten Pfizer.

Pasientgrunnlag i Norge

Denne metodevurderingen er avgrenset til behandling med inotuzumab av pasienter med R/R ALL som uttrykker CD22 som bro til allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Med bro til allogen HSCT menes den behandlingen som gis for å oppnå komplett remisjon¹ i forkant av en transplantasjon. Om lag 8-10 pasienter er aktuelle for slik behandling med inotuzumab hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

R/R ALL er en svært alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at R/R ALL for populasjonen behandlet med behandlers valg av cytostatika i INO-VATE ALL har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 QALY. Denne populasjonen er representativ for pasienter som ansees som kandidater for allogen HSCT i norsk klinisk praksis.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av relapserende eller refraktær B-prekursor ALL hos pasienter over 18 år vil normalt bestå av flere forskjellige cytostatikaregimer for å oppnå sykdomskontroll/ remisjon. Etter remisjon vil det kunne gjennomføres en allogen HSCT dersom forholdene ligger til rette for det.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av inotuzumab ozogamicin er vurdert gjennom den randomiserte kontrollerte studien INO-VATE ALL mot behandlers valg av tre predefinerte cytostatikaregimer. Legemiddelverket har basert på pasientpopulasjonen i INO-VATE ALL og innspill fra norsk klinisk praksis kun vurdert inotuzumab som bro til allogen stamcelletransplantasjon. Begrensningen i forhold til indikasjonsordlyd grunnes pasientpopulasjonen fra studien og antatt plassering i behandlingsstrategien i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har akseptert bruk av behandlers valg av predefinerte cytostatikaregimer som komparatoer selv om det er andre cytostatikaregimer som benyttes i norsk klinisk praksis. Den mest relevante komparatoren i norsk klinisk praksis er antagelig behandlingsregimet ABC-blokk. HyperCVAD kan også være et alternativ for å oppnå ny remisjon.

¹ For definisjon av komplett remisjon (CR), se ordliste

Sikkerhet

Av alvorlige bivirkninger var venookklusiv sykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS) også med fatale utfall av spesiell betydning. De vanligste bivirkningene ved behandling med inotuzumab i studien INO-VATE ALL studien var trombocytopeni, nøytropeni, infeksjon, anemi, kvalme, pyreksi, blødning, fatigue og leukopeni. Nivået av disse bivirkningene var generelt lavere i inotuzumabarmen enn i cytostatikaarmen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

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

- For pasienter som overlever allogen HCST utover studiens varighet (50 måneder) blir data for overlevelse framskrevet basert på parametrisering av Kaplan Meier-dataene fra INO-VATE ALL studien i Legemiddelverkets hovedanalyse. Firmaet har i sitt base case framskrevet dette basert på en mortalitets rate som er 4 ganger høyere enn for den generelle befolkningen, med bakgrunn i at det var dette som ble benyttet av andre myndigheter.
- Kostnadene for allogen HSCT er endret
- Det benyttes en 40 års tidshorisont istedenfor livstidshorisont

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av inotuzumab ozogamicin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Tallene er per pasient. Diskonterte tall. Maks AUP.

	Inotuzumab ozogamicin	IC komparator	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 077 175	3 317 015	769 160
Totale QALYs	1,939	0,585	1,353
Totale leveår	2,708	0,971	1,737
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			584 615
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			437 629

Merkostnad for inotuzumab ozogamicin sammenliknet med investigators choice (IC) komparator ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

584 615 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

437 629 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelkostnadene i komparatorregimet er beskjedne. Legemiddelverket har vurdert bruk av faktiske LIS-priser for komparatorlegemidlene der disse er tilgjengelige, og finner at dette har svært liten betydning for utfallet i modellen.

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

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Diskonterte tall. Resultatene er per pasient.

	Inotuzumab ozogamicin	IC komparator	Differanse
Totale kostnader	3 819 568	3 197 267	622 301
Totale QALYs	2,268	0,845	1,424
Totale leveår	3,142	1,313	1,829
Merkostnad per vunnet QALY (livstid)			437 095
Merkostnad per vunnet leveår			340 241

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk inotuzumab ozogamicin ved behandling av R/R ALL som bro til allogene HSCT, vil være i underkant av 6 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

R/R ALL er en svært alvorlig sykdom, per i dag er eneste mulighet for kurasjon allogene HSCT. En forutsetning for å gjennomføre en slik behandling er at pasientene oppnår sykdomskontroll/komplett remisjon i forkant av transplantasjonen. Legemiddelverket har kun vurdert inotuzumab ozogamicin som bro til allogene HSCT.

Den innsendte analysen er basert på en modellering med store usikkerheter og har en uvanlig oppbygning. Framskrivningen av overlevelse etter transplantasjon er forbundet med spesielt stor usikkerhet på grunn av få pasienter og umodne data.

Legemiddelverket har grunnet det lave antallet norske pasienter, den svært høye alvorligheten av sykdommen og på grunn av at INO-VATE ALL er en randomisert, kontrollert studie, akseptert å benytte komparator fra studien i modellberegningene, men har brukt kostnadene fra ABC-blokk regimet i budsjettanalysene. Ulik komparator i modellering og budsjettanalysen medfører en usikkerhet og unøyaktighet for overførbarheten av resultatene til norsk klinisk praksis.

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

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	13
1 BAKGRUNN.....	15
1.1 PROBLEMSTILLING.....	15
1.2 AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI (ALL).....	15
1.3 ALLOGEN HEMATOPOETISK STAMCELLETRANSPLANTASJON (HSCT) VED R/R ALL.....	16
1.3.1 <i>Bro til allogen HSCT.....</i>	<i>16</i>
1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	16
1.5 BEHANDLING AV RELAPSERENDE/REFRAKTÆR AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI	17
1.5.1 <i>Behandling med inotuzumab ozogamicin.....</i>	<i>17</i>
1.5.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>18</i>
1.5.3 <i>Komparator.....</i>	<i>19</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 INO-VATE ALL	20
2.2 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	21
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON	24
3.2 INTERVENSJON	26
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	29
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>29</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>36</i>
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap.....</i>	<i>38</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	41

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	41
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	42
4.1.2	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	42
4.2	KOSTNADER (INPUT DATA)	44
4.2.2	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	50
4.2.3	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	50
4.2.4	<i>Supplerende beregninger og sensitivets- og scenarioanalyser</i>	51
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO	51
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	53
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	53
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	53
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON	55
	REFERANSER	57
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	59
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	63

LOGG

Bestilling:	<i>ID2016_087: Legemiddel (injeksjon) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Pfizer	
Preparat:	Besponsa	
Virkestoff:	Inotuzumab ozogamicin	
Indikasjon:	<p>Monoterapi til voksne med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Voksne med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+), tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL, skal ha hatt behandlingssvikt med minst 1 tyrosinkinasehemmer.</p> <p>Følgende metodevurdering vurderer inotuzumab ozogamicin kun som bro til allogene HSCT. Palliativ bruk er ikke vurdert.</p>	
ATC-nr:	L01X C26	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-12-2016	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2017	
Klinikere kontaktet for første gang	03-04-2018, norske klinikere forsøkt rekruttert siden januar 2018 En kliniker ble konferert per telefon 12-06-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	24-05-2018, 31-05-2018	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-06-2018, 15-06-2018	
Rapport ferdigstilt:	03-09-2018	
Saksbehandlingstid:	255 dager hvorav 30 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Legemiddelverket ventet på avgjørende opplysninger fra norske klinikere i 70 dager.	
Saksutredere:	Ingrid Johanne Bettum Anette Grøvan Ania Urbaniak	
Kliniske eksperter:	Tor Henrik Anderson Tvedt	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis).		

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

ABC-blokk	Behandlingsprotokoll (beskrevet i kapittel 1.5.3)
ALL	Akutt lymfoblastisk leukemi
Allogene HSCT	Allogenic haemopoietic stem-cell transplantation (allogene stamcelletransplantasjon)
AUP	Apotekets utsalgpris
CR/CRI	Komplett remisjon/ komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon. CR defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, full restitusjon av perifere blodverdier (blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom. CRI defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, delvis restitusjon av perifere blodverdier (blodplater $< 100 \times 10^9/l$ og/eller ANC $< 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status: skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (fullt aktiv og kapabel til å utføre alle sysler slik som før sykdom) og 5 (død)
FLAG	fludarabin, cytarabin og granulocyttkolonistimulerende faktor (GCS-F)
GSC-F	granulocyttkolonistimulerende faktor
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
IC	Investigators choice
ITT	Intention – to – treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
MRD	Minimal residual disease, regnes som negativ ved <0.1 % leukemiceller målt ved cytologi
MXN/Ara-C	mitoksantron/cytarabin
NOK	Norske kroner
NOPHO 2008	Behandlingsprotokoll: Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology for akutt lymfatisk leukemi hos barn

OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
Ph	Philadelphia-kromosom
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
R/R	Relapserende og/eller refraktær
VOD/SOS	Venookklusiv leversykdom/ sinusoid obstruksjonssyndrom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Pasienter med relapserende eller refraktært ALL trenger ny remisjon og allogen HSCT for å kunne oppnå kurasjon/langtidsoverlevelse.

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Indikasjonen behandlet i denne rapporten er voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor ALL. Det vurderte legemidlet, inotuzumab ozogamicin, sammenliknes med cytostatikabehandling.

Inotuzumab kan øke andelen pasienter som oppnår komplett remisjon, CR/CRi, som er en forutsetning for allogen HSCT. Dette er vist i fase III studien INO-VATE ALL hvor det ene primære endepunktet er komplett remisjon. På bakgrunn av innsendt dokumentasjon har Legemiddelverket kun evaluert inotuzumab som bro-behandling til allogen HSCT for en pasientgruppe som kan være kandidater for slik behandling hvis de oppnår remisjon. Palliativ bruk er ikke vurdert. Begrensningen i forhold til indikasjonsordlyd begrunnes med baseline karakteristika i pasientpopulasjonen fra INO-VATE ALL studien og antatt plassering i behandlingsstrategien i norsk klinisk praksis.

1.2 AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI (ALL)²

Leukemi kjennetegnes ved klonal ekspansjon av umodne leukocytter i benmarg og blodbanen. I 2016 ble det registrert 1 161 nye tilfeller av leukemi i Norge, av disse var 68 akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (1). Leukemier kan utvikle seg fra både forløpere til B og T celler, hvor B-celle leukemier er vanligst. Tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmarg klassifiseres som akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (2). ALL har en insidenstopp hos små barn og en mindre topp hos voksne over 70 år (3). Majoriteten av pasientene som diagnostiseres med ALL er barn. I 2016 ble det registrert 44 pasienter over 18 år. Median alder på disse pasientene var 46,5 år (1) (datauttrekk).

Det finnes ikke norske registerdata for insidens og prevalens av relapserende og refraktær (R/R) ALL, men det rapportert en langtidsoverlevelse hos 50% av voksne pasienter med ALL, noe som anslår et antall på rundt 20 pasienter med R/R ALL i Norge per år (4).

Philadelphia-kromosompositiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+-ALL) utgjør 20 – 25 % av tilfellene hos voksne under 60 år. Sykdomsfri langtidsoverlevelse etter kjemoterapi alene ved ALL med Ph+ sykdom er på under 10 % (5).

² «Denne rapporten bruker data fra Kreftregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er forfatterens ansvar alene, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Kreftregisteret.»

Indikasjonen behandlet i denne rapporten begrenser seg til voksne pasienter med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor ALL (CD22 uttrykk er en forutsetning for effekt av inotuzumab, T-ALL og myeloid ALL uttrykker ikke CD22). Legemiddelverket er usikre på antallet pasienter årlig i Norge. Pfizer angir i sin rapport at kliniske eksperter estimerer et årlig antall på 7-10 nye pasienter med R/R ALL. En norsk kliniker anslår at ca 10-15 pasienter årlig vil omfattes av gjeldende indikasjon, men på grunn av toksisitet av tidligere behandling og andre årsaker, som for eksempel høy alder, vil en del av disse ikke kunne motta videre behandling ved refraktær sykdom eller tilbakefall. Det estimeres derfor at ca. 8-10 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med inotuzumab.

1.3 ALLOGEN HEMATOPOETISK STAMCELLETRANSPLANTASJON (HSCT) VED R/R ALL

Ved tilbakefall av ALL er ifølge handlingsprogrammet ny remisjon og allogen HSCT nødvendig for helbredelse, noe som kun oppnås hos 10-15% av pasientene (2). Det ble publisert en artikkel i 2008 i Tidsskrift for den Norske legeforening som rapporterte resultater for alle pasienter med ALL som gjennomgikk allogen HSCT i perioden 1985-2005, tilsammen 61 pasienter i alder 16-58 år (5). 5 års leukemifri OS blant disse pasientene var 35%, noe som er høyere enn de 10-15% som refereres til i handlingsprogrammet (og som samsvarer med internasjonale erfaringer). Legemiddelverket har ikke gjort en vurdering av mulige årsaker til denne forskjellen.

1.3.1 Bro til allogen HSCT

Før det gjennomføres en transplantasjon må pasienten oppnå remisjon for å ha færrest mulig gjenværende leukemiceller. Komplet remisjon er en forutsetning for transplantasjon i Norge. Det benyttes ulike cytostatikaregimer for dette formålet.

Det trekkes fram at faktorer som er avgjørende for å oppnå et godt resultat med transplantasjon er antall tidligere tilbakefall (flere tilbakefall gir dårligere utfall) og grad av minimal residual disease (MRD, MRD negativitet gir et bedre utfall) (2, 5). MRD regnes som negativ ved <0.1 % leukemiceller målt ved cytologi. Dette samsvarer også med erfaringer fra norsk klinisk praksis der en dyp respons med MRD negativitet ansees som viktig for å unngå tilbakefall etter transplantasjon. I tillegg presiseres det at det i klinisk praksis er ønskelig med behandling med størst mulighet for å oppnå komplett remisjon slik at antall cytostatikakurer før transplantasjon er så lavt som mulig. I den norske studien fikk 38% residiv etter transplantasjon, dette var den viktigste årsaken til terapivikt (5).

1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Tilbakevendende eller refraktær akutt lymfoblastisk leukemi (R/R ALL) hos voksne er en svært alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med R/R ALL. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Legemiddelverket har beregnet at R/R ALL for populasjonen behandlet med behandlers valg av cytostatika i INO-VATE ALL har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 28 QALY. Denne populasjonen er representativ for pasienter som ansees som kandidater for alloge HSCT i norsk klinisk praksis.

1.5 BEHANDLING AV RELAPSERENDE/REFRAKTÆR AKUTT LYMFOBLASTISK LEUKEMI

Behandling av relapserende eller refraktær B-prekursor ALL hos pasienter over 18 år vil normalt bestå av flere forskjellige cytostatikaregimer for å oppnå remisjon. Etter remisjon vil det kunne gjennomføres en alloge HSCT dersom forholdene ligger til rette for det. I følge handlingsprogrammet bør alle ALL-pasienter under 60-65 år med residiv tilbys alloge HSCT ved oppnådd annen remisjon (KR2) og tilgjengelig giver (2). En norsk kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at nesten samtlige pasienter som oppnår ny komplett remisjon vil kunne tilbys transplantasjon, men at dagens utfordring hovedsakelig er at pasientene ikke tåler tilstrekkelig behandling får å oppnå dette. Alloge HSCT er ansett som den eneste måten å kunne oppnå langtidsoverlevelse for denne pasientgruppen. I Norge er det kun pasienter med komplett remisjon som er aktuelle for alloge HSCT.

