

Hurtig metodevurdering

Vedolizumab (Entyvio) til 2. og 3. linjebehandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-10-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Vedolizumab (Entyvio) er et nytt legemiddel til behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC). Om lag 1800 pasienter får behandling med biologiske legemidler for ulcerøs kolitt i Norge hvert år. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten. Takeda Nycomed har sendt inn tre helseøkonomiske analyser:

- Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliximab (Remsima) hos TNF-alfa hemmer naive pasienter (andrelinje behandling).
- Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF-alfa hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).
- Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF-alfa hemmere (tredjelinje behandling).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har vurdert ulcerøs kolitt for å være en tilstand med moderat alvorlighetsgrad. Ulcerøs kolitt har liten/ingen påvirkning på dødelighet (1), men pasientene har betydelig redusert livskvalitet som følge av sykdommen.

Effekt

Vedolizumab har gjennom GEMINI I studien dokumentert effekt mot placebo, ved at flere pasienter responderer på behandling, og kommer i remisjon. Effektforskjellene er signifikante både under induksjons- og vedlikeholdsfasen (2).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av vedolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når den sammenlignes med relevante komparatorer. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i de opprinnelige analysene fra Takeda Nycomed, med hensyn på tidsperspektiv for analysene, tidspunkt for vurdering av kliniske effekt, samt behandlingsslengde med vedolizumab. Dette gjaldt analyse 2 og analyse 3. Analyse 1 ble vurdert på bakgrunn av en kostnadsminimeringsanalyse. Det savnes sammenlikning mot andre TNF-alfa hemmere.

Konklusjoner

I analyse 1 har Legemiddelverket konkludert med at vedolizumab ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab (Remsima), på bakgrunn av vesentlig høyere pris og antatt sammenlignbar klinisk effekt. Dette er uavhengig av om indirekte kostnader inkluderes eller ikke.

Når indirekte kostnader er utelatt:

Basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed for vedolizumab etter prisforhandlinger med LIS, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for vedolizumab, sammenlignet med konvensjonell terapi, følgende:

- Analyse 2: ca. 760 000 kr per vunnet QALY. Legemiddelverket mener at vedolizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med konvensjonell terapi for pasienter med kontraindikasjon mot behandling med TNF-alfa hemmere, da kostnad per QALY ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen.
- Analyse 3: ca. 780 000 kr per vunnet QALY. Legemiddelverket mener at vedolizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med konvensjonell terapi for pasienter med kontraindikasjon mot behandling med TNF-alfa hemmere, da kostnad per QALY ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen.

Når indirekte kostnader er inkludert:

Dersom indirekte kostnader i form av sykefravær inkluderes, tilsier resultatene at vedolizumab kan anses som kostnadseffektiv behandling.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet vedolizumab (Entyvio). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av vedolizumab til behandling av ulcerøs kolitt i henhold til bestilling/godkjent preparatomtale¹. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av Takeda Nycomed. Takeda Nycomed har sendt inn tre helseøkonomiske analyser:

- Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliximab (Remsima) hos TNF- α hemmer naive pasienter (andrelinje behandling).
- Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- α hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).
- Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere (tredjelinje behandling).

Pasientene

Pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har vurdert ulcerøs kolitt for å være en tilstand med moderat alvorlighetsgrad. Vurderingen er underbygget av tentative anslag på prognosetap/helsetap knyttet til sykdommen. Ulcerøs kolitt har liten eller ingen påvirkning på dødelighet, men pasienter har redusert livskvalitet som følge av sykdommen. Anslagene viste at helsetapet for pasientene tilsvarte 9,5 gode leveår, det vil si 29 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Bruk av biologiske legemidler ved UC beskrives i nasjonale retningslinjer (3). Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som er avgjørende for valg av legemiddel. Legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS) (4) gir også behandlingsanbefalinger på bakgrunn av tilbudte anbudspriser. Følgende biologiske legemidler er for tiden inkludert i LIS-anbefalingene: infliksimab, adalimumab og golimumab. De mest brukte konvensjonelle legemidlene er: Prednisolon, Mesasalazin, Azathioprine, mercaptopurine og methotrexat. Vedolizumab er ikke nevnt i nasjonale retningslinjer men har levert LIS anbud. Adalimumab og golimumab er heller ikke omfattet av nasjonale retningslinjer men er inkludert i LIS-anbefalingene.

¹ Vedolizumab har også indikasjonen Crohns sykdom, vurdert i en separat rapport.

Effekt

Klinisk effekt av vedolizumab er dokumentert gjennom følgende placebo-kontrollerte studier:

Protocol Number	Design	Population	Status
GEMINI I 13006	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded*	Induction and maintenance treatment in adults with moderate to severe UC	Complete
GEMINI II 13007	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded*	Induction and maintenance treatment in adults with moderate to severe CD	Complete
GEMINI III 13011	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded	Induction treatment in adults with moderate to severe CD who failed TNF antagonists	Complete
GEMINI LTS 13008	Open-label, multicenter, extension	Clinical safety events in adults with moderate to severe CD or UC	Ongoing

CD=Crohn's disease; LTS=long-term safety; NCT=National Clinical Trial; TNF=tumor necrosis factor; UC=ulcerative colitis

* These studies also included open-label vedolizumab cohorts

Effektdokumentasjon for pasienter med UC behandlet med vedolizumab, er basert på GEMINI I som er en placebo-kontrollert studie. Det finnes ikke direkte sammenligninger mellom vedolizumab og relevante komparatorer. For å vise effekten av vedolizumab mot konvensjonell terapi brukes effekten av vedolizumab mot placebo fra GEMINI I. Dette grunnet at samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt i placeboarmen i GEMINI I. Noen av disse brukes i Norge i det som firma referer til som konvensjonell terapi. Legemiddelverket har også vurdert en nettverks metaanalyse (5) for å sammenligne effekten til vedolizumab mot infliksimab og andre biologiske legemidler. Denne artikkelen var ikke en del av innsendt dokumentasjon. Det er en svakhet at det mangler direkte effektdata mot en aktiv komparator.

Sikkerhet

Det henvises til både EPAR (6) og SPC (7) for utfyllende informasjon om sikkerhetsprofilen til vedolizumab. Følgende bivirkninger er inkludert i de helseøkonomiske analysene: alvorlige infeksjoner, akutte allergiske reaksjoner, hud-bivirkninger og andre bivirkninger som medfører seponering av vedolizumab.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Utfallsmål og pasientpopulasjon brukt i studiene i modellen anses som relevante i forhold til norsk pasientpopulasjonen som antas å være aktuelle for vedolizumab dersom den blir anbefalt

Kostnadseffektivitet

- Produsentens analyser:

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliksimab (Remsima) hos TNF- α hemmer naive pasienter (andrelinje behandling).

	Vedolizumab	Infliksimab	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	1 398 389	1 263 840	134 449
Totalt QALYs	12,599	12,390	0,209
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	640 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	3 183 676	3 133 099	50 577
Totalt QALYs	12,599	12,390	0,209
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	240 000		

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- α hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	1 368 800	1 241 443	127 357
Totalt QALYs	12,280	11,944	0,336
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	380 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	3 295 951	3 306 111	-10 160
Totalt QALYs	12,280	11,944	0,336
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	Dominant*		

*Vedolizumab antas å være både rimeligere og mer effektivt enn konvensjonell terapi.

Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere (tredjelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	1 367 108	1 260 992	106 116
Totalt QALYs	11,994	11,818	0,176
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	600 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	3 409 318	3 375 657	33 661
Totalt QALYs	11,994	11,818	0,176
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	190 000		

- Legemiddelverkets analyser:

Analyse 1: På bakgrunn av mangel på dokumentert effektforskjell mellom vedolizumab og infliksimab ble det antatt effektivitet, og analyse 1 ble vurdert i en kostnadsminimeringsanalyse², som vist under.

Preparat	Legemiddelkostnader	Administrasjonskostnader	Totale kostnader
Vedolizumab	■ kr	9 688 kr	■ kr
Infliksimab (Remsima)	36 909 kr	19 375 kr	56 284 kr

Resultatene tilsier at prisen på vedolizumab må reduseres med over ■ % for at vedolizumab kan anses for å være kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab (Remsima), når man antar effektivitet.

I analyse 2 og 3 har Legemiddelverket gjort egne analyser ved bruk av Takeda Nycomed sin analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysene, bortsett fra følgende:

- Redusert pris for vedolizumab
- Tidsperspektiv 10 år
- Vurdering av klinisk effekt i uke 10
- Maksimal behandlingstid for vedolizumab tilsvarende lengden på tidsperspektivet

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- α hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	656 516	385 075	271 441
Totale QALYs	5,685	5,330	0,355
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	760 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 327 995	1 239 492	88 503
Totale QALYs	5,685	5,330	0,355
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	250 000		

² Kostnadene er oppgitt som kostnader per år.

Analys 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere (tredjelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	629 537	399 362	230 175
Totale QALYs	5,512	5,215	0,296
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	780 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 390 626	1 312 623	78 003
Totale QALYs	5,512	5,215	0,296
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	260 000		

Konklusjoner

Basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed for vedolizumab etter prisforhandlinger med LIS, og med hensyn på sykdommens alvorlighet kan resultatene oppsummeres på følgende måte:

- Analyse 1: Legemiddelverket konkluderer med at vedolizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med infliksimab (Remsima), uavhengig av om indirekte kostnader inkluderes eller ikke.

Når indirekte kostnader er utelatt:

- Analyse 2: Legemiddelverket mener at vedolizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med konvensjonell terapi for pasienter der behandling med TNF- α hemmere er kontraindisert, da kostnad per QALY ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen (ca. 760 000 kr per vunnet QALY).
- Analyse 3: Legemiddelverket mener at vedolizumab ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med konvensjonell terapi for pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere, da kostnad per QALY for ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen (ca. 780 000 kr per vunnet QALY).

Når indirekte kostnader er inkludert:

Dersom indirekte kostnader relatert til sykefravær inkluderes i analyse 2 og 3, tilsier resultatene at vedolizumab anses som kostnadseffektiv behandling med en kostnad per QALY på ca. 250 000 kr per vunnet QALY og 260 000 kr per vunnet QALY for henholdsvis analyse 2 og 3.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk vedolizumab ved behandling av ulcerøs kolitt vil være om lag [REDACTED] NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	5
LOGG.....	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 UL CERØS KOLITT (8).....	13
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.3 BEHANDLING.....	14
1.3.1 <i>Behandling med nytt legemiddel</i>	14
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	15
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	15
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	15
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	16
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	18
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	18
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	19
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	19
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	19
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	19
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	19
3.2.2 <i>Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenligning</i>	20
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	20
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	21
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	23
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	23
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	23
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	23
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	24
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	26
4.2 RESULTATER.....	29
4.2.1 <i>Kostnader</i>	29
4.2.2 <i>Kostnadseffektivitet</i>	31
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	32
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	33
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	33
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	35
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	35
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	36
4.4.5 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	36
4.5 OPPSUMMERING.....	36
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	37

6	DISKUSJON.....	39
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	40
	REFERANSER	43
	VEDLEGG 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	45
	VEDLEGG 2: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER.....	49

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2014_037: Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, andre- og tredjelinjehandling	
Forslagstiller:	Takeda Nycomed AS	
Legemiddelfirma:	Takeda Nycomed AS	
Preparat:	Entyvio	
Virkestoff:	Vedolizumab	
Indikasjon:	<p><u>Ulcerøs kolitt:</u> Vedolizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNFα)-antagonist.</p> <p>Vedolizumab er også indisert ved Crohns sykdom, denne indikasjonen er behandlet i en separat rapport</p>	
ATC-nr:	L04AA33	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	234 dager
	Rapport ferdigstilt:	09-10-2015
	Utredere:	Kristian Samdal Pilar Martin Vivaldi
	Kliniske eksperter:	Skjalg Klomstad Rasmus Goll Gøri Perminow Bjørn Allan Moum Ingrid Prytz Berset
	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.	