1.5.1 Behandling med inotuzumab ozogamicin

- **Indikasjon**
Monoterapi til voksne med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Voksne med Philadelphiakromosom-positiv (Ph+), tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL, skal ha hatt behandlingssvikt med minst 1 tyrosinkinasehemmer.
- **Virkningsmekanisme**
Inotuzumab ozogamicin er et monoklonalt antistoff rettet mot CD22 som er kovalent bundet via syrelabil kobling til N-acetyl- γ -kalikeamicin-dimetylhydrazid. Antistoffet binder seg til CD22-uttrykkende tumorceller og gir intracellulær frigjøring av N-acetyl- γ -kalikeamicin-dimetylhydrazid, som er cytotoxisk og induserer brudd i dobbeltrådet DNA. Dette gir cellesyklusarrest og apoptotisk celledød
- **Dosering**
Voksne inkl. eldre: Gis i sykluser på 3-4 uker. Anbefalt behandlingsvarighet er 2 sykluser for pasienter som skal gjennomgå hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En 3. syklus kan vurderes dersom komplett remisjon (CR) ikke oppnås, og der komplett remisjon oppnås med delvis hematologisk restitusjon (CRi) og ved minimal restsykdom (MRD) etter 2 sykluser. Inntil 6 behandlingssykluser kan gis til pasienter som ikke skal ha HSCT. Behandling skal seponeres dersom CR/CRi ikke oppnås innen 3 sykluser. Doseregime for 1. syklus: Doseres etter kroppsoverflate. Anbefalt total dose er 1,8 mg/m², gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²). Det må gå minst 6 dager mellom dosene. Syklus 1 varer i 3 uker, men kan forlenges til maks. 4 uker (dvs. med 7 dagers behandlingsfritt intervall som starter på dag 21) dersom CR eller CRi oppnås, og/eller for restitusjon etter toksisitet. Doseregime for påfølgende sykluser avhengig av behandlingsrespons: Dersom CR/CRi oppnås: Anbefalt totaldose er 1,5 mg/m² pr. syklus, gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,5 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²). Dersom CR/CRi ikke oppnås: Anbefalt totaldose er 1,8 mg/m² pr.

syklus, gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²). Påfølgende sykluser varer i 4 uker.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) i studien INO-VATE ALL: trombocytopeni (51 %), nøytropeni (49 %), infeksjon (48 %), anemi (36 %), leukopeni (35 %), fatigue (35 %), blødning (33 %), feber (32 %), kvalme (31 %), hodepine (28 %), febril nøytropeni (26 %), økte transaminaser (26 %), abdominale smerter (23 %), økt gamma-glutamyltransferase (21 %) og hyperbilirubinemi (21 %). De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk Besponsa var infeksjon (23 %), febril nøytropeni (11 %), blødning (5 %), abdominale smerter (3 %), feber (3 %), VOD/SOS (2 %) og fatigue (2 %) (6).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtale for Besponsa (6).

1.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet oppdaterte i 2016 retningslinjene for behandling av maligne blodsykdommer (2).

Behandling av relapserende eller refraktær B-prekursor ALL hos pasienter over 18 år vil normalt bestå av en kombinasjon eller variasjon av ulike cytostatikaregimer. Hvilket regime som blir valgt avhenger av en rekke faktorer hos den enkelte pasient. Ved tilbakefall eller refraktær sykdom, er ny remisjon og allogen HSCT nødvendig for helbredelse, noe som kun oppnås hos 10-15% (2).

Retningslinjene refererer følgende behandlingsalternativer ved residiv dersom formålet er å oppnå komplett remisjon (CR) for å muliggjøre allogen HSCT:

- ABC-blokkene i høyrisikoarmen i NOPHO 2008 protokollen kan være et godt valg ved residiv til de under 65 år (beskrevet i kapittel 1.5.3)
- HyperCVAD kan være et alternativ for å oppnå ny remisjon
- Blinatumomab gir 40 % remisjonsrater ved resistent/relapsert ALL og er et aktuelt valg som bro til allogen HSCT ved CD19 positiv sykdom ved manglende respons på kjemoterapi hos unge pasienter. Men metodeutvalget har ikke godkjent bruken av dette medikamentet.

Hos pasienter som ikke er kandidater for allogen HSCT blir behandlingen palliativ. Ofte kan man holde sykdommen i sjakk relativt lenge ved å gi ALL-aktive medikamenter som vinkristin, steroider, cyklofosamid, antracykliner, asparaginase, metotrexat, purinethol og cytarabin. Aktuelle cytostatikaregimer som kan modifiseres er OPAL, HyperCVAD, Hammersmith 82 eller NOPHO 2008.

Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) ALL kan ikke inkluderes i NOPHO protokollen. For pasienter med Ph+ ALL anbefales et regime med imatinib kombinert med cytostatika etterfulgt av allogen HSCT i første remisjon hvis mulig (2).

Med unntak av Ph+ ALL kan det per i dag se ut som alle tradisjonelle risikomarkører trumfes av MRD, og MRD er den viktigste faktor å vektlegge med hensyn på prognose og indikasjon for allogen HSCT.

Den kliniske eksperterten Legemiddelverket har vært i kontakt med angir at de aller fleste pasientene i dag har tilgjengelig en eller flere potensielle donorer. De aller fleste pasientene som oppnår komplett remisjon vil kunne tilbys transplantasjon. Kun et mindretalls pasienter vil grunnet komorbiditeter ikke gå videre til allogen HSCT.

En klinisk ekspert mener at inotuzumab trolig vil bli førstevalg for R/R ALL for å oppnå komplett remisjon slik at pasienten kan gå videre til allogen HSCT, hvis Beslutningsforum sier ja til innføring. Det vil antagelig hovedsakelig erstatte ABC-blokk cytostatikaregimet.

1.5.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det ikke er relevant å peke ut kun ett behandlingsvalg/cytostatikaregime som komparator for denne pasientgruppen, da en rekke individuelle faktorer (alder, komorbiditeter, genetiske varianter som Ph status etc) er viktige for terapivalg, samt at det foreligger få randomiserte studier.

I Norge benyttes antagelig ABC-blokkene for de fleste aktuelle pasientene per i dag. Dette er regnet som et intensivt cytostatikaregime hvor pasientene behandles med tre påfølgende «blokker»:

Blokk A (6 dager): cyklofosamid, etoposid, pegylert asparagase, G-CSF, metotrexat (intratekal), cytarabin (intratekal), prednisolon (intratekal).

Blokk B (8 dager): dexametason, mercaptopurin, vinkristin, høydose cytarabin, høydose metotrexat, CF-Rescue (folinsyre), pegylert asparagase, metotrexast (intratekal), cytarabin (intratekal), prednisolon (intratekal), G-CSF.

Blokk C (7 dager): metotrexast (intratekal), cytarabin (intratekal), prednisolon (intratekal), fludarabin, cytarabin, idarubicin, pegylert asparagase, G-CSF.

Legemiddelverket antar at den mest relevante komparatoren er ABC-blokk, men at kjemoterapi generelt kan aksepteres som komparator grunnet heterogeniteten i den aktuelle pasientpopulasjonen. HyperCVAD kan også være et alternativ for å oppnå ny remisjon.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Metodevurderingen av inotuzumab baserer seg på resultater fra den randomiserte kontrollerte studien INO-VATE ALL. I studien ble effekten og sikkerheten til inotuzumab sammenlignet med behandlerens valg av predefinerte cytostatika regimer blant voksne pasienter med relapserende eller refraktær (R/R) CD22+ B-celle ALL.

Inotuzumab ble innvilget markedsføringstillatelse i juni 2017 basert på evalueringen av at nytten overstiger risikoen ved bruk til behandling av R/R ALL.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien INO-VATE ALL kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

2.1 INO-VATE ALL

Inklusjonskriterer: Egnede pasienter var ≥ 18 år gamle og hadde Philadelphiakromosom negativ (Ph-) eller Ph+ tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor ALL.

Alle pasientene måtte ha $\geq 5\%$ blastceller i beinmargen og ha mottatt 1 eller 2 tidligere induksjonskjemoterapieregimer for ALL. Pasienter med Ph+ B-celle-prekursor ALL måtte ha sviktet på behandling med minst én andre- eller tredjegenasjons-TKI og standard kjemoterapi.

Stratifiseringsfaktorer ved randomisering: varighet av første remisjon (<12 mnd vs ≥ 12 mnd), antall tidligere behandlinger og alder (<55 år vs ≥ 55 år).

De kombinerte primære endepunktene var komplett remisjon/komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon CR/CRi, vurdert av en blindet uavhengig endepunktskomité (EAC), og total overlevelse (OS).

Eksklusjonskriterier (7):

- Allogen stamcelletransplantasjon eller annen anti-CD22 immunterapi ≤ 4 mnd før randomisering, kjemoterapi ≤ 2 uker før randomisering, unntatt for reduksjon av sirkulerende lymfoblaster eller palliasjon (steroider, hydroxyurea eller vinkristin) eller for ALL vedlikeholdsbehandling (mercaptopurine, methotrexate, vinkristin, thioguanine og/eller TKler)
- Tidligere alvorlig venookklusiv leversykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS) eller kronisk leversykdom.
- Behandling av GvHD med immundempende legemidler ved inklusjon i studien; Grad ≥ 2 akutt GvHD eller omfattende kronisk GvHD ved randomisering
- Perifert absolutt lymfoblast tall $\geq 10\,000/\mu\text{L}$ («peripheral absolute lymphoblast count»), hydroxyurea og/eller steroider/vinkristin var tillatt innenfor 2 uker før randomisering for å redusere antall hvite blodceller.

- Isolerte ekstramedullære tilbakefall (testis eller CNS)
- Burkitt's eller blandet fenotype akutt leukemi
- Aktiv CNS leukemi, definert ved morfologisk påviste lymfoblaster i cerebrospinalvæsken, bruk av CNS rettet lokalbehandling for aktiv sykdom innenfor de foregående 28 dagene, symptomatisk CNS leukemi de siste 28 dagene
- Monoklonale antistoffer innen 6 uker før randomisering (rituximab innen 2 uker)
- For å redusere risikoen for arytmier ble følgende ekskludert: QTcF >470 msec (basert på gjennomsnittet av 3 påfølgende EKGer), tidligere klinisk signifikant ventrikulær arytmie, uforklarlig syncope eller kroniske barykardi tilstander, ukontrollerte elektrolytt forstyrrelser.

2.2 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
INO-VATE ALL (studie B1931022) (8)	En fase III, randomisert, kontrollert studie av inotuzumab i pasienter med R/R CD22+ ALL vs utprøvers valg av pre-definerte kjemoterapiregimer n=326	Inotuzumab, 1,8 mg/m ²	fludarabin pluss cytarabin pluss granulocytstимуlerende faktor (FLAG) (N=102 [93 fikk behandling]), mitoksantron/cytarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33 fikk behandling]), høydose cytarabin (HIDAC) (N=22 [17 fikk behandling]).	CR/CRi, vurdert av en blindet uavhengig komité (EAC), og total overlevelse (OS)	MRD-negativitet, varighet av remisjon (DoR), HSCT-rate og progresjonsfri overlevelse (PFS)	De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %): infeksjon (23 %), febril nøyttropeni (11 %), blødning (5 %), abdominale smerter (3 %), feber (3 %), VOD/SOS (2 %) og fatigue (2 %)

Den primære analysen av CR/CRi og MRD-negativitet ved datautlesning var utført på de første 218 randomiserte pasientene, og analyse av OS, PFS, duration of response (DoR) og HSCT-raten ble utført hos alle de 326 randomiserte pasientene.

Studien nådde ikke sitt co-primære OS endepunkt med p-verdi over en pre spesifisert p-verdi på 0,0104 (one-sided).

Pågående studier

Det pågår en rekke studier på inotuzumab, blant annet på andre CD22-positive maligne blodsykdommer. I ALL undersøkes inotuzumab som førtelinjesbehandling sammen med lavintensitets cytostatika i eldre pasienter og som «salvage» (fase NCT01371630). I tillegg er det gjort 9 studier på non-Hodgkins lymfom.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på INO-VATE ALL. Studien er av hensiktsmessig størrelse og en randomisert kontrollert fase III studie, noe som øker sikkerheten til effektdataene. Studien var ikke blindet, det gjør at pasientrapporterte endepunkter blir vanskelige å vurdere. Åpne studier gir også en risiko for skjevheter i vurderinger knyttet til behandlingsstrategi ved progresjon, da ønsket om å fortsette behandlingen i studiearmen kan være høyere enn i kontrollarmen.

INO-VATE ALL lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av inotuzumab ved R/R ALL sammenliknet med utprøvers valg av kjemoterapi. Studiedesignet av INO-VATE ALL inkluderer den kliniske nytten av transplantasjon da det foreligger OS data for opptil 50 måneder.

Studien rapporterer resultater på to forskjellige populasjoner, ITT populasjonen som er samtlige pasienter inkludert i studien og ITT218 populasjonen som er de første 109 pasientene inkludert i hver arm. Det er i den sistnevnte populasjon det primære endepunktet CR/CRi er målt. I tillegg rapporteres det i de ulike artiklene og i rapporten innsendt fra Pfizer fra forskjellige cut off punkter (8, 9). Legemiddelverket forholder seg til data fra cut off punktet fra 8 mars 2016 for blant annet rapportering av OS og andel pasienter som har gått til transplantasjon, da dette cut off punktet inkluderer hele ITT populasjonen (tidligere cut off punkt inkluderer ikke samtlige randomiserte pasienter).

Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser. De to primære endepunkter i studien var CR/CRi, og totaloverlevelse (OS). CR er definert som et kriterium for å kunne kvalifisere for allogen HSCT. Legemiddelverket anser studien som egnet for å metodevurdere inotuzumab som bro til allogen stamcelletransplantasjon.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Norsk klinisk praksis

Basert på datauttrekk fra Kreftregistret og estimater fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at det er ca. 10-15 pasienter årlig som faller innunder gjeldende indikasjon. En norsk kliniker antar at median alder på disse pasientene vil være tilsvarende median alder i INO-VATE ALL (ca. 47 år) og erfarer at gruppen har en insidenstopp med unge pasienter og en insidenstopp med pasienter som er over 60 år. Pasientkarakteristikaene på disse gruppene vil være forskjellige. Av pasienter med refraktær eller relapserende ALL, vil det være en andel som ikke tåler ytterligere behandling grunnet toksisitet av tidligere behandlingslinjer. Antall pasienter som vil være egnet for allogen HSCT vil derfor være noe lavere, den norske klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med antar at tallet vil være ca. 8-10 pasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabell 4 viser utvalgte baseline karakteristika fra INO-VATE ALL studien. Tallene i tabellen reflekterer ITT populasjonen (samtlige pasienter inkludert i studien).

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Oversikt over baseline karakteristika fra INO-VATE ALL

	Inotuzumab ozogamicin (n=164)	Cytostatika (n=162)
Alder (median)	46,5 (18-78)	47,5 (18-77)
<55 år	104 (63,4%)	103 (63,6%)
≥55 år	60 (36,6%)	59 (36,4%)
Kjønn (andel menn)	55,5%	63%
ECOG funksjonsstatus		
0	62 (37,8%)	61 (37,7%)
1	81 (49,4%)	80 (49,4%)
2	21(12,8%)	20 (12,3%)
Mangler	0	1 (0,6%)
Salvage status		
1	111(67,7%)	104 (64,2%)
2	51 (31,1%)	57 (35,8%)
Varighet av første remisjon		
≥ 12 måneder	66 (40,2%)	54 (33,3%)
Kromosomalt avvik (Ph+)	22 (13,4%)	28 (17,3%)
Respons til tidligere behandlingsregime (første behandlingsregime):		
Komplett respons	136 (82,9%)	129 (79,6%)
Peripheral blast count (/uL):		
0	71 (43,3%)	74 (45,7%)
>0-1000	37 (22,6%)	44 (27,2%)
>1000-5000	33 (20,1%)	23 (14,2%)
>5000-10 000	16 (9,8%)	9 (5,6%)
>10 000	6 (3,7%)	9 (5,6%)

Median alder på pasienter som gjennomgikk transplantasjon var henholdsvis 37 og 42 år ved behandling med inotuzumab og cytostatika. Av pasientene som ble transplantert var andelen (i begge armer) pasienter som var over 55 år ca 20 % (9).

Legemiddelverkets vurdering

Basert på tilgjengelige retningslinjer og erfaringer fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at pasientpopulasjonen som inngår i indikasjonsordlyden for inotuzumab i Norge i utgangspunktet vil kunne deles i to grupper hvor behandlingsstrategien vil være forskjellig:

1. Pasienter som kvalifiserer til allogene HSCT basert på alder, allmenntilstand osv og som har tilgjengelig giver. Disse pasientene bør oppnå komplett remisjon før transplantasjon for å få best mulig resultat av behandlingen.
2. Pasienter som av ulike årsaker ikke er kandidater for allogene HSCT og istedenfor vil behandles palliativt. (Denne gruppen er ikke inkludert i studiedata fra INO-VATE ALL som ligger til grunn for den økonomiske modellen, og er derfor ikke vurdert i denne metodevurderingen.)

Andel pasienter med Ph+ sykdom er under 20% i INO-VATE ALL studien. Insidenstall fra Norge anslår at 20-25% av pasientene har Ph+ ALL. Disse pasientene har dårligere prognose enn pasienter med ALL uten kromosomale avvik. Legemiddelverket er usikker på årsaken til at det er så få pasienter fra INO-VATE ALL som er Ph+.

Legemiddelverket er usikker på om median alder i INO-VATE ALL er lavere enn det man kan forvente i norsk klinisk praksis. Den norske klinikerne Legemiddelverket har konferert med antar at median alder for R/R ALL muligens kan være tilsvarende det som observeres i INO-VATE ALL på grunn av sammensetningen av en gruppe pasienter som er unge og en gruppe som er relativt gamle. ALL har en insidenstopp rundt 70

år (3), i tillegg er prognosen dårligere hos eldre pasienter, så man kan anta at eldre pasienter er overrepresentert i gruppen med tilbakefall eller refraktær sykdom. I Norge var ca 20% av pasienter diagnostisert med R/R ALL i 2016 over 65 år (1) (uttrekk).

Median alder for pasienter som har gjennomgått transplantasjon i INO-VATE ALL er lavere (ca 40 år) enn det som rapporteres i ITT populasjonen (9). En norsk kliniker bekrefter at det hovedsakelig vil være yngre pasienter som kan tolerere ytterligere behandling ved R/R sykdom for å ha muligheten til å oppnå komplett remisjon og allogen HSCT, men at det vil kunne forekomme at enkelte eldre pasienter (helt opp til 70 år) vil kunne tilbys slik behandling.

Ett av eksklusjonskriteriene i INO-VATE studien var «peripheral blast count» $\geq 10\ 000/\mu\text{L}$. Hos pasienter med sirkulerende lymfoblaster anbefaler preparatomtalen cytoreduksjon med en kombinasjon av hydroksyurea, steroider og/eller vinkristin til nivå av perifere blastceller på $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ før første dose med inotuzumb. En studie på ALL hos barn, viser at mengden blastceller i blodet kan ha en prediktiv verdi for respons til cytostatikabehandling. Sjansen for å oppnå komplett remisjon er høyere for verdier under $10\ 000/\mu\text{L}$ (10). Fra norsk klinisk praksis bekreftes det at slike høye verdier indikerer raskt progredierende sykdom og dårlig korttidsprognose uten behandling. Legemiddelverket er usikker på hvor stor andel av aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis som har høye verdier av perifere blastceller og derfor antagelig dårligere muligheter til å oppnå komplett remisjon i utgangspunktet og påpeker at disse pasientene ikke er undersøkt i INO-VATE ALL. Legemiddelverket antar at dette eksklusjonskriteriet er en del av studiedesignet til INO-VATE ALL for å få en tilstrekkelig pasientpopulasjon i komplett remisjon for påfølgende allogen HSCT. Legemiddelverket er usikker på om et slikt eksklusjonskriterium kan ha selektert et friskere utvalg pasienter med bedre prognose enn det som er aktuelt i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer pasientpopulasjonen fra INO-VATE ALL studien, som også er benyttet i den helseøkonomiske modellen, som ikke representativ for samtlige pasienter som inngår i indikasjon i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket antar at pasientpopulasjonen i INO-VATE ALL bedre reflekterer de pasientene som inngår i det som defineres som «gruppe 1» tidligere i avsnittet, altså pasienter som får en behandlingsstrategi med sikte på en allogen HSCT. En norsk kliniker anslår at det vil være ca 8-10 pasienter som faller innenfor denne gruppen i Norge per år.

Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at inotuzumab kun vil benyttes som en bro til allogen HSCT. Dette samsvarer med at Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen i INO-VATE ALL som representativ for pasienter som kvalifiseres for allogen HSCT som behandlingsmål.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I følge preparatomtalen behandles pasienter med inotuzumab i sykluser på 3 til 4 uker. Anbefalt varighet av behandlingen er 2 sykluser for pasienter som skal gjennomgå allogen HSCT. En tredje syklus kan

vurderes for pasienter som ikke oppnår komplett remisjon (CR), og for pasienter som oppnår komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon (CRi) og som har minimal restsykdom (MRD) etter 2 sykluser. Behandlingen skal seponeres hos pasienter som ikke oppnår CR/CRi innen 3 sykluser. I Norge er preparatet foreløpig kun i få tilfeller tatt i bruk utenfor kliniske studier, og det er derfor ikke etablert noen standard klinisk praksis i Norge.

Innenfor indikasjon kan inntil 6 sykluser gis til pasienter som ikke skal ha allogene HSCT.

Den norske klinikerne Legemiddelverket har konferert med mener at inotuzumab kun vil benyttes som en bro til allogene HSCT i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I INO-VATE ALL studien ble inotuzumab gitt i henhold til indikasjon. Alle pasientene måtte ha $\geq 5\%$ blastceller i beinmargen og ha mottatt 1 eller 2 tidligere induksjonskjemoterapiregimer for ALL. Pasienter med Ph+ B-celle-prekursor ALL måtte ha sviktet på behandling med minst én andre- eller tredjegerasjons-TKI og standard kjemoterapi.

Median antall sykluser i INO-VATE ALL studien var 3 sykluser. Noen pasienter ble behandlet ytterligere enn definert maksimal behandlingstid på 6 sykluser.

I følge en norske kliniker vil ca 80% av de aktuelle pasientene innenfor indikasjon og antatt bruksområde kunne behandles med inotuzumab grunnet for eksempel CNS affeksjoner. Dette gir ca 8 pasienter årlig.

Innsendt helseøkonomisk modell

De kliniske parametrene i modellen er basert på to populasjoner fra INO-VATE ALL; «Intention to treat» (ITT) og «safety» populasjonen. ITT populasjonene utgjør alle pasientene som ble randomisert til en av behandlingssarmene i studien og pasientene i denne populasjonen utgjør primær populasjonen for OS- og PFS-dataene. ITT populasjonen danner også bakgrunn for følgende parametre i modellen:

- Grunnleggende karakteristikk av pasienter ved inkluderingstidspunkt
- Responsrate ($>CR/CRi$) (ble kun målt hos de 218 første pasientene)
- HSCT-rate
- OS-data
- PFS-data
- Oppfølgingsbehandling i form av induksjonsbehandling
- Livskvalitetsdata

Safety-populasjonen, de som mottok en eller flere doser av behandlingen de ble randomisert til, benyttes for parametrene bivirkninger, hendelser med veno-okklusiv leversykdom og totaldosering av behandlingene benyttet i studien. Modellen hadde mulighet til å benytte prosentandel av pasienter som hadde fått opptil 6 sykluser eller cut off ved tre sykluser.

Startalder i modellen er 46 år, gjennomsnittlig kroppsoverflate er 1.88m^2 og gjennomsnittlig vekt 76,93 kg.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på innspill fra norsk klinisk praksis, mener Legemiddelverket at inotuzumab kun vil bli brukt til å behandle pasienter hvor allogen HSCT er behandlingsmålet. I følge indikasjonsteksten kan pasienter som ikke skal ha transplantasjon behandles inntil 6 sykluser. Legemiddelverket antar at det kan forekomme tilfeller der allogen HSCT likevel ikke finner sted til tross for at dette var behandlingsmålet ved oppstart av inotuzumab, og har derfor akseptert prosentfordelingen av pasienter som har mottatt opptil 6 sykluser fra INO-VATE ALL studien. Det var 20% av pasientene som fikk over 3 sykluser og 8 % som fikk 6. Legemiddelverket aksepterer median antall sykluser med inotuzumab fra INO-VATE ALL.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Basert på behandlingsretningslinjene skissert i handlingsprogrammet (2) og erfaringer fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at det ikke er relevant å peke ut kun ett behandlingsvalg/cytostatikaregime for denne pasientgruppen, da en rekke individuelle faktorer er viktige for behandlingsvalg. Blinatumomab har indikasjon for en del av den aktuelle pasientpopulasjonen, men er ikke besluttet tatt i bruk i Norge. HyperCVAD kan også være et alternativ for å oppnå ny remisjon. Firmaet foreslår at den mest relevante komparatoren vil være ABC-blokk, dette er et av regimene som også refereres til i handlingsprogrammet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I INO-VATE ALL studien ble inotuzumab sammenliknet med utprøvers valg av cytostatika (N=162, 143 fikk behandling):

- FLAG: fludarabin pluss cytarabin pluss granulocytstkolonistimulerende faktor (G-CSF) (N=102, 93 fikk behandling), behandling opptil 28-dagers syklus
- MXN/Ara-C: mitoksantron/cytarabin (N=38, 33 fikk behandling), behandling opptil 15 til 20 dagers syklus
- HIDAC: høydose cytarabin (N=22, 17 fikk behandling), behandling opp til 12 doser.

Det refereres til flere alternative behandlingsprotokoller i handlingsprogrammet (2), inkludert ABC-blokk som er beskrevet tidligere i kapittel 1.5.3. Ingen av komparatorregimene fra INO-VATE ALL benyttes i norsk klinisk praksis, men både fludarabin og cytarabin (og G-CSF som støttebehandling ved cytostatika) inngår i ABC-blokk protokollen.

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

I Pfizers hovedanalyse er det benyttet data fra komparatorarmen i INO-VATE ALL; det vil si en kombinasjon av kjemoterapiregimet FLAG (Fludarabin, cytarabin, og G-CSF), mitoksantron og cytarabin og HIDAC (høydose cytarabin) som beskrevet over. Et av behandlingsregimene som tilbys i Norge er ABC-blokk. Pfizer har lagt inn et valg i modellen der en kan velge å benytte fra ABC- blokk som komparator istedenfor fra komparator fra INO-VATE ALL. Pfizer hevder imidlertid at det ikke finnes effekt -og sikkerhets-data for ABC- blokk regimet. Legemiddelverket er heller ikke kjent med at slike data er

tilgjengelig. Effekt- og sikkerhetsdata ved valg av ABC- blokk som komparator hentes derfor fra komparatorarmen i INO-VATE ALL, mens Pfizer har laget egne kostnadsestimater for ABC- blokk regimet.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en styrke ved dokumentasjonen at det finnes en fase III studie med komparator som kan benyttes som datagrunnlag inn i modellen. Imidlertid avviker komparatoren i modellen fra den som benyttes i norsk klinisk praksis. Både komparator i studien og regimet brukt i norsk klinisk praksis er ulike kombinasjoner av cytostatika. Firmaet antar at cytostatikaregimet ABC-blokk som benyttes i Norge er noe mer intensivt enn regimet som er benyttet i studien INO-VATE ALL. Dette støttes også av en norsk kliniker Legemiddelverket har konsultert. Lokale behandlingstradisjoner samt ulike muligheter for å gi støttebehandling avgjør hvilke regimer som benyttes i forskjellige land. Det kan ikke utelukkes at det er en noe høyere rate av komplett remisjon i Norge ved bruk av ABC-blokk enn ved bruk av komparator regimene i studien. ABC-blokk er også dyrere enn samtlige av komparatorregimene i INO-VATE. Data fra studien er derfor ikke uten videre overførbare til norsk klinisk praksis.

Det er en svært liten pasientgruppe med meget alvorlig sykdom som vurderes for behandling med inotuzumab. Det er et stort udekket medisinsk behov for disse pasienten. Det er ikke å forvente at man i nærmeste fremtid vil kunne få nye data bedre tilpasset norsk klinisk praksis enn de som foreligger per i dag gjennom INO-VATE ALL. Legemiddelverket velger derfor å gå videre med vurdering, til tross for at komparator avviker fra norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

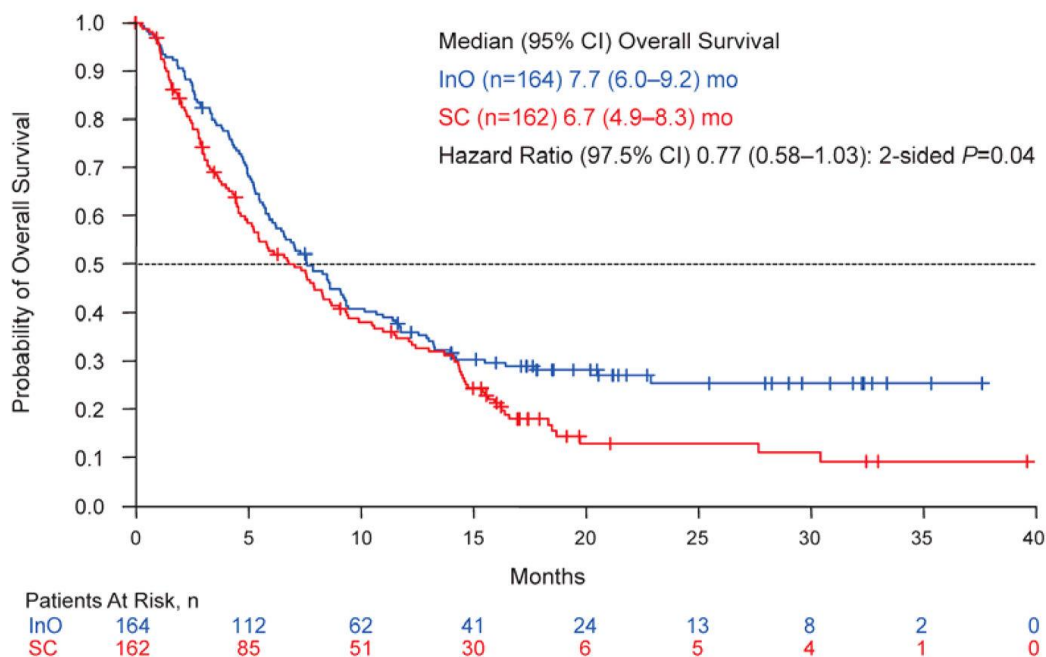
3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske gevinsten ved behandling med inotuzumab ligger hovedsakelig i oppnåelse av komplett remisjon for en større andel pasienter enn ved konvensjonell cytostatikabehandling. Komplette remisjon er som hovedregel en forutsetning for å kunne gjennomføre en allogene HSCT som per i dag regnes som eneste mulighet for å kunne kurere den aktuelle pasientgruppen. Andelen pasienter som oppnådde komplett remisjon var 80,7% i inotuzumab-armen, mot 29,4% i komparatorarmen. En norsk kliniker anser dette som en betydelig behandlingsgevinst, da dette vil kunne kvalifisere flere pasienter med R/R ALL for allogene HSCT. Det er vesentlig for utfallet av en allogene HSCT at pasienten har oppnådd en så dyp remisjon som mulig med færrest mulig gjenværende leukemiceller. Hos pasienter som oppnådde komplett remisjon, var behandlingen med inotuzumab assosiert med høyere rate av MRD- negativitet (78,4% versus 28,1%).