1 BAKGRUNN

1.1 Ulcerøs kolitt (8)

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom som rammer endetarmen (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan angripe hele tykktarmen. Betennelsen finnes først og fremst i tarmens slimhinne hvor det danner seg sår (ulcerøs betyr sårdannende). Ulcerøs kolitt angriper sjelden tynntarmen, kun unntaksvis dens nederste del, ileum. Betennelsen fører til at tykktarmen tømmer seg oftere og forårsaker diaré. Sårdannelse i slimhinnen gir blødning og produserer puss og slim. Ulcerøs kolitt er en kronisk betennelsessykdom (inflammatorisk sykdom) i tarmen. Tilstanden kan være vanskelig å diagnostisere fordi symptomene kan ligne på andre tarmsykdommer som f.eks. bakterieinfeksjoner i tarmen eller Crohns sykdom som er en annen kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre mennesker kan noen ganger utvikle sykdommen.

Ulcerøs kolitt er en tilstand som preges av perioder med blod- og pusstilblandet avføring, diaré, knipsmerter i endetarmen, ev. magesmerter og lav blodprosent. Symptomer og tegn fra organer utenfor tarmen, så som utslett, øyeplager, blodpropp leddplager og leversykdom kan også oppstå. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer, noe som kan føre til leddmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett. I befolkningen forekommer ulcerøs kolitt hos 2-3 av 1000 personer. Antall nye tilfeller pr år er ca 12/100.000 i Norge. Sykdomsaktiviteten er ofte svingende med gode og dårlige perioder.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Tilstanden reduserer pasientenes livskvalitet (9). Det er imidlertid usikkerhet om ulcerøs kolitt påvirker total dødelighet. Data fra 20-års oppfølging av den norske IBSEN studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i dødelighet mellom pasienter med ulcerøs kolitt og kontroll grupper (1). Pasienter med langvarige symptomer og stor utbredelse av betennelse kan imidlertid ha økt risiko for kolorektal kreft (8).

Legemiddelverket har vurdert at moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt er en tilstand med moderat alvorlighetsgrad, noe som underbygges av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregningen tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (10, 11). Beregningene av QALE med sykdom er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Takeda Nycomed.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	32,65
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	23,15
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	9,50
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	29 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som moderat alvorlig. Til sammenligning ga tilsvarende alvorlighetsberegninger for metastatisk brystkreft, resultater som ble vurdert å ha en meget høy alvorlighetsgrad med et absolutt prognosetap på 19,2 QALYs og et relativt prognosetap på 88 % (12). For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (13).

Ulcerøs kolitt tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med nytt legemiddel

Indikasjon

For denne rapporten er følgende indikasjon vurdert³:

Vedolizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF α)-antagonist.

Virkningsmekanisme

Vedolizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som binder seg til humant α 4 β 7-integrin og reduserer gastrointestinal inflammasjon hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Dosering

Anbefalt doseregime av vedolizumab er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved null, to og seks uker og deretter hver åttende uke. Fortsettelse av behandlingen bør revurderes nøye hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 10. Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til vedolizumab 300 mg hver fjerde uke.

Bivirkninger

Bivirkningsprofil er variert og det henvises til SPC (7) for en beskrivelse av alle bivirkninger og immunogenisitet-relaterte hendelser.

³ Vedolizumab har også indikasjon for Crohns sykdom.

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

I følge nasjonale retningslinjer (3) er indikasjon for behandling med TNF- α hemmere:

Når pasienten ikke kan eller vil opereres, og:

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet uavhengig av utbredelse til tross for optimal dosering med 5-ASA og/eller immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP).
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP) og kortikosteroider
- Steroidavhengig sykdom.

Krav til sykdomsaktivitet ved indikasjon:

Med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet forstås hyppige, løse avføringer (>4) med daglig synlig blod og/eller puss og i varierende grad systemsymptomer (feber, takykardi, vekttap, anemi).

Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel. anbefalinger om preparatvalg følger også de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS). Følgende preparater er inkludert i LIS anbefalingene: infliksimab, adalimumab og golimumab.

Vedolizomab er ikke inkludert i retningslinjene men har levert anbudspris i LIS anbudet for 2015.

1.3.3 *Behandlingsalternativer*

Legemiddelverket har vært i kontakt med kliniske eksperter og fått tilbakemelding at vedolizumab antas å brukes som tredje linje behandling (etter infliksimab), eventuelt andre linjebehandling for pasienter som ikke kan bruke TNF- α hemmere. Flere preparater (adalimumab og golimumab) har fått indikasjonen UC, og er omfattet av LIS-anbefalingene, men er ikke omtalt i de nasjonale retningslinjene.

Som konvensjonell terapi i Norge brukes oftest (etter tilbakemelding fra kliniske eksperter): prednisolon, mesasalazin, azathioprine, mercaptopurine og methotrexat.