Forskjellen i totaloverlevelsen målt ved median OS i ITT populasjonen hos pasienter som fikk inotuzumab sammenliknet med IC-cytostatika, var lav, 7,7 mnd (95% KI 6,0 til 9,2) versus 6,7 mnd (95% KI: 4,9 til 8,3), $p = 0,0105$ (ikke-signifikant). Resultatene reflekterer OS også etter transplantasjon i begge behandlingsarmer. Median OS reflekterer imidlertid ikke at det er en større andel i inotuzumabarmen enn i kontrollarmen som er i live fra 15-20 måneder. Blant alle de 326 randomiserte pasientene var sannsynligheten for overlevelse ved 24 måneder på henholdsvis 22,6 % i inotuzumabarmen og 9,6 % i

armen med utprøvers valg av kjemoterapi (6). Videre kan det observeres et platå i KM kurvene med en høyere andel pasienter i inotuzumabarmen enn i kontrollarmen, disse resultatene baseres imidlertid på et lavt antall pasienter noe som gir usikkerhet rundt de observerte forskjellene.



Median PFS i ITT-populasjonen for inotuzumab vs kjemoterapi var 5,0 versus 1,8 måneder; $p < 0,0001$ (statistisk signifikant).

Pasienter som gjennomførte en allogen HSCT:

Totalt 77 av 164 pasienter (47,0 %) i inotuzumab-armen og 33 av 162 pasienter (20,4 %) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi gikk videre til allogen HSCT.

Det var en høyere forekomst av tidlige dødsfall etter HSCT (inntil dag 100) i inotuzumab-armen, noe som delvis kan skyldes VOD/SOS bivirkningen.

Hos pasientgruppen som gjennomgikk allogen HSCT var median OS lavere for inotuzumab enn IC-cytostatika; 11,9 måneder (95 % CI: 8,6; 20,6) versus 16,7 måneder (95 % KI: 14,6; 27,8). Sannsynligheten for overlevelse ved 24. måned var noe bedre for inotuzumab enn for IC-cytostatika; henholdsvis 38,9 % (95 % KI: 27,6; 50,0) og 35,7 % (95 % KI: 16,3; 55,8) (6).

Innsendt helseøkonomisk modell.

Oppdaterte data fra den pivotale, åpne, randomiserte fase III-studien INO-VATE ALL med 50 måneders oppfølgingstid brukes i modellen. I modellen ble pasientene delt inn i tre tilstander; (1) de som ikke

oppnådde CR / CRi og heller ikke mottok HSCT, (2) de som oppnådde CR / CRi, men ingen HSCT, og (3) de som fikk HSCT (se detaljer avsnitt 4.1). For hver tilstand ble PFS- og OS-data for individuelle armer hentet fra studien, og parametriske funksjoner ble benyttet for å ekstrapolere utover studieoppfølgingsperioden. De parametriske funksjonene ble deretter brukt som en kilde til antagelser om overlevelse. Modellen gir mulighet for valg blant seks standard parametriske funksjoner for PFS og OS. For HSCT-pasienter som overlevde over 50 måneder (maksimal studieperiode), tilbyr modellen to alternativer; benytte en dødelighet som er 4 ganger høyere dødeligheten av generell befolkning (samme dødelighet i begge armer), eller ved bruk av parametriske funksjoner basert på forsøksdataene (forskjellig dødelighet per arm).

Valget av parametriske funksjon er basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), goodness-of-fit tester (Akaike Information Criterion, AIC og Bayesian Information Criterion, BIC) og visuell inspeksjon av Kaplan-Meier (KM) data. Valget av parametriske funksjoner ble ikke validert med ekstern litteratur eller diskutert med klinikere.

Det er viktig å presisere at resultatene av den helseøkonomiske analysen ikke er sensitive for valg av parametriske funksjon. I stedet drives de av andelen pasienter i hver gruppe (Tabell 5: Tredje og fjerde linje i tabellen tilsvarer tilstand 3 av de tre tilstandene omtalt over.) Derfor vil ekstrapoleringen av PFS og OS bare beskrives kort.

Tabell 5: Responsrate CR/CRi og HSCT

Parameter	Inotuzumab N= 164	Komparator N= 162
Ingen CR/CRi og ingen HSCT	35 (21,3%)	99 (61,1%)
CR/CRi og ingen HSCT	50 (30,5%)	27 (16,7%)
Ingen CR/CRi men HSCT	8 (4,9%)	13 (8,0%)
CR/CRi og HSCT	71 (43,3%)	23 (14,2%)

Kilde: Siste datautlesning fra INO-VATE ALL (april 2017)

PFS ekstrapolering

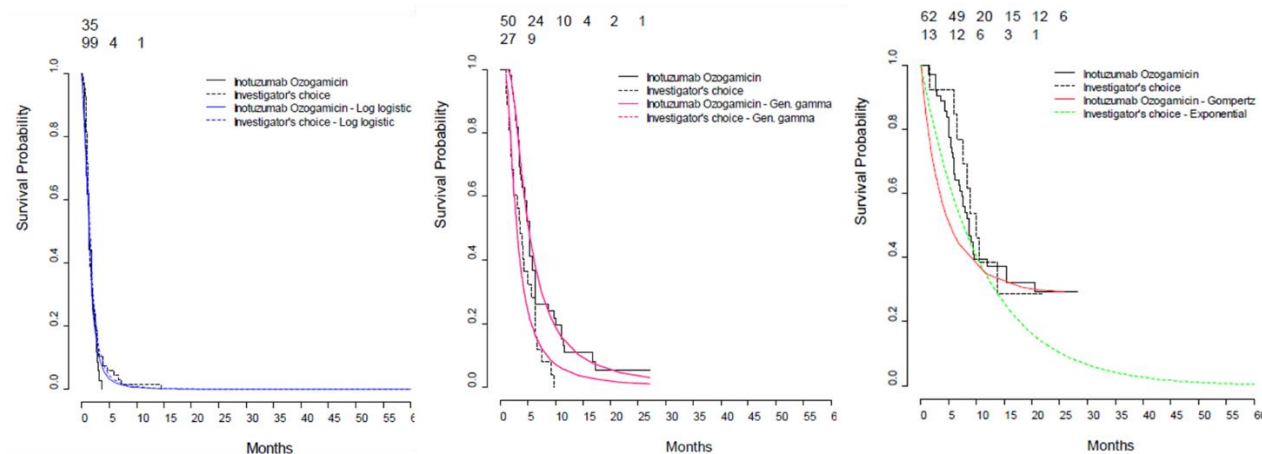
PFS-kurvene benyttes både til å beregne sannsynligheten for progresjon fra de ulike helsetilstandene, og lengden på perioden i progresjon. Sistnevnte beregnes ved å subtrahere antallet pasienter som til enhver tid er progresjonsfrie fra totalantall som lever (arealet under OS-kurven minus arealet under PFS-kurven).

Pfizer baserte PFS parametrisering på en antagelse om at proportional hazard (PH) holder for helsetilstandene 1 (ingen CR / CRi og ingen HSCT) og 2 (CR / CRi og ingen HSCT), men ikke for tilstanden 3 (HSCT). Spesielt ble PH-antakelsen for tilstanden 3 ansett som ikke oppfylt fordi log kumulative hasards plot for inotuzumab og komparator krysset hverandre over tid. Følgelig brukte Pfizer en parametriske funksjon for begge armer med behandling som en kovariat for tilstandene 1 og 2 hvor PH holdt og individuell parametrisering for tilstanden 3 hvor PH ikke holdt. Valget av kurver var basert på både matematisk og visuell tilpasning (Tabell 6). Kaplan Meier-kurver og de valgte parametriske funksjonene er presentert i Figur 1.

Tabell 6 Selskapets valg av base case parametriske funksjoner for PFS og SLV vurdering.

Tilstander (antall pasienter per behandling)	PH antakelse n holder	Fordeling benyttet for INO	Fordeling benyttet for IC	AIC ranking	Progresjons fri etter 6 måneder (INO vs IC)**	Progresjons fri etter 24 måneder (INO vs IC)**	SLVs kommentarer
PFS <CR/CRi og ingen HSCT (INO=35, IC=99)	tvetydig*	Log logistisk kombinert kurve	Log logistisk kombinert kurve	1st	2% vs 3%	0% vs 0%	Log logistisk har den beste matematiske og visuelle tilpasningen. Det er store forskjeller (> 7 poeng) mellom AIC score. Resultatene endres ikke mye med valg av parametriske funksjon.
PFS CR/CRi og ingen HSCT (INO=50, IC=29)	ja	Generalisert gamma kombinert kurve	Generalisert gamma kombinert kurve	1st	41% vs 18%	4% vs 1%	Generalisert gamma har den beste matematiske tilpasningen og passer godt visuelt. Log-normal har en lignende matematisk tilpasning (3 poeng forskjell). Resultatene endres ikke mye med valg av parametriske funksjon.
PFS HSCT (INO=62, IC=13)	tvetydig*	Gompertz individuell kurve	Exponentiell individuell kurve	1st	72% vs 91%	30% vs 18%	Gompertz for INO og eksponentiell for IC gir den største fordel til Responsa. Det er 2-3 poengforskjeller i AIC mellom funksjonene. Gompertz er usannsynlig, for PFS oppnår langsiktig platå i INO-armen over tidshorisonten. Resultatene (ICER og QALY gevinst) endrer seg ikke i det hele tatt med valg av forskjellige funksjoner***.

* log-kumulative hazard-plottene krysser, men Schönfeld residualene viser ingen sammenheng mellom residualer og tid. Cox PH-testen indikerer PH. På grunn av lav styrke, særlig i en liten subpopulasjon, anses testen for lite informativ.;** med den valgte parametriske funksjonen; *** se Legemiddelverkets vurdering nedenfor



Figur 1 Parametriske PFS-kurver over Kaplan-Meier-kurver for <CR/CRI og ingen HSCT (venstre), for >CR/CRI men ingen HSCT (midt), og for pasienter som har gjennomgått HSCT (høyre).

OS ekstrapolering

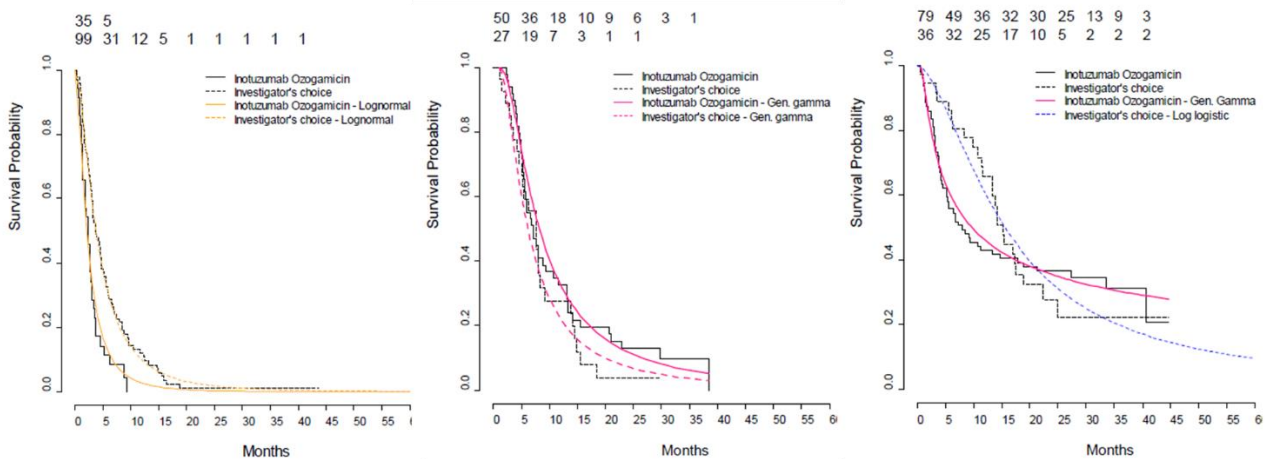
Pfizer baserte OS parametriseringen på en antagelse om PH holder for helsetilstandene 1 (ingen CR / CRI og ingen HSCT) og 2 (CR / Cri og ingen HSCT), men ikke for tilstanden 3 (HSCT). PH-antakelsen for tilstanden 3 ble ansett som ikke oppfylt, ettersom de log kumulative hasards plot krysset hverandre og Cox-proporsjonal hasard-testen støttet dette. Pfizer benyttet en parametrisk funksjon for begge armer med behandling som en kovariat for tilstandene 1 og 2 hvor PH holdt og individuell parametrisering for tilstanden 3 hvor PH ikke holdt. Valget av kurver var basert på en matematisk og visuell tilpasning (Tabell 7). Kaplan Meier-kurver og de valgte parametriske funksjonene er presentert i Figur 2.

Tabell 7 Selskapets valg av base case funksjoner for OS og SLV-vurdering.

Tilstander (antall pasienter per behandling)	PH antakelsen holder	Fordeling benyttet for INO	Fordeling benyttet for IC	AIC ranking	Overlevelse etter 6 måneder (INO vs IC)**	Overlevelse etter 24 måneder (INO vs IC)**	SLVs kommentarer
OS <CR/CRI og ingen HSCT (INO=35, IC=99)	ja	Log-normal kombinert kurve	Log-normal kombinert kurve	1st	12% vs 30%	0% vs 2%	
OS CR/CRI og ingen HSCT (INO=50, IC=27)	tvetydig*	Generalisert gamma kombinert kurve	Generalisert gamma kombinert kurve	1st	66% vs 51%	12% vs 7%	Ingen stor forskjell i AIC / BIC mellom Gamma, Log-normal og Log logistisk. Generalisert gamma gir høyere langtidsoverlevelse for begge armer enn Log-normal eller Log logistisk. Generalisert gamma følger INO-armen bedre, men overestimerer IC-halen

							visuelt. Resultatene endres ikke mye med valg av parametrisk funksjon.
OS HSCT (INO=79, IC=36)	nei	Generalisert gamma individuell kurve	Log logistisk individuell kurve	1st	84% vs 99%	38% vs 42%	Store AIC forskjeller for INO, lignende resultater mellom log logistisk, eksponentiell og Weibull for IC. Alle tre funksjonene underestimerer komparatorarmen***.

* log-kumulative hazard-plottene krysser, men Schönfeld residualene viser ingen sammenheng mellom residualer og tid. Cox PH-testen indikerer PH. På grunn av lav styrke, særlig i en liten subpopulasjon, ansest testen for lite informativ,** med den valgte parametriske funksjonen ; *** se Legemiddelverkets vurdering nedenfor



Figur 2 Parametriske OS-kurver over Kaplan-Meier-kurver for <CR/CRi og ingen HSCT (venstre), for >CR/CRi men ingen HSCT (midt), og for pasienter som har gjennomgått HSCT (høyre).

Pfizer mener at de parametriske funksjonene ikke fanger opp den muligheten for kurativ behandling som allogen HSCT gir fordi de parametriske funksjonene underestimerer komparatorarmen. På bakgrunn av dette valgte Pfizer at langtidsoverlevelse utover de kliniske dataene for pasienter som har gjennomgått transplantasjon, skulle basere seg på epidemiologiske data for langtidsoverlevelse for denne gruppen, istedenfor parametrisk ekstrapolering. Tidligere studier på R/R ALL-pasienter som har gjennomgått allogen HSCT viser lange overlevelseshaler (11-13). I modellens hovedanalyse estimeres OS for pasienter etter gjennomført allogen HSCT, som 4 ganger høyere enn dødelighetsraten for den generelle befolkningen. Dette ble gjort etter anbefaling fra NICE (14).

Parametrisk ekstrapolering kan fortsatt velges som en scenario-analyse i modellen, men med den konsekvens at komparatorarmens langtidsoverlevelse underestimeres ifølge Pfizer. Dersom dødeligheten i modellen er lavere enn i den generelle befolkningen, brukes dødeligheten fra den generelle befolkningen i stedet.

Legemiddelverkets vurdering

I den innsendte modellen ble pasientene delt inn i tre tilstander/ grupper basert på CR / CRi status og HSCT status. For hver gruppe ble Kaplan-Meier-data fra INO-VATE ALL brukt, og parametriske funksjoner ble tilpasset disse KM-dataene. Overlevelsen ble deretter beregnet som sum fra hver gruppe. Siden den totale PFS og OS er summen av hendelser fra de individuelle helsetilstandene, påvirker en endring av parametriske funksjoner i den enkelte tilstanden ikke i stor grad utfallet av modellen. Legemiddelverket anser dette som en svakhet i modellen. Vanligvis vil valg av ulike parametriske funksjoner ha stor betydning for modellresultatet i gruppemodeller (hvor hele ITT populasjonen er brukt som kilde for PFS og OS). Å dele en liten studiepopulasjon (ca 160 i hver arm, ITT) i undergrupper resulterer i små grupper og støtter ikke lenger randomiseringen som ble gjort ved inklusjon av pasientene. Spesielt IC-armen i tilstandene 2 og 3 ender med et svært lavt antall pasienter. Videre progredierte noen av pasientene før de gjennomgikk allogene HSCT. Dette resulterer i at pasientantallet er lavere for kurven for PFS post-HSCT (inotuzumab: 62, komparator: 13), sammenlignet med kurven for OS post-HSCT (INO: 79, IC: 36). Følgelig anses ekstrapolering basert på denne begrensede utvalgsstørrelsen svært usikkert. I tillegg ble ekstern validering for framskrivningen med registerdata, litteratur og klinisk ekspertuttalelse ikke utført, noe som gjør det vanskelig å validere valg av parametriske funksjoner.

Modellresultatene er ikke sensitive i det hele tatt for valg av parametriske funksjoner for PFS i post-HSCT. Pfizer foreslår å bruke nyttevektene fra Kurosawa et al (2016) for post-HSCT tilstanden. Denne nyttevekten er basert på gjenværende leveår (OS), og tar ikke hensyn til om pasientene er progresjonsfrie eller ikke.

Resultatene fra forskjellige tester som brukes til å teste proporsjonal hasard var ikke konklusive for noen av helsetilstandene (se Tabell 6 og Tabell 7). Log kumulative hasard plottene krysser ofte, men dette er ikke overraskende gitt de små utvalgsstørrelsene i de forskjellige tilstandene. Pfizer legger stor vekt på Cox PH testen, som har lav styrke gitt den lave utvalgsstørrelsen (15). Samlet sett forventer Legemiddelverket ikke at modellresultatene vil endre seg mye hvis individuelle parametriske funksjoner er tilpasset i stedet for en parametriske funksjon for begge armer med behandling som en kovariat

Tilpasningen av den parametriske kurven til Kaplan-Meier-dataene i post HSCT-tilstanden for OS er dårlig. Generelt er det ikke overraskende at standard parametriske kurver ikke passer til data med en potensiell kurativ hensikt. Ifølge en simulering gjort av NICE syntes en mer fleksibel overlevelsesmodell (spline-modeller, «curemodels») å være bedre tilpasset (16). Pfizer tilbyr ikke muligheten til mer fleksibel modellering, i stedet ble det brukt epidemiologiske data. Selskapet presenterte bevis som støtter muligheten for kurasjon i posttransplanterte pasienter. Imidlertid, som vist i Figur 2, er den kortsiktige posttransplantasjonsdødeligheten av inotuzumab høyere enn i komparatorgruppen. Fordelen med inotuzumab i posttransplantasjonsgruppen begynner å vises etter ca 17 måneder, men antall pasienter er for lavt til å gi sikre konklusjoner om langvarig effekt. Det er mulig at inotuzumab påvirker dødeligheten etter allogene HSCT (i forhold til standard kjemoterapi), men per i dag er det uvisst om en eventuell påvirkning gir høyere eller lavere post HSCT mortalitet. Antallet pasienter i IC armen er også mye lavere enn i inotuzumab-armen, noe som også øker usikkerheten av resultatene. Legemiddelverket velger derfor å benytte parametriske ekstrapolering av studiedataene for HSCT-tilstanden istedenfor å anta en 4 ganger høyere dødelighet i forhold til normal befolkningen. Resultatet av et scenario der det benyttes 4 ganger høyere dødelighet i forhold til normal befolkningen er allikevel vist i en sensitivitetsanalyse se punkt 4.2.4.

Legemiddelverket mener at modellen med oppdelingen av ITT populasjonen i små grupper innenfor ulike helsetilstander har mange svakheter. Framskrivningen av studiedata blir basert på et svært lavt antall pasienter og usikkerheten i de modellerte resultatene anses høy. Legemiddelverket mener at modellen overestimerer overlevelsen. En in-house analyse Legemiddelverket har gjort, basert på ekstrapolering av ITT-resultatene fra studien (udelt av tilstandene 1-3), antyder at den langsiktige OS-gevinsten i inotuzumab-armen er lavere enn i firmaets innsendte analyse.

Det er ikke å forvente at det tilkommer nye data relevant for norske forhold i nærmeste fremtid.

Klinikeren som Legemiddelverket har vært i kontakt med anser at det mest avgjørende i norsk klinisk praksis for prognosen til disse pasientene, er om man gjennom behandling kan oppnå CR/CRi og dermed kan få muligheten til en allogen HSCT. Den innleverte dokumentasjonen viser at inotuzumab har positiv effekt på andelen CR/CRi og allogen HSCT i forhold til komparator. Videre opplyser en norsk kliniker om at det i norsk klinisk praksis i dag er gode muligheter for å kunne tilpasse behandlingsregimet slik at en reduserer risiko for komplikasjoner i forbindelse med allogen HSCT slik at økt overlevelse er mulig. Legemiddelverket velger derfor å benytte de dataene og den modellen som er innlevert til tross for at det er svakheter som bidrar til betydelig usikkerhet.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske sikkerheten av inotuzumab er rapportert gjennom erfaringer fra 855 inkluderte pasienter fra 11 kliniske studier som hadde minimum fått en dose med studielegemiddel (totalt antall pasienter i sikkerhetspopulasjonen er ikke oppgitt). Firmaet rapporterer at de vanligste forekommende behandlingstrengende bivirkninger (uansett årsak) i inotuzumab armen i studien var: trombocytopeni, neutropeni, anemi, kvalme, pyreksi og leukopeni. Nivå av disse bivirkningene var generelt lavere i inotuzumabarmen enn det som ble observert i kjemoterapiarmen. Av alvorlige uønskede hendelser var det høyere frekvens i inotuzumabarmen enn i kontrollarmen.

I INO-VATE ALL studien ble VOD/SOS rapportert hos 22 pasienter (13 %) i inotuzumabarmen, inkludert 5 pasienter (3 %) under behandling i studien eller i oppfølgingsperioden uten transplantasjon.

Blant de 77 pasientene som gikk videre til påfølgende HSCT (hvorav 6 fikk ytterligere behandling etter inotuzumab før de gikk til allogen HSCT), ble VOD/SOS rapportert hos 17 pasienter (22 %). Fem av 17 VOD/SOS-hendelser som oppsto etter HSCT, var dødelige (6).

Potensielle risikofaktorer for utvikling av VOD/SOS var tidligere transplantasjoner, HSCT-forberedende regimer som inneholdt 2 alkylende midler, pasienter som var ≥ 55 år og pasienter med høy serumbilirubin (6). Følgende tabell er hentet fra INO-VATE ALL studien (8):

Tabell 8: Oversikt over bivirkninger

Serious Adverse Event	Inotuzumab Ozogamicin Group (N = 139)		Standard-Therapy Group (N = 120)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
	<i>number (percent)</i>			
Any event	67 (48)	64 (46)	55 (46)	52 (43)
Febrile neutropenia	16 (12)	15 (11)	22 (18)	21 (18)
Veno-occlusive disease	15 (11)	13 (9)	1 (1)	1 (1)
Sepsis	3 (2)	3 (2)	6 (5)	6 (5)
Pyrexia	4 (3)	2 (1)	3 (2)	1 (1)
Disease progression	5 (4)	5 (4)	2 (2)	2 (2)
Pneumonia	5 (4)	5 (4)	1 (1)	0
Neutropenic sepsis	3 (2)	3 (2)	3 (2)	3 (2)
Respiratory failure	1 (1)	1 (1)	4 (3)	4 (3)
Abdominal pain	3 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Septic shock	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Escherichia sepsis	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Multiorgan failure	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
Hyperbilirubinemia	0	0	3 (2)	2 (2)
Hypotension	0	0	3 (2)	2 (2)
Stomatitis	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Bacteremia	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
<i>Clostridium difficile</i> colitis	2 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Nausea	2 (1)	2 (1)	0	0
Influenza	2 (1)	2 (1)	0	0
Asthenia	2 (1)	2 (1)	0	0
Pancytopenia	0	0	2 (2)	2 (2)
Tumor lysis syndrome	2 (1)	1 (1)	0	0
Acute renal failure	2 (1)	1 (1)	0	0
Klebsiella infection	0	0	2 (2)	2 (2)
Fungal pneumonia	0	0	2 (2)	2 (2)

* Data are for the safety population; the data cutoff date was October 2, 2014. Serious adverse events of any cause that occurred in more than one patient in either treatment group during any treatment cycle are listed in descending order of total frequency across groups. Serious adverse events were defined as serious events that occurred between the first dose and 42 days after the last dose, all serious treatment-related adverse events that occurred after the last dose, and all serious cases of veno-occlusive liver disease or the sinusoidal obstruction syndrome (of any cause) that occurred within 2 years after randomization.

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 og 4 basert på data fra INO-VATE ALL. Spesiell vekt legges på for håndtering av VOD, graft versus host disease (GVHD) og febril nøytopeni. For nærmere beskrivelse av modellens bivirkninger se 4.2.1.1

Legemiddelverkets vurdering

Generelt synes de rapporterte bivirkningene fra INO-VATE ALL for behandling med inotuzumab å være lavere enn for komparatorarmen. Dog var det høyere forekomst av VOD for pasienter behandlet med inotuzumab. En norsk kliniker anser ikke at den økte levertoksisiteten med inotuzumab er en begrensning for bruk som bro til allogene HSCT, og bemerker at det vil gjøres tiltak for å minimere denne risikoen.

Legemiddelverket godtar innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Pasientrapporterte resultater ble målt ved hjelp av både spørreskjemaet om livskvalitet fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), og EuroQoL 5 Dimension' (EQ-5D 3L) i INO-VATE ALL. Pasientene fylte ut skjemaene på dag 1 av hver syklus, og når de avsluttet behandlingen. Generelt indikerte resultatene bedre resultater for vurderingene av funksjon og symptomer med inotuzumab sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi etter baseline, men resultatene var ikke statistisk signifikante.

Pasientrapporterte resultater målt ved bruk av spørreskjemaet 'EuroQoL 5 Dimension' (EQ-5D), gav en EQ-5D indeks på 0,80 versus 0,76; $p=0,1710$ og 'EQ visual analogue scale' (EQ-VAS) 67,1 versus 62,5; $p=0,1172$ for målinger etter base line.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen benyttes EQ-5D-3L verdier fra INO-VATE ALL med britiske tariffer for pasienter som gjennomgikk HSCT, progredierte eller døde. Ettersom alle pasientene går inn i modellen i stabil tilstand er det en gjennomsnittlig EQ-5D verdi for pasientene i begge armer som benyttes for denne tilstanden (stabil). For pasienter som progredierer eller overlever allogene HSCT benyttes nytteverdi/livskvalitetsvekt hentet fra studier som har sett på langtidsoverlevelse ved allogene HSCT og målt livskvalitet for disse pasientene. Pfizer søkte i litteratur for å finne studier. Flere studier fra litteratursøket er beskrevet som relevante i dokumentasjonen. Pfizer valgte til slutt å benytte to studier fra litteratursøket fordi de mente disse var mest egnede i forhold til utfallsmål, mest robuste og samsvarte best med Legemiddelverkets retningslinjer. Studien Kurosawa et.al. (17) ble benyttet for å estimere HRQoL for pasienter etter transplantasjon (både med og uten progresjon etter allogene HSCT). Studiene brukte EQ5D -spørreskjema og japanske tariffer. For pasienter som progredierer uten å ha gjennomgått allogene HSCT ble Arisitdes et. sAl (18) benyttet. I studien ble det brukt «time trade off»-metoden på en britisk populasjon for å estimere livskvalitetsverdiene. Det er ikke lagt inn noen negative livskvalitetsvekter for bivirkninger i

modellen, med unntak av for pasienter som opplever VOD. Det lyktes ikke Pfizer å finne noe data på HRQoL for pasienter med VOD, og de endte derfor opp med å estimere en livskvalitetsvekt som baserte seg på de EQ-5D data som ble samlet inn hos 5 pasienter som fikk VOD grad 2 eller 3 før HSCT. Utfra disse 5 pasientenes oppgitt livskvalitetsreduksjon ble det gjort antagelser om livskvalitet for ulike grader av VOD (1-5) og regnet ut et gjennomsnitt basert på de 18 pasientene som opplevde VOD etter SCT. Dette resulterte i bruk av en gjennomsnittlig livskvalitetsvekt/nytteverdi på 0,503 for VOD pasienter i modellen. Livskvalitetsverdiene som benyttes i modellen er oppsummert i tabellen under:

Tilstand	Nytteverdi brukt i modellen for Inotuzumab	Nytteverdi brukt i modellen for komparator
Stabil sykdom	0.69	0.69
Stabil tilstand ved behandlingsslutt	0.59	0.41
CR/CRI	0.76	0.76
Frem til HSCT	0.76	0.73
Første 12 måneder etter HSCT	0.59	0.59
1 til 2 året etter HSCT	0.75	0.75
3 til 5året etter HSCT	0.74	0.74
> 5år etter HSCT	0.76	0.76
VOD etter HSCT	0.503	0.503
Progresjon før HSCT	0.3	0.3

Legemiddelverkets vurdering

R/R ALL er en sykdom som påvirker pasientenes livskvalitet i stor grad. Både sykdommen og bivirkninger av behandling m.m. er belastende for pasienten.

For de nyttevektene som ble samlet inn via INO-VATE ALL studien (stabil sykdom, CR/CRI, opp til HSCT og stabil tilstand ved behandlingsslutt) mener Legemiddelverket at helserelatert livskvalitet (HRQoL) samles inn fra en relevant populasjon og med relevant metode. Legemiddelverket godkjenner bruken av britiske, befolkningsbaserte tariffer.