1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Det er vanskelig å forutsi antall pasienter som bruker biologiske legemidler og som kunne være aktuelle for behandling med vedolizumab. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere og fått følgende tilbakemelding:

Insidens i Norge fra IBSEN-studien viste 12.5 per 100 000 innbygger. Prevalens er kun beregnet teoretisk (foreligger ingen tall), men ligger for inflammatorisk tarmsykdom (IBD) på 0.5-1.0 %. Av disse antas at 2/3 er forbundet med UC, det tilsier en prevalens på om lag 0.4-0.6 %.

Legemiddelfirma anslår at ca.1800 pasienter får behandling med biologiske legemidler for UC i Norge hvert år.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Klinisk effekt av vedolizumab er kun dokumentert gjennom studier som lå til grunn for MT. For UC legges den placebo kontrollerte GEMINI I studien til grunn. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere når det gjelder vurdering av denne studien og anser at studien er god når det gjelder overføring til norsk klinisk praksis.

For å dokumentere effekten av vedolizumab sammenlignet med infliksimab har legemiddelfirma gjort en indirekte sammenlikning der Bucher metoden er anvendt. Den indirekte sammenlikningen bygger på kliniske data fra GEMINI I, når det gjelder vedolizumab, og data fra de kliniske studiene ACT I og ACT II (14) når det gjelder infliksimab.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Legemiddelverket henviser til EPAR og SPC for en mer utfyllende beskrivelse av studiene og resultatene (6, 7).

2.1.1 *Beskrivelse av studier*

GEMINI I (2):

Inkluderte pasienter hadde opplevd minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF α -antagonisten infliksimab (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale aminosalisylater, kortikosteroider og/eller immunmodulatorer var tillatt.

I GEMINI I fikk to kohorter med pasienter vedolizumab uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. For å undersøke effekten ved uke 52 ble 373 pasienter fra kohort 1 og 2, som var behandlet med vedolizumab og som hadde oppnådd klinisk respons ved uke 6, dobbeltblindet randomisert (1:1:1) til et av følgende regimer med oppstart i uke 6: 300 mg vedolizumab hver åttende uke, 300 mg vedolizumab hver fjerde uke eller placebo hver fjerde uke. Fra uke 6 måtte pasienter som hadde fått klinisk respons og som fikk kortikosteroider begynne på et nedtrappingsregime av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen pasienter i klinisk remisjon ved uke 52. Effekt data i uke 6 vises i tabellen under:

Tabell 2: Effekresultater ved uke 6 GEMINI I

Endepunkt	Placebo n=149	Vedolizumab n=225
Klinisk respons	26 %	47 %*
Klinisk remisjon [§]	5 %	17 % [†]
Slimhinnetilheling [‡]	25 %	41 % [‡]

*p < 0,0001

[†]p ≤ 0,001[‡]p < 0,05[§]Klinisk remisjon: total Mayo-score på ≤ 2 poeng og ingen individuell subscore > 1 poeng[‡]Slimhinnetilheling: Mayo endoskopisk subscore på ≤ 1 poeng

Tabell 3 viser resultatene fra undersøkte primære og sekundære endepunkter i uke 52

Tabell 3: Effekresultater ved uke 52 (GEMINI I)

Endepunkt	Placebo n=126*	Vedolizumab Hver 8. uke n=122	Vedolizumab Hver 4. uke n=125
Klinisk remisjon	16 %	42 % [†]	45 % [†]
Vedvarende klinisk respons [†]	24 %	57 % [†]	52 % [†]
Slimhinnetilheling	20 %	52 % [†]	56 % [†]
Vedvarende klinisk remisjon [#]	9 %	20 % [§]	24 % [‡]
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon [*]	14 %	31 % [§]	45 % [†]

*Placebogruppen inkluderer de individene som fikk vedolizumab ved uke 0 og uke 2, og som var randomiserte til få placebo fra uke 6 til 52.

[†]p < 0,0001[‡]p < 0,001[§]p < 0,05[†]Vedvarende klinisk respons: Klinisk respons uke 6 og 52[#]Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon uke 6 og 52

*Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte orale kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra uke 6 og som hadde klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n=72 for placebo, n=70 for vedolizumab hver åttende uke og n=73 for vedolizumab hver fjerde uke

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. Cirka én tredjedel av pasientene hadde tidligere svikt i TNF α -antagonistbehandling. Blant disse ble klinisk remisjon ved uke 52 oppnådd av 37 % av pasientene som fikk vedolizumab hver åttende uke, 35 % av de som fikk vedolizumab hver fjerde uke og 5 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons (47 %, 43 %, 16 %), slimhinnetilheling (42 %, 48 %, 8 %), vedvarende klinisk remisjon (21 %, 13 %, 3 %) og kortikosteroid-fri klinisk remisjon (23 %, 32 %, 4 %) ble sett i populasjonen behandlet med henholdsvis vedolizumab hver åttende uke, hver fjerde uke og placebo, som tidligere hadde svikt i TNF α -antagonistbehandling.

Pasienter som ikke oppnådde respons ved uke 6 forble i studien og fikk vedolizumab hver fjerde uke. Klinisk respons ved bruk av partiell Mayo-score ble oppnådd ved uke 10 og uke 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab (henholdsvis 32 % og 39 %) sammenlignet med de som fikk placebo (henholdsvis 15 % og 21 %).

Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver åttende uke fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 25 % av pasientene ved uke 28 og uke 52.

Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 45 % av pasientene etter 28 uker og 36 % av pasientene etter 52 uker.

Resultater bivirkninger

Det henvises til SPC for nærmere beskrivelser av de generelle bivirkninger, infusjonsrelaterte bivirkninger og immunogenisitet.