Etttersom INO-VATE ALL er en åpen studie, er det en mulighet for at mangelen på blinding kan forstyrre (confounde) de pasientrapporterte HRQoL-verdiene i den retning at pasientene svarer mer positivt når de vet de får studielegemiddelet. På den andre siden er det rapportert mindre og ulike bivirkninger ved behandling med inotuzumab vs komparator, og dette kan også gjøre at det er forsvarlig å benytte intervensjonsspesifikke nyttevekter i modellen.

I modellen er to alternativer tilgjengelig for pre-HSCT nyttevekter; felles baseline nyttevekt eller en behandlingsspesifikk baseline nyttevekt. Det er ikke mulig å velge felles/samme nyttevekter for tilstanden stabil sykdom ved behandlingsslutt eller CR/CRI. Legemiddelverket anser at dette er en svakhet i modellen. Manuell endring av pre-HSCT nyttevekter slik at det blir samme nyttevekter i komparator og intervensjon, endrer på den annen side ikke resultatene (ICER) nevneverdig.

Nyttevekttapet som er inkludert for VOD i modellen, har bare en marginal effekt på resultatene, og dette tapet har ikke blitt grundig evaluert av Legemiddelverket.

På grunn av mangel på langtidsdata er det ikke alle nyttevektene som er benyttet i modellen som hentes fra studien. For stadiene etter HSCT benyttes nyttevekter fra litteratur, og det legges inn samme vekter for både inotuzumab og komparator. Det kan være uforutsette forskjeller på klassiske cytostatikaregimer og på antistoff-legemiddelkonjugater i mange henseende, blant annet er virkningsmekanismene og bivirkningsprofilen ulik. Dette gjør at det er uvisst om legemidlene kommer til å medføre samme HRQoL ved langtidsoverlevelse (19). Litterære kilder for nyttevekter for langtidsoverlevelse etter allogen HSCT er i all hovedsak basert på data fra pasienter som har fått cytostatika som bro til transplantasjonsbehandling. Det ligger derfor usikkerhet i om disse historiske nyttevektene også er gjeldende for slik behandling med inotuzumab.

Legemiddelverket er usikker på om langtidsdata for helse relatert livskvalitet ved inotuzumab-behandling og påfølgende allogen HSCT vil tilsvare det som erfares med dagens behandling, i mangel av annet aksepteres derfor de foreslåtte nyttevektene, selv om dette bringer usikkerhet inn i analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

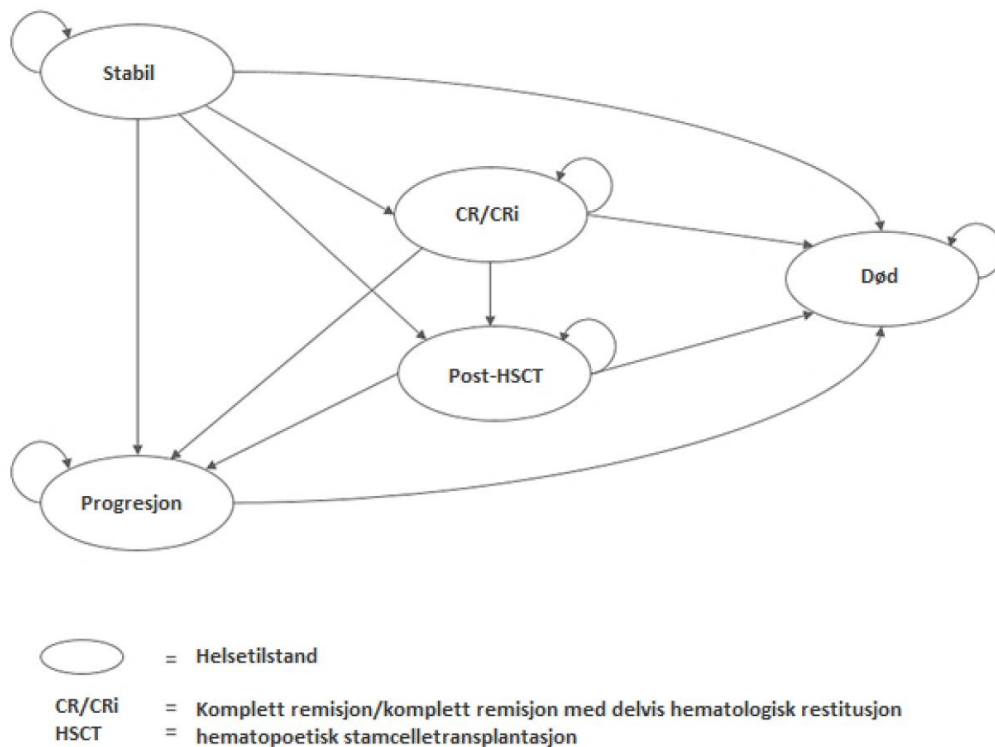
I den økonomiske analysen sammenlignes behandling med inotuzumab ozogamicin med behandlers valg av predefinerte cytostatikaregimer definert i INO-VATE ALL studien som bestående av en rekke kjemoterapiregimer som benyttes etter utprøvers valg for den enkelte pasient. Den innleverte analysen er en kostnad-per QALY analyse (cost-utility analysis, CUA) der merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår (ICER) ved bruk av inotuzumab istedenfor komparator blir beregnet. Hovedanalysen er basert på data fra 50 måneders data fra INO-VATE ALL studien, publisert av FDA (20). Ettersom den komparatoren som er i hovedanalysen til Pfizer ikke er den som benyttes i Norge i dag, er det lagt inn et valg i modellen der man kan velge å benytte kostnadene for det «norske» komparator regimet; ABC-blokken, se punkt 3.3.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innleverte helseøkonomiske analysen der inotuzumab sammenlignes med komparator regimet (IC), er gjort ved hjelp av en Excel basert Markov-modell. Modellen inneholder fem ulike helsetilstander som pasienten kan befinne seg i; stabil sykdom, progrediert sykdom, oppnådd CR/CRi, post-HSCT og død. Sykluslengden er 1 måned, med halvsyklus-justering ved overgang til ny tilstand. Modellen har en tidshorizont tilsvarende livstid.

Figur 3 CUA modellens helsetilstander



Alle pasientene entrer modellen i tilstanden stabil sykdom. Etter dette blir de fordelt utover i de andre helsetilstandene basert på data fra INO-VATE ALL. Pasientene i modellen kan enten forbli i tilstanden stabil sykdom eller bevege seg derfra til progresjon, oppnå CR/CRi, gå videre til stamcelletransplantasjon eller død. Pasientene som oppnår CR/CRi kan forbli i denne tilstanden, progrediere, gå igjennom en stamcelle transplantasjon eller død. Pasienter som er kommet til stadiet post-stamcelletransplantasjon kan enten forbli der, progrediere eller død. I progrediert tilstand kan pasientene enten forbli der eller gå videre til død. Død er en total absorberende tilstand i modellen. Til hver helsetilstand er det tilknyttet både kostnader og verdier (QALYs) for helserelatert livskvalitet. Kostnadene og verdiene akkumuleres over hele modellens tidshorison, og danner så bakgrunnen for beregningen av ICER.

Sannsynligheten for å gå fra en helsetilstand til en annen i en syklus; overgangssannsynligheten, er estimert på bakgrunn av Kaplan –Meier data fra siste avlesning fra INO-VATE ALL studien. Dette er 50 måneder med pasientobservasjonsdata for helsetilstandene (1) ikke oppnådd CR/CRi og ikke gjennomgått HSCT, (2) oppnådd CR/CRi men ikke HSCT og (3) gjennomgått HSCT (20). Kaplan- Meier dataene for PFS benyttes til å beregne sannsynligheten for progresjon fra de ulike helsetilstandene og lengden på perioden i progresjon for de tre helsetilstandene. For pasienter som overlever HSCT utover studiens varighet har Pfizer, basert på epidemiologiske data, benyttet en risiko for død som er 4 ganger så høy som i befolkningen generelt, og latt begge armer i studien ha denne dødelighetsraten. Den estimerte gevinsten ved bruk av inotuzumab drives av at flere pasienter oppnår CR/CRi og gjennomgår HSCT.

Nyttevektene som er benyttet for modellens helsestadier er beskrevet i punkt 3.4.3.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i en begrenset samfunnsperspektiv/utvidet helsetjenesteperspektiv. Diskonteringsrate årlig er satt til 4 % for kostnader og QALY.

Tidshorisonen er livstid (60 år).

4.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Ifølge Pfizer har den innleverte modellen en Markov-struktur der pasientene beveger seg fra den stabile sykdommen til helsetilstandene vist i Figur 3. I en tradisjonell Markov-modell beveger pasientene seg til en bestemt tilstand hver syklus i henhold til overgangssannsynligheter. I den nåværende modellen ble pasientene allokert til de tre helsetilstandene (1) ikke oppnådd CR / CRi eller HSCT, (2) oppnådd CR / CRi men ikke HSCT og (3) gjennomgått HSCT) og videre derfra til helsetilstandene progression eller død. Legemiddelverket mener derfor at det er mer hensiktsmessig å beskrive modellen som 3 «partitioned sub-survival model».

Både helsetjenesteanalyseperspektivet og diskonteringsraten er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer og godtas som det er satt fra firmaets side.

Tidshorizonten i Pfizers base case var satt til livstid, tilsvarende for den norske gjennomsnittsbefolkningen. I dette ligger en ca 60 års modellert tidshorizont der enkelte lever til de er over 100 år. Dette er lengre enn gjennomsnittet for den enkelte nordmann som ligger i overkant av 80 år. Det er en svært liten pasientpopulasjon som rammes av RR ALL. Til tross for at det er en potensielt kurativ effekt av en HSCT, med potensielt lang overlevelse, er dette en tøff behandling som gis til en svært liten gruppe mennesker. Legemiddelverket mener derfor at den valgte tidshorizonten er urealistisk lang og velger å bruke en 40 års tidshorizont.

Sensitivitetsanalyser viser at modellen er uvanlig lite sensitiv til endring i mange av parameterne. Resultatene drives i hovedsak av andelen som allokeres til de ulike helsetilstandene 1-3 og antallet behandlingssykluser.

Pfizer begrunner valg av modell med at de mener modellen reflekterer klinisk praksis for pasientgruppen og muliggjør en analyse som samsvarer med indikasjonsteksten. Videre er modellen validert av klinikere i Storbritannia. Legemiddelverket er enig i at helsetilstandene 1-3 var lett identifiserbare i studien, og i teorien kunne modellen derfor aksepteres. Legemiddelverket har imidlertid notert seg at ITT-populasjonen var liten fra begynnelsen, dermed vil en deling av ITT-populasjonen i enda mindre grupper etter Legemiddelverkets mening redusere robustheten av modell-resultatene. Legemiddelverket har undersøkt hvordan OS kan estimeres uten å benytte oppdeling av ITT populasjonen. Resultatene indikerer at den innleverte modellen sannsynligvis overestimerer OS noe. Imidlertid er disse analysene forenklete og usikre.

Som beskrevet i kapittel 3.4.1 er resultatene ikke sensitive for valg av parametrisk funksjon, uansett helsetilstand, noe som er uvanlig i en standard partitioned survival modell basert på udelt ITT populasjon. Legemiddelverket erkjenner imidlertid at de valgte parametriske funksjonene reflekterer KM-data i tilstandene 1 og 2 og for disse aksepteres den valgte ekstrapoleringen. I tilstand 3, har bare OS, men ikke PFS, en innvirkning på nyttevektene. På grunn av det begrensede antallet pasienter som er progresjonsfrie i HSCT-tilstanden, aksepterer Legemiddelverket at nyttevekter drives av overlevelse etter HSCT i stedet for PFS.

Etter studieslutt, det vil si etter 50 måneder, antas det i Pfizers base case at OS etter HSCT kan ekstrapoleres basert på relativ risiko på 4 ganger dødelighetsraten for normal befolkningen, noe som ble foretrukket av NICE. Man kan i modellen også velge å fremskrive dødeligheten basert på KM data fra INOVATE ALL studien. De parametriske kurvene for OS som baserer seg på KM data har ikke så god tilpasning. Allikevel mener Legemiddelverket at det ikke er godt nok begrunnet hvorfor det skulle være rett å benytte en dødelighetsrate på 4 ganger normalbefolkningen. Ettersom det foreligger observasjonsdata frem til 50 måneder velger Legemiddelverket å benytte ekstrapolering av disse KM data for å estimere langtidsoverlevelse etter HSCT, selv om denne metoden også er usikker. Bruk av 4 ganger dødelighetsraten er lagt inn som et scenario i punkt 4.2.4

Når det gjelder modellens nyttevekter brukes den beskrevne kombinasjonen av nyttevekter fra litterære kilder (post HSCT) og behandlingsspesifikke nyttevekter pre HSCT, se punkt 3.4.3. Nyttvektsverdiene kan

endres manuelt, men det er ikke lagt opp til bruk av ulike predefinerte nyttevekter fra andre kilder. Det bidrar med usikkerhet inn i modellen spesielt fordi det ikke foreligger langtidsdata for nyttevekter post HSCT for pasienter som har fått et behandlingsprinsipp som kan sammenliknes direkte med inotuzumab.

Oppsummert mener Legemiddelverket at modellen med oppdelingen av ITT populasjonen i små grupper innenfor ulike helsetilstandene har en rekke svakheter. Framskrivningen av studiedata blir basert på et svært lavt antall pasienter og usikkerheten i de oppnådde resultatene anses høy. Legemiddelverket mener at modellen sannsynligvis overestimerer overlevelsen noe. En forenklet in-house analyse basert på ekstrapolering av ITT-resultatene fra studien (udelt av tilstandene 1-3) antyder at den langsiktige OS-gevinsten i inotuzumab-armen kan være mindre enn i firmaets innsendte analyse.

Videre er det uvanlig at modellen er så lite sensitiv for endringer i ulike parametere og parametriseringen. Dette skyldes i hovedsak at modellstrukturen er satt opp slik at det er andelen pasienter i helsetilstandene (1) ikke oppnådd CR/CRI eller HSCT, (2) oppnådd CR/CRI men ikke HSCT og (3) gjennomgått HSCT og til dels antall sykluser med behandling som driver modellen og ikke data for PFS og OS over tid og en eventuell ekstrapolering av disse. Det er derfor mye usikkerhet i modellen i forhold til vurderingen av langtids OS og PFS ved bruk av inotuzumab.

Legemiddelverket velger å benytte en 40 årstidshorisont og framskriver OS ved hjelp av parametrisering av KM data.

8-10 pasienter årlig er maksimalt aktuelle for behandling med inotuzumab som bro til allogen HSCT i norsk klinisk praksis. Det er ikke å forvente at det tilkommer nye data relevant for norske forhold i nærmeste fremtid.

Klinikeren som Legemiddelverket har vært i kontakt med anser at det mest avgjørende for prognosen til disse pasientene i norsk klinisk praksis er om man gjennom behandling kan oppnå CR/CRI og eventuelt kan komme videre til en HSCT. Den innleverte dokumentasjonen viser at inotuzumab har positiv effekt på andelen CR/CRI og HSCT sammenliknet med komparator. Data fra INO-VATE ALL studien for andel CR/CRI og HSCT fanges godt opp i modellen. Videre opplyses det fra en kliniker om at det i norsk klinisk praksis i dag er gode muligheter for å kunne tilpasse behandlingsregimet etter en allogen HSCT slik at økt overlevelse er mulig. Legemiddelverket velger på denne bakgrunn å benytte de dataene og den modellen som er innlevert til tross for at det er svakheter som bidrar med betydelig usikkerhet. Imidlertid gjøres enkelte endringer i modellen som beskrevet over og for kostnader slik som beskrevet i følgende kapittel.