Legemiddelverket henviser til EPAR og SPC for en mer utfyllende beskrivelse av studiene og resultatene.

2.1.2 Pågående studier

Studien GEMINI LTS er en pågående studie som har som mål å kartlegge bivirkninger, alvorlige bivirkninger, tid til major IBD- relaterte hendelser (sykehusinnleggelses m.m.) og livskvalitet-relaterte effekter.

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Legemiddelfirma har utført et litteratursøk og tilsendt en oppsummering over relevante kostnadseffektivitetsanalyser. Legemiddelverket anser det innsendte litteratursøket etter helseøkonomiske analyser som lite relevant.

Det er anvendt indirekte sammenligninger mellom vedolizumab og infliksimab i firmaets helseøkonomiske analyse. I den innsendte indirekte sammenlikningen anvendes Bucher metoden. Legemiddelverket har avdekket følgende svakheter i den innsendte analysen: manglende beskrivelse av det systematiske litteratursøket, manglende informasjon om pasientpopulasjonen i studiene, heterogenitet mellom studiene, manglende definisjon på utfallsmålene i protokollene samt at det foreligger risiko for publikasjonsbias.

Legemiddelverket har funnet en publisert nettverks metaanalyse (5) der effekten av biologiske legemidler for behandling av UC sammenlignes. Denne publikasjonen er ikke en del av den innsendte dokumentasjonen, tross dens relevans for problemstillingen.

2.3 Helsereelatert livskvalitet

De kliniske studiene av vedolizumab har som sekundært utfallsmål livskvalitet relatert til forskjellige alvorlighetsgrader av UC. Helsereelatert livskvalitet (HRQOL) ble undersøkt med "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ), et sykdomsspesifikt måleinstrument, og SF-36 og EQ-5D, som er generiske måleinstrumenter. Eksplorative analyser viste klinisk betydningsfulle forbedringer for gruppen som fikk vedolizumab, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo ved uke 6 og 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, alle subskalaer av IBDQ (tarmsymptomer, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon), og alle subskalaer av SF-36 inklusiv "Physical Component Summary" (PCS) og "Mental Component Summary" (MCS).

Når det gjelder livskvalitetsvektene relatert til kirurgisk- og post-kirurgisk behandling av UC pasienter er det brukt data fra studien til Puneekar og Hawkins (15).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ⁴

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjon anses som relevant i forhold til norsk klinisk praksis

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Intervensjon er relevant iht. klinisk praksis og SPC. Det er imidlertid usikkerhet omkring behandlingens lengde med vedolizumab, og om pasienter vil trenge økning i doseringsfrekvensen i klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Det er placebo som er brukt som komparator i kliniske studier for vedolizumab. Det er konvensjonell terapi, adalimumab eller golimumab som vil bli foretrekket, dersom vedolizumab brukes etter infliximab. Legemiddelfirma har levert en indirekte sammenligning mot infliximab, men ikke mot adalimumab eller golimumab. Det savnes studier med aktiv komparator.

Utfallsmål (O)

Legemiddelverket anser utfallsmål benyttet i kliniske studier som relevante i forhold til norsk klinisk praksis. Dette er også bekreftet av utnevnte klinikere.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant for å dokumentere effekten av vedolizumab mot placebo.

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

3.2.2 Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenligning

Legemiddelverket anser at:

Litteratursøket for helseøkonomiske analyser og etterfølgende indirekte sammenlikning er lite relevant for å dokumentere effektforskjeller mellom vedolizumab og relevante komparatorer.

Effekt av vedolizumab sammenlignet med infliksimab er basert på en upublisert indirekte sammenligning som ble bestilt av Takeda Nycomed (16). Metodikken for å estimere effektforskjeller mellom vedolizumab og infliksimab er svært usikker. Den er ikke fullt ut beskrevet, og Legemiddelverket mener resultatene fra denne indirekte sammenligningen er lite troverdige. Den indirekte sammenligningen viste høyere andel av pasienter som oppnår respons og remisjon med vedolizumab enn det som er vist i GEMINI I. Samtidig resulterte den indirekte sammenligningen i en vesentlig effektforskjell mellom vedolizumab og infliksimab. Blant annet var andelen pasienter som oppnådde respons og remisjon i vedlikeholdsfasen ca. 25 % høyere for vedolizumab enn for infliksimab, som vist i Tabell 4. Legemiddelverket mener at den innsendte indirekte sammenligningen ikke er robust nok til å anvende resultatene i den helseøkonomiske modellen.

En publisert nettverks metaanalyse fra 2014 av behandling av biologiske legemidler mot moderat til alvorlig UC konkluderte med at det ikke var signifikante forskjeller i klinisk effekt og at det ikke var hensiktsmessig å sammenligne resultater i vedlikeholdsfasen mellom vedolizumab og infliksimab på grunn av forskjellig studie design (5). På bakgrunn av denne publiserte nettverks metaanalysen valgte Legemiddelverket å anta tilsvarende klinisk effekt mellom vedolizumab og infliksimab.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Takeda Nycomed har levert tre kostnadseffektivitetsanalyser for behandling av pasienter med UC basert på en helseøkonomiskmodell. I analysene varierer pasientpopulasjonen og sammenlignende behandling, med tilhørende forutsetninger og antagelser. I alle analysene brukes vedolizumab som tilleggsbehandling til konvensjonell terapi. De tre innsendte analysene er vist under:

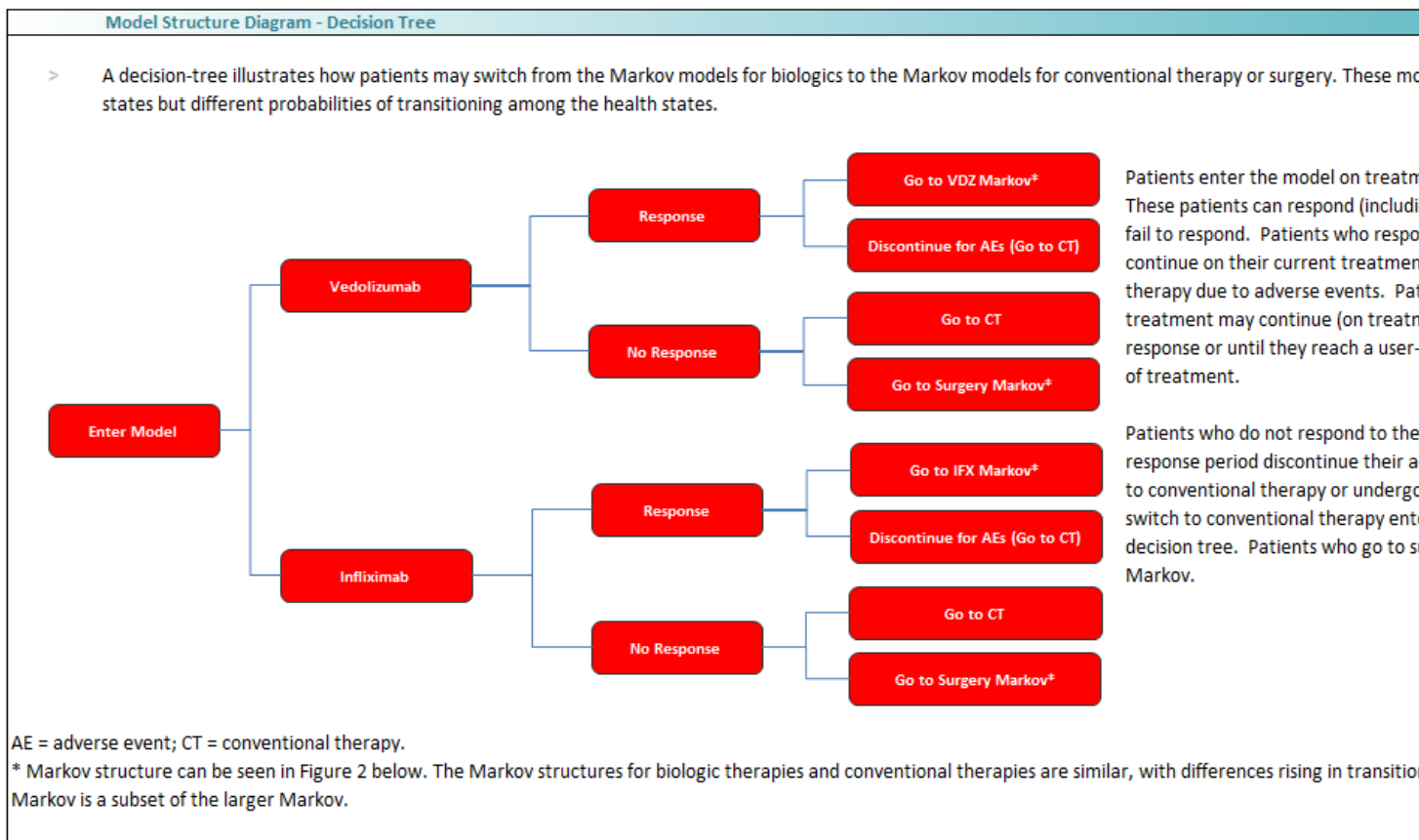
- Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliximab hos TNF- α hemmer naive pasienter (2. linjebehandling)**
- Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- α hemmere er kontraindisert (2. linjebehandling).**
- Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere (3. linjebehandling).**

Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår relatert til behandlingsalternativene.