4.2 KOSTNADER (INPUT DATA)

4.2.1.1 Innsendt dokumentasjon

Av direkte medisinske kostnader er det i den innsendte dokumentasjonen beregnet legemiddelkostnader for inotuzumab og komparatoren i studien INO-VATE ALL, samt også gjort

beregninger av legemiddelkostnadene til det regimet som ifølge behandlingsretningslinjene og klinikere Pfizer har vært i kontakt med, benyttes i norsk klinisk praksis; ABC-blokken. I tillegg er det dokumentert og benyttet i modellen kostnader for sykehusopphold i forbindelse med behandlingene, for pasientens tidsbruk, for behandling etter bruk av inotuzumab og komparator, inkludert kostnader for allogene HSCT, samt kostnader for bivirkninger og kostnader for behandling ved livets slutt. Kostnadene er oppgitt uten mva. i norske kroner (NOK).

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Kostnadene for et hetteglass inotuzumab a 1 mg er ifølge søk på Legemiddelverkets side 116221,60 NOK per 27. mai 2018. Dette gir en kostnad på 92977,28 NOK uten mva per hetteglass. I Pfizers base case benyttes den doseringen av inotuzumab som er beskrevet i den godkjente preparatomtalen. Det var i INO-VATE ALL studien stor forskjell på antall sykluser som ble gitt til de pasientene som responderte og oppnådde CR/CRI og de som ikke gjorde det. I base case benyttes en totaldose som er et vektet gjennomsnitt av hva som ble gitt til pasientene i INO-VATE ALL studien, uavhengig av respons. Faktisk bruk hos pasientene i studien ble rundet opp til nærmeste hele hetteglass før det ble delt på totalt antall pasienter, og dette resulterte i et gjennomsnittlig forbruk på 8,95 hetteglass per pasient. Den totale gjennomsnittskostnaden per pasient blir da 832 146,66 NOK da inkludert svinn. Noen få pasienter som ikke nådde frem til CR/CRI eller HSCT fikk av etiske årsaker i studien en lengre behandlingsvarighet enn anbefalte dosering fra preparatomtalen. Disse er ekskludert i Pfizers base case, men det er i modellen mulig å velge å ta dem med. Da øker det gjennomsnittlig antall benyttede hetteglass i studien til 9.3. Legemiddelverket velger å benytte gjennomsnittskostnaden per pasient lik den som er i Pfizers base case ettersom denne doseringen samsvarer med den godkjente preparatomtalen.

Legemiddelkostnadene for komparatoren utgjør i base case et vektet gjennomsnitt mellom de ulike behandlingsregimene som utgjør komparatoren i INO-VATE ALL studien.

Figur 4 Tabell over gjennomsnittlig antall hetteglass brukt av de ulike behandlingene i komparator armen.

Behandling	Antall pasienter som mottok behandling	Gjennomsnittlig antall hetteglass (inkludert wastage; rundet opp til hele nummer)
FLAG	N = 93	
Fludarabine	93 (100.0%)	13 (50mg hetteglass)
Cytarabine	93 (100.0%)	268 (100mg hetteglass)
G-CSF (Filgrastim)	82 (88.2%)	15 (480µg hetteglass)
Cytarabine & Mitoxantrone	N= 33	
Cytarabine	33 (100.0%)	30 (100mg hetteglass)

Dette resulterte i en gjennomsnittlig kostnad per pasient for de ulike komparator regimene på mellom 12000 til 31000 NOK, og en gjennomsnittlig legemiddelkostnad for komparator armen på 21 940,84 NOK inkluder svinn per år.

Kostnadene for ABC-blokken brukt i norsk klinisk praksis blir satt til et gjennomsnitt på 232 253, 14 NOK. I modellen er det kun *kostnadene* for dette regimet som er lagt inn. Det er ikke lagt inn noen egen effekt- og nytteverdi for dette regimet, da det ifølge Pfizer, ikke finnes egnede data for effekt og nytte av dette behandlingsregimet. Det benyttes derfor kliniske data for effekt og sikkerhet for dette regimet som er tilsvarende som for kontrollarmen i INO-VATE ALL.

Sykehusopphold

Kostnadene for sykehusopphold i forbindelse med de ulike behandlingsregimene er lagt inn i modellen. For ett liggedøgn på sykehus faktureres det basert på Helse- og omsorgsdepartementets beregninger 43075,63 NOK (inflasjonsjustert) (21). Frekvensen på innleggelsen er hentet fra de ulike produktenes registreringsstudier, i hovedsak fra INO-VATE ALL studien. Følgende kostnader for sykehusopphold er benyttet i modellen;

Figur 5 Gjennomsnittlig antall døgn på sykehus og total kostnader for sykehusopphold

Behandling	Gjennomsnittlig antall sykehusdøgn	Kostnad
Inotuzumab	25,7	kr 1 107 296,85
SoC	29	kr 1 248 235,98
ABC	33	kr 1 421 495,63

Kostnader for etterfølgende behandling med alloge HSCT

I den innleverte dokumentasjonen benyttes kostnader for hematopoietisk stamcelletransplantasjon fra en metodevurdering utgitt av FHI i 2015 der det ble gjort en utredning av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multiple sklerose. Det presenteres i rapporten to kostnader for HSCT med to ulike kondisjoneringregimer; myeloblativ og non-myeloblativ, og Pfizer velger å bruke en kostnad som er et gjennomsnitt av disse to kostnadene begrunnet i delte meninger mellom norske klinikere de har konsultert om det bør brukes myeloblativ eller non-myleoblativ kondisjonering. Kostnaden for en HSCT blir således satt til 511 000 NOK.

Annen etterfølgende behandling

Det var flere av pasientene som mottok annen etterfølgende behandling av ulike typer etter at de hadde startet i studien, fortrinnsvis gjaldt dette for pasienter som ikke oppnådde CR/CRI og HSCT. KM data reflekterer også effekten av disse etterfølgendebehandlingene, og Pfizer mener derfor det er vesentlig å ta med kostnader for disse i modellen.

Følgende etterfølgendebehandlinger er inkludert i modellen:

- Blinatumomab
- Flere typer kjemoterapi
- Inotuzumab
- TKI-behandling, representert ved ponatinib på grunn av tilgjengelighet i Norge, og flere av pasientene i INO-VATE ALL hadde fått behandling med første- og andre-generasjons TKI før inklusjon i studien

Det er benyttet norske kostnader for disse behandlingene i modellen. Det er laget en samlet kostnad for etterfølgende behandling av alle de tre regimene: intervensjon med inotuzumab, IC komparator og ABC-blokk. Kostnadene er presentert i tabellen nedenunder:

Figur 6 Akkumulerte kostnader for etterfølgende behandling

Behandling	Kostnad
Inotuzumab	kr 1 155 368,45
SoC	kr 1 382 438,56
ABC-blokk	kr 1 382 438,56

Kostnader for bivirkninger

I modellen er det lagt inn kostnader for håndtering av grad 3 og 4 bivirkninger. Det er benyttet DRG-vekter for å beregne kostnadene per hendelse, som siden er multiplisert med insidensen. For uten kostnader for håndtering av VOD, graft versus host disease (GVHD) og febril nøytropeni, antas alle de andre bivirkningskostnadene å være dekket av en DRG som tilsvarer en poliklinisk konsultasjon vedrørende lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer. Denne polikliniske kostnaden er dermed satt til 2 223,16 NOK. Det legges ikke inn noen negativ nytteverdi for bivirkninger foruten for VOD.

Tap av fritid for pasienten

Det er i modellen lagt inn kostnader for pasientens reisetid til og fra behandlingen og kostnader for den tiden det tar pasienten å motta behandlingen. Det er brukt gjennomsnittlig tidsbruk for reise til de to sentrene som gir behandlingen i Norge (Haukeland sykehus i Bergen og Rikshospitalet i Oslo) lagt sammen med gjennomsnittlig liggetid på sykehus ved de ulike regimene. Liggetiden blir brukt som mål for tidsbruk for mottak av behandlingen. Denne tiden faktureres per time med en sum på 273,12 NOK per time basert på tall for gjennomsnittlig månedslønn i Norge fra Statistisk sentralbyrå (SSB).

Med dette som utgangspunkt estimerer Pfizer følgende gjennomsnittskostnad for tidsbruk for de ulike behandlingsregimene:

Figur 7 Gjennomsnittlig kostnad for pasientens tidsbruk ved de ulike behandlingsregimene

Behandling	Kostnad
Inotuzumab	kr 178 510,88
SoC	kr 199 957,79
ABC-blokk	kr 226 322,96

Kostnader for behandling i livets slutfase

Kostnadene for behandling ved livets slutfase legges til i den syklusen som pasienten dør og er basert på DRG –koden 959W «Palliativ dagbehandling i regi av palliativ senter» fra 2017. Pfizer regner at denne kostnaden påløper hver dag i den siste syklusen, det vil si i en måned definert som 30,33 dager. Kostnadene ved livets slutt blir da satt til 160 790,60 NOK.

4.2.1.2 Legemiddelverkets vurdering

ABC –blokk er et betraktelig dyrere regime enn det som benyttes som komparator regime i INO-VATE ALL studien. Henholdsvis er det i modellen lagt inn kostnader på 21 940,84 NOK inkludert svinn for IC komparator og 232 253, 14 NOK for alternativet ABC- blokk. Det er som nevnt benyttet de samme kliniske effektdata for begge komparator -alternativene. Det synes uryddig og inkonsistent å skulle benytte et regime som kun fører til økte kostnader og ingen effektfordel slik som nå er tilfelle ved modellering med ABC- blokk som komparator. Legemiddelverket velger derfor i sin hovedanalyse å benytte den originale komparatoren, IC, og ser på ABC- blokk i en supplerende beregning. Budsjetanalysen baserer seg på kostnader for ABC-blokk da dette er det som mest sannsynlig vil bli fortrent ved innførsel av inotuzumab og da budsjettanalysen ikke trekker inn effekten av behandlingen.

Legemiddelverket har undersøkt modellens respons ved endring av ulike kostnader, f.eks. for behandling ved livets slutfase og kostnader for tap av fritid for pasienten, og finner at dette påvirker ICER lite. Legemiddelverket har derfor ikke gått nøyere inn i slike kostnader.

Når det gjelder kostnadene for allogen HSCT mener Legemiddelverket at det ikke er riktig å sammenligne kostnadene ved autolog HSCT ved multiple sklerose med kostnadene til allogen HSCT for R/R ALL pasienter slik Pfizer gjør i sitt base case, uansett kondisjoneringsregime. Pasientgruppen og sykdommene er forskjellig, det er forskjell på allogen og autolog transplantasjon og det blir derfor feilaktig å benytte kostnader fra multiple sklerose i denne metodevurderingen. Dette støttes også av en kliniker Legemiddelverket har konsultert. Legemiddelverket velger derfor å benytte kostnader til allogen HSCT for pasienter over 17 år beskrevet i DRG kodeverket gjeldende for 2018 i sin analyse. Dette tilsvarer i 2018 verdi 1 040 318 NOK.

Enkelte kostnader har vært vanskelig å validere. I modellen tillegges det flere sykehusdøgn for behandling med IC komparator enn med inotuzumab. Antall sykehusdøgn både ved behandling med inotuzumab, IC

og ABC-blokk, har en viss betydning på ICER. ICER øker med i overkant av 100 000 om det legges inn tilsvarende antall sykehusdøgn for inotuzumab- regimet som for IC- komparator- regimet. Det har imidlertid vært svært vanskelig for Legemiddelverket å undersøke om det antallet sykehusdøgn som er lagt inn i modellen vil være tilsvarende i norsk klinisk praksis. Norske klinikere har per tid kun noe erfaring med bruk av inotuzumab og IC regimet benyttes ikke i Norge. Bivirkningsprofilen for inotuzumab synes å være noe mer fordelaktig enn for kjemoterapibehandlinger. Litteraturen på området er sparsom. Allikevel finnes det en del litteratur som tilsier at det er sannsynlig at det påløper mange kostbare sykehusdøgn ved behandling av R/R ALL med intensiv cytostikabehandling (22, 23). Ettersom påvirkningen på ICER er liten ved moderate endringer i antall sykehusdøgn, se punkt 4.2.4, velger Legemiddelverket i denne metodevurderingen å akseptere estimatene og kostnadene for antall sykehusdøgn som satt opp i Pfizers base case basert på data fra INO-VATE ALL.

Når det gjelder kostnader per sykehusdøgn synes Pfizers estimat, 43 076 NOK, å være noe høyt i forhold til andre metodevurderinger som Legemiddelverket har utført. Det er ikke mulig i den oppgitte kilden å validere hva som er lagt inn av kostnader i den oppgitte døgnprisen. Legemiddelverket har forsøkt å finne en kilde til en diagnosespesifikk døgnkostnadskilde, men fant ikke dette. Imidlertid oppgir Helsedirektoratet i Samdata en gjennomsnittlig kostnad per liggedøgn i de ulike Helseforetakene på 16 850 i 2016. Legemiddelverket har gjort beregninger med denne liggedøgnskostnaden i kapittel 4.2.4, ICER går da opp med ca 150 000, men konklusjonen av analysen endres ikke. Liggedøgnskostnader er derfor ikke endret i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Det finnes som nevnt ikke noen standard behandling for R/R ALL i Norge, og da heller ikke for hvilken behandling som skal forsøkes etter første RR -behandling eller eventuelt hva som skal benyttes i videre palliativ behandling. Det vil trolig være forskjellig fra pasient til pasient hva og hvor mye ytterligere behandling de vil tåle. Flere ulike legemidler og regimer trekkes frem som forslag i det norske handlingsprogrammet (2). Pasientgruppen er svært liten og trolig heterogen i helsetilstand. Det er vanskelig for Legemiddelverket å validere om bruken av etterfølgende behandling i modellen tilsvarer norsk klinisk praksis. Relativt store endringer i kostnader for etterfølgende behandling i modellen endrer ikke resultatet av modellen i særlig grad, og Legemiddelverket velger derfor i denne metodevurderingen å akseptere data fra INO-VATE ALL studien og de kostnadsestimater som Pfizer har foreslått i sitt base case.

Oppsummert er det per i dag tilnærmet ingen erfaring med kostnader for bruk av inotuzumab i norsk klinisk praksis, pasientgruppen er svært liten og budsjettkonsekvensene er små. Legemiddelverket har ikke gått nøyere inn på kostnader som ikke gir noe særlig utslag på ICER, men lar disse stå som oppsatt i Pfizers base case. IC komparatoren benyttes i Legemiddelverkets analyse slik som i Pfizers base case. Kostnadene for allogene HSCT er endret.

4.2.2 Firmaets hovedanalyse

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

	Inotuzumab	IC	Differanse
Totale kostnader	3 819 568	3 197 267	622 301
Totale QALYs	2,268	0,845	1,424
Totale leveår	3,142	1,313	1,829
Merkostnad per vunnet QALY(livstid)			437 095
Merkostnad per vunnet leveår			340 241

4.2.3 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er i hovedsak som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Etter de 50 månedene med pasientobservasjonsdata blir overlevelsen ekstrapolert basert på parametrisering av KM dataene
- Kostnadene for allogen HSCT er endret
- Det benyttes en 40 års tidshorisont

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse

Tabell 5: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Tallene er per pasient. Diskonterte tall med maks AUP priser.

	Inotuzumab	IC	Differanse
Totale kostnader	4 077 175	3 317 015	769 160
Totale QALYs	1,939	0,585	1,353
Totale leveår	2,708	0,971	1,737
Merkostnad per vunnet QALY (40 år)	584 552		584 615
Merkostnad per vunnet leveår			437 629

Legemiddelkostnadene i komparatorregimet er beskjedne. Legemiddelverket har vurdert bruk av faktiske LIS-priser der disse er tilgjengelige for komparatorlegemidlene, og finner at dette har svært liten betydning for utfallet i modellen.

4.2.4 Supplerende beregninger og sensitivitets- og scenarioranalyser

Det er tatt utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse ved sensitivitets analyser.

Tabell 6: Enveis sensitivitetsanalyser og supplerende beregninger

Justert parameter/variabel	Scenario	Endring	ICER (diskontert).
	Pfizers hovedanalyse/base case		437 095
	Legemiddelverkets hovedanalyse		584 615
	Legemiddelverkets hovedanalyse	ABC-blokk som komparator*	268 930
Tidshorisont	Legemiddelverkets hovedanalyse (40år)	Livstid som tidshorisont	561 771
Mortalitet etter HSCT	Legemiddelverkets hovedanalyse (Ekstrapolering av OS med Kaplan Meyer data)	Ekstrapolering OS med 4 ganger økt mortalitetsrate sammenlignet med normal befolkningen	538 044
Kostnad per sykehusdøgn	Legemiddelverkets hovedanalyse	Fra 43 076 NOK til 17 703 NOK	732 276
Antall sykehusdøgn	Legemiddelverkets hovedanalyse	Like mange i hver arm	706 991
		+ 5	535 295
		-5	617 047
Subgruppeanalyse fra INO-VATE ALL- effekten av andelen pasienter som fikk SCT**	Subgruppe <55 år (%SCT av 60% for INO, 28% for IC)		418 927
	Subgruppe ≥ 55 år (%SCT av 28% for INO, 12% for IC)		1 345 701

* = kun kostnadene for behandlingen som skiller ABC-blokk som komparator fra IC-komparatoren.

**= I disse scenariene er andelene som oppnår CR/CRi og HSCT endret fra base case. Det er her valgt livstidshorisont og best fit parametriske funksjoner i modelleringen.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO

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

I hovedanalysen er merkostnad for inotuzumab ozogamicin sammenlignet med IC komparator:

584 615 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser maks AUP.

437 629 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

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

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Besponsa (inotuzumab ozogamicin) i de første fem årene er presentert i tabell 10, se for øvrig punkt 3.1. Dersom Besponsa (inotuzumab ozogamicin) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 11.

Tabell 7: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med onotuzimab ozogamicin over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1 2019	År 2 2020	År 3 2021	År 4 2022	År 5 2023
Besponsa (inotuzumab ozogamicin)	4	6	8	8	8
ABC- Blokken	6	4	2	2	2

Tabell 8: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med inotuzumab ozogamicin den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1 2019	År 2 2020	År 3 2021	År 4 2022	År 5 2023
Besponsa (inotuzumab ozogamicin)	0	0	0	0	0
ABC- Blokken	10	10	10	10	10

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Det er i budsjettet tatt høyde for at Besponsa kun skal benyttes som bro til allogen HSCT og ikke som del av palliativ behandling ettersom det er en slik bruk som, ifølge kliniker Legemiddelverket har konsultert, vil forekomme i norsk klinisk praksis. Det antas at det vil ta et par år før Besponsa (inotuzumab) blir etablert som behandling i klinisk praksis og antallet behandlede pasienter blir stabilt. Kliniker som Legemiddelverket har konsultert mener at for de pasientene som tilhører indikasjonen og som ikke har kontraindikasjoner, vil inotuzumab etter hvert bli førstevalg. Dette vil gjelde for anslagsvis 80% av de pasientene som behandles aktivt med tanke på behandling med stamcelle transplantasjon.

Doseringen, antall sykluser og den tilhørende kostnadene for både inotuzumab og ABC-blokk er hentet fra den dokumentasjonen som Pfizer har levert inn. Inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene i INOVATE ALL tar henblikk på å inkludere pasienter som potensielt har mulighet til å oppnå CI/CRi og gjennomføre en HSCT, og sammenfaller dermed trolig med den bruk vi vil kunne se i norsk klinisk praksis. Av forenklingshensyn fordeles markedet mellom ABC-blokk og Besponsa (inotuzumab). Det vil i praksis være enkelte pasienter som ikke får hverken ABC-blokk eller Besponsa som bro til HSCT, men isteden vil få f.eks. andre typer kjemoterapi.

De estimerte budsjettvirkninger for legemiddelkostnader ved innføring av metoden er presentert i tabell 12.

Tabell 9: Forventet budsjettvirkning av Besponsa (inotuzumab) ved aktuell indikasjon, legemiddelkostnader inkl. MVA.

	2019	2020	2021	2022	2023
Besponsa (inotuzumab ozogamicin) blir anbefalt tatt i bruk	5 879387	7 367499	8 855611	8 855611	8 855611
Besponsa (inotuzumab ozogamicin) blir ikke anbefalt tatt i bruk	2 903164	2 903164	2 903164	2 903164	2 903164
Budsjettvirkning av anbefaling	2 976223	4 464335	5 952447	5 952447	5 952447

Det finnes flere andre og til dels store utgifter for behandling av RR ALL pasienter for sykehuset og helse og omsorgstjenesten for øvrig, som kunne vært relevant å ta med i budsjettberegningene. Blant annet genererer behandling av pasienter med RR ALL mange liggedøgn på sykehus. Trolig er det flere liggedøgn med ABC-blokk regimet enn med Besponsa regimet, noe som vil kunne minke budsjettvirkningen. Det vil være større utgifter til HSCT behandling om andelen av de norske pasientene som gjennomfører dette øker. Det vil også påløpe kostnader for behandling av bivirkninger og støtte behandling under forløpet. I tillegg vil det være kostnader til etterfølgende behandling først og fremst til pasienter som ikke responderer på behandling med inotuzumab. Transportkostnader frem og tilbake til sykehuset vil også påløpe.

Det er vanskelig å estimere nøyaktig hvordan disse kostnadene vil påvirke budsjettberegningene. Mange av kostnadene finnes det ikke gode norske data for å estimere, det finnes ikke klare norske retningslinjer for hvordan disse pasientene skal behandles og det er begrenset erfaring med bruk av produktet i norsk klinisk praksis. Pasientgruppen er imidlertid anslått å være liten og stabil. Det er derfor etter Legemiddelverkets mening relevant å forenkle budsjettanalysen og kun vurdere legemiddelkostnadene slik de er fremstilt over.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med inotuzumab ozogamicin som bro til allogen HSCT vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 6 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Inotuzumab har vist en klinisk relevant effekt hos pasienter med R/R ALL som bro til allogen HSCT gjennom en høyere rate av CR og en dypere respons (høyere grad av MRD negativitet) i forhold til cytostatika regimer. Allogen HSCT er den eneste behandlingen som kan være kurativ for disse pasientene. Basert på erfaringer fra norsk klinisk praksis, anses CR og MRD som relevante utfallsmål for denne gruppen og antar at inotuzumab vil øke andelen pasienter som kan gjennomføre en transplantasjon.

Pasientpopulasjon:

Pasientpopulasjonen som benyttes i INO-VATE ALL er antagelig, basert på eksklusjonskriteriene ved rekruttering, sammensatt av individer som har noe bedre prognose og en større sannsynlighet til å kunne oppnå komplett remisjon enn de pasientene som inngår i indikasjonen til inotuzumab blant pasienter i Norge. Legemiddelverket har likevel akseptert pasientpopulasjonen fra INO-VATE ALL som representativ for pasienter i norsk klinisk praksis som er egnet for allogen HSCT, da en norsk kliniker mener at plasseringen av inotuzumab i norsk behandlingsstrategi vil være som bro til allogen HSCT. Legemiddelverkets estimat av antall aktuelle pasienter er noe lavere enn firmaets antakelser, muligens fordi Legemiddelverket kun har vurdert inotuzumab for pasienter som er egnet for allogen HSCT. Dette er i samsvar med tilbakemeldinger fra en norsk kliniker som mener at inotuzumab vil bli brukt til en avgrenset pasientgruppe.

Utfallsmål: Bro til allogen HSCT:

Legemiddelverket mener, etter samtaler med en norsk kliniker, at det aktuelle terapiområdet for inotuzumab i Norge vil kun være som bro til allogen HSCT. Denne populasjonen vil korrespondere bedre med pasientene som er inkludert i INO-VATE ALL enn samtlige pasienter som faller innenfor indikasjon. Kostnadseffektiviteten av inotuzumab er derfor kun vurdert for denne populasjonen. Palliativ bruk av inotuzumab er ikke vurdert i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har altså ikke beregnet kostnadseffektivitet for samtlige pasienter som inngår i indikasjonsteksten for inotuzumab. Inotuzumab er forbundet med høyere forekomst av levertoksiske bivirkninger, særlig i forbindelse med allogen HSCT. En norsk kliniker anser slike bivirkninger som mulige å håndtere gjennom forbyggende tiltak og pasientselektering. For øvrige bivirkninger er inotuzumab generelt bedre tolerert enn de cytostatikaregimene som benyttes i dag.

Komparator:

I INO-VATE ALL er komparator behandlers valg av cytostatikaregimene (IC); FLAG, MXN/Ara-C og HIDAC. Ingen av disse regimene benyttes i norsk klinisk praksis. I Norge vil antagelig ABC-blokk i hovedsak benyttes for pasienter som er egnet for allogen HSCT, men heterogeniteten i den aktuelle pasientgruppen gjør at det etter Legemiddelverkets oppfatning blir uriktig å definere et spesifikt cytostatikaregime som komparator. Cytarabin, fludarabin og G-CSF inngår i både i ABC-blokk og i noen av IC-cytostatika protokollene, men sammenlikning utover det blir uriktig. Legemiddelverket har grunnet det lave antallet pasienter i Norge, den svært høye alvorligheten av sykdommen og på grunn av at INO-VATE ALL er en randomisert, kontrollert studie av akseptabel kvalitet akseptert å benytte komparator fra studien i modellberegningene, men har brukt kostnadene fra ABC-blokk regimet i budsjettanalysene. Ulik

komparator i modellering og budsjettanalysen medfører en usikkerhet og unøyaktighet for overførbareheten av resultatene til norsk klinisk praksis.

Modell:

Etter å ha konferert med norsk klinisk praksis, har Legemiddelverket akseptert input data fra INO-VATE ALL i sine helseøkonomiske beregninger under forutsetning av at den populasjonen dette omfatter er pasienter hvor allogen HSCT er et realistisk behandlingsmål. Legemiddelverket anser at resultatene fra studien kun er overførbare for pasientgruppen der behandling med inotuzumab benyttes som bro til en allogen HSCT. Den innleverte dokumentasjonen viser at inotuzumab har positiv effekt på andelen CR/CRi og allogen HSCT i forhold til komparator. Nyttene av behandling med inotuzumab i forhold til økt andel pasienter som oppnår CR/CRi og allogen HSCT fanges godt opp i modellen. Oppnåelse av CR/CRi ansees ifølge erfaringer fra norsk klinisk praksis som svært relevante behandlingsmål da dette er et kriterium for gjennomføring av en allogen HSCT og dermed mulighet for langtidsoverlevelse for R/R ALL pasienter i norsk klinisk praksis. Med bakgrunn i dette valgte Legemiddelverket å vurdere den innsendte helseøkonomiske modellen til tross for at den gir resultater med betydelig usikkerhet. Legemiddelverket gjorde imidlertid små justeringer i kostnadene og tidshorisonten, samt valgte å fremskrive overlevelsedata ved hjelp av parametrisering av Kaplan Meyer data i motsetning til firmaet som framskrev OS etter HSCT ved hjelp av en mortalitetsrate satt til 4 ganger så høy som for normalbefolkningen.

Legemiddelverket valgte å et tidsperspektiv på 40 år, istedenfor livstid. Beregnet er da ICER 584 615 NOK med maks AUP. Bruk av faktiske LIS-priser for komparatorlegemidlene der disse er tilgjengelig gir kun en minimal endring i ICER.

Legemiddelverket vurderer at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår sannsynligvis ligger innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene

REFERANSER

1. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Internet]. 2017 [cited 12.04.2018]. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2016.
3. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(11):1627-42.
4. Tjønnfjord GE, Gedde-Dahl Iii T, Heldal D, Brinch L. Treatment outcome in adults with acute lymphoblastic leukemia: 50% long-term disease-free survival. *Leukemia*. 2007;21:2203.
5. Fløisand Y BL, Dybedal I, Gedde-Dahl T, Heldal D, Holme PA, Egeland T, Tjønnfjord GE. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne med akutt lymfoblastisk leukemi. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2008;128(22):2563-6.
6. legemiddelverk S. Preparatomtale Besponsa 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004119/WC500231261.pdf].
7. EPAR. Assessment report Besponsa 2017 [
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):740-53.
9. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Advani AS, Stelljes M, Kebriaei P, Cassaday RD, et al. Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INOVATE study. *The Lancet Haematology*. 2017;4(8):e387-e98.
10. Bühner C, Hartmann R, Fengler R, Rath B, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. Berlin-Frankfurt-Münster Relapse Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(10):2812-7.
11. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-50.
12. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-41.
13. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21(9):1907-14.

14. NICE. National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination for Inotuzumab ozogamicin for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10091/documents/final-appraisal-determination-document>
15. Austin PC. Statistical power to detect violation of the proportional hazards assumption when using the Cox regression model. *Journal of statistical computation and simulation*. 2018;88(3):533-52.
16. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(7):1-204.
17. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, et al. Decision analysis of postremission therapy in cytogenetically intermediate-risk acute myeloid leukemia: The impact of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer binding protein alpha. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(6):1125-32.
18. Aristides M, Barlev A, Barber B, Gijzen M, Quinn C. Population preference values for health states in relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia in the United Kingdom. *Health and quality of life outcomes*. 2015;13(1):181.
19. Queudeville M, Handgretinger R, Ebinger M. immunotargeting relapsed or refractory precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia—role of blinatumomab. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:3567.
20. FDA. FDA label prescribing information 2018 [29.06.2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761040s000lbl.pdf.
21. Helse-og omsorgsdepartementet. Ofte stilte spørsmål og sykehus 2014 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/sykehus/innsikt/nokkeltall-og-fakta---ny/ofte-stilte-sporsmal/id534086/>.
22. Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative b-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *Journal of medical economics*. 2017;20(9):911-22.
23. Barlev A, Lin V, Song X. Burden of hospitalization in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Current medical research and opinion*. 2016;32(7):1209-12.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med IC komparator armen i studien.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder i denne metodevurderingen er median alder fra INO-VATE ALL studien. Norske klinikere har blitt forespurt og mener dette kan være en plausibel alder for gjennomsnittlig behandlingssopstart. Flertallet av de som er aktuelle for behandling med allogene HSCT vil være under 40 år, men etter endringer i reglene for aldersbegrensning ved transplantasjon, vil det også kunne forekomme stamcelletransplantasjoner av enkelte eldre pasienter med god allmenntilstand som også vil kunne tåle et slikt behandlingsregime.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 11 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

⁴ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

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

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 10: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	47
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{SA}	29
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) med legemiddelverkets hovedscenario	P_A	0,585
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	28,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 28 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under **Feil! Fant ikke referanseilden.** viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

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

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

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

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 11: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene.

Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

2018-00296

03-09-2018 side 67/67