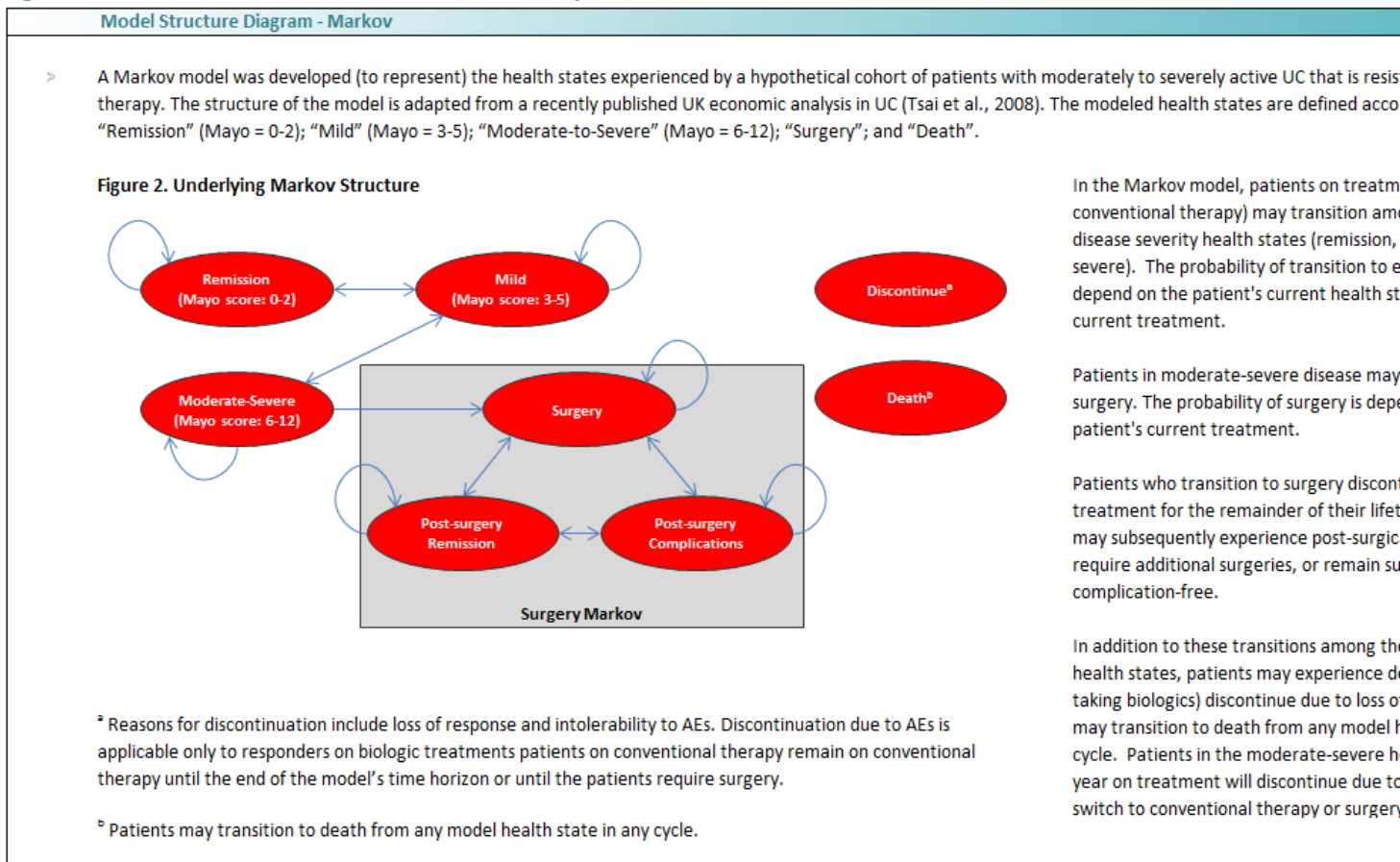
4.1 Modell, metode og forutsetninger

Takeda Nycomed har levert en helseøkonomisk analyse med modellstruktur som deler behandling i to faser, induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Induksjonsfasen representerer fasen der det vurderes om pasientene responderer på behandling, og skal fortsette med bruk av biologiske legemidler. Induksjonsfasen er modellert som et beslutningstre og lengden på fasen er basert på lengden av induksjonsfaser hentet fra kliniske studier. Etter induksjonsfasen går pasientene over i vedlikeholdsfasen. Denne fasen er basert på en Markov modell med sykluslengde på 8 uker. Pasientenes utgangspunkt i Markov modellen er avhengig av hendelsene som inntreffer under induksjonsfasen. Hvordan pasientene beveger seg mellom de ulike helsestadiene i Markov modellen er basert på overgangssannsynligheter som er estimert på bakgrunn av resultater fra GEMINI I, indirekte sammenligninger samt antagelser basert på resultater fra andre studier. Modellstruktur og beskrivelse for induksjon- og vedlikeholdsfasen er vist i Figur 1 og Figur 2.

Figur 1: Modellstruktur – Induksjonsfase vedolizumab vs infliximab (Kilde: Takeda Nycomed)



Figur 2: Modellstruktur Markov modell (Kilde: Takeda Nycomed)



Takeda Nycomed har levert en fleksibel modell som gjør det mulig for Legemiddelverket å endre forutsetninger og input parametre i modellen. Modellen presenterer resultater og sensitivitetsanalyser basert på både deterministiske og probabilistiske tilnærminger.

De helseøkonomiske analysene er basert på en rekke antagelser og forutsetninger, de mest sentrale er oppsummert under:

- Livstidsperspektiv (startalder i modellen er ca. 40 år)
- Målinger av helsereelatert livskvalitet basert på EQ-5D
- 4 % diskonteringsrate for kostnader og helseeffekter
- Inkludert økt sykdomsspesifikk mortalitet på grunn av ulcerøs kolitt
- Maksimal behandlingstid for biologiske legemidler: 3 år
- Responsdata i forbindelse med induksjonsfasen vurdert etter henholdsvis 6 uker i analyser med konvensjonell terapi som komparator (analyse 2 og 3), og 10 uker i analysen med infliximab som komparator (analyse 1)
- Overgangssannsynligheter (klinisk effekt) utover 1 år i modellen er antatt å være konstant

- Ved behandlingsstopp med biologiske legemidler antas pasientene å fortsette med konvensjonell terapi
- Pasienter som responderer i induksjonsfasen antas å fortsette behandling i 1 år. Dersom pasienten er i helsetilstanden remisjon eller mild, vil pasientene fortsette behandlingen. Pasienter i helsetilstanden moderat-alvorlig vil avslutte behandlingen
- Pasienter som avslutter behandling på grunn bivirkninger ved biologiske legemidler antas å manifestere seg i løpet av det første året med behandling.
- Etterlevelsen av legemidler er antatt å være 100 %

Modellen kan kjøres med forskjellige scenarier, der resultatene er følsomme for endringer i tidsperspektiv, lengden på induksjonsfasen, og for antagelser om maksimal behandlinglengde på behandling med vedolizumab. Takeda Nycomed har presentert enveis sensitivitetsanalyser i form av Tornado diagram for begge analysene, både med og uten indirekte kostnader. Det er også utført probabilistiske sensitivitetsanalyser.

4.1.1 Analyseperspektiv

Takeda Nycomed har presentert resultater fra modellen basert på kostnadsperspektivene «*direct medical costs*» og «*societal costs*». Forskjellen mellom de to perspektivene er inklusjon av indirekte kostnader som følge av produktivitetstap ved sykefravær for pasientene.

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonene som de helseøkonomiske analysene bygger på er basert på studiepopulasjoner fra de kliniske studiene GEMINI I (2), ACT I og ACT II (14) for henholdsvis vedolizumab og infliximab, samt antagelser gjort av LIS. Pasientpopulasjonene anses å være relevant i forhold til innsendt klinisk dokumentasjon og klinisk praksis.

4.1.3 Intervensjon

Vedolizumab: 300 mg intravenøs infusjon ved uke 0, 2, og 6. Deretter infusjon hver 8. uke.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Komparator til vedolizumab varierer i de innsendte helseøkonomiske analysene, som vist under.

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignes med infliximab (TNF α naive pasienter)

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignes med konvensjonell terapi (kontraindikasjon mot TNF α)

Analyse 3: Vedolizumab sammenlignes med konvensjonell terapi (behandlingssvikt TNF α)

Behandling med infliximab var basert på anbefalt dosering fra preparatomtale 5 mg/kg intravenøs infusjon ved uke 0, 2, og 6. Deretter infusjon hver 8. uke (7).

Konvensjonell terapi var definert som en kombinasjon av virkestoffene azatioprin, merkaptopurin, metotreksat, aminosalisylat, sulfasalazin, mesalazin, prednisolon, budesonid, og antibiotika. Kombinasjonen er basert på intervjuer med kliniske eksperter i England (17).

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Effektdata i modellen er basert på responsrater og antall pasienter i remisjon, etter henholdsvis induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen, hentet fra kliniske studier og indirekte sammenligninger. Respons er definert som en reduksjon i Mayo score på 3 eller mer fra baseline. Remisjon er definert som en Mayo score på 2 eller mindre, og uten individuelle subscore høyere enn 1. Effektdata for vedolizumab og komparator som er brukt i de tre innsendte analysene, presentert som sannsynlighet for respons og remisjon, er vist i Tabell 4. I modellen antas det at den kliniske effekten av biologiske legemidler er konstant over tid.

Tabell 4: Effektdata (sannsynlighet for respons og remisjon)

	Induksjonsfase		Vedlikeholdsfase	
	Respons	Remisjon	Respons	Remisjon
Analyse 1 (TNFα naive pasienter)				
Vedolizumab	61,7 %	22,8 %	77,2 %	55,5 %
Infliximab	69,0 %	34,2 %	52,0 %	30,2 %
Analyse 2 (kontraindikasjon mot TNFα)				
Vedolizumab	53,1 %	23,1 %	65,3 %	45,8 %
Konvensjonell terapi	26,3 %	6,6 %	26,6 %	19,0 %
Analyse 3 (behandlingssvikt TNFα)				
Vedolizumab	39,0 %	9,8 %	46,5 %	37,2 %
Konvensjonell terapi	20,6 %	3,2 %	15,8 %	5,3 %

Basert på disse data har Takeda Nycomed beregnet overgangssannsynligheter mellom de ulike helsestadiene i modellen. Oversikt over de estimerte overgangssannsynlighetene er vist i vedlegg 3. Når det gjelder sannsynligheten for at pasienter må ha kirurgisk behandling, er dette basert på en studie av Frolkis et al. som viste at 4,9 % av pasienter med aktiv ulcerøs kolitt må ha kirurgi per år (18). Dette justert for lengden på induksjonsfasen og lengden på hver syklus i Markov modellen. Sannsynligheten for kirurgisk behandling er estimert til 0,58 % i induksjonsfasen og 0,77 % per Markov syklus (8 uker). For pasienter som har fått kirurgi er det beregnet sannsynligheter for re-kirurgi og komplikasjoner basert på studiene til Lofthus et al (19) og Xie et al (20). Overgangssannsynligheter mellom disse helsestadiene er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Overgangssannsynligheter mellom kirurgi og post-kirurgiske helsestadier

Health State	Surgery ^a	Postsurgery Remission ^a	Postsurgery Complications ^a
Surgery	0.050 ^b	0.450 ^c	0.500 ^e
Postsurgery remission	0.050 ^b	0.777 ^c	0.173 ^f
Postsurgery complications	0.050 ^b	0.245 ^d	0.705 ^e

Bivirkninger

Forekomst av bivirkninger ved behandlingene, og sannsynlighet for behandlingsstopp med biologiske legemidler som følge av bivirkninger, er inkludert i modellen, basert på data fra GEMINI I, ACT I og ACT II som vist i Tabell 6. Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkningene er basert på publiserte studier av Brown et al (21) og Beusterien et al (22, 23).

Tabell 6: Bivirkninger, reduksjon i livskvalitet og behandlingsstopp for biologiske legemidler (Kilde: Takeda Nycomed)

Adverse event	Vedolizumab	Infliximab	Conventional therapy	Disutility
Serious Infection	1,15 %	2,07 %	2,50 %	-0,52
Acute hypersensitivity reaction	0,16 %	11,57 %	4,97%	-0,11
Skin reactions	0,29 %	6,61 %	3,85 %	-0,03
Discontinuation due to adverse events ¹	4,17 %	8,26%	-	-
Discontinuation due to adverse events ²	9,30 %	-	-	-

¹ TNFα naive pasienter

² Pasienter med behandlingssvikt TNFα

Helsenytte

Nyttevektene/QALY-vektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene relatert til ulcerøs kolitt er hentet fra kliniske studier gjort på vedolizumab med EQ-5D som måleinstrument. QALY-vekter i forbindelse med kirurgi og post-kirurgiske helsestadiene er hentet fra studien til Punekar og Hawkins som evaluerte kostnadseffektivitet av infliximab til behandling av ulcerøs kolitt (15). Livskvalitetsmålingene var basert på EQ-5D. QALY-vekter relatert til helsestadiene brukt i modellen er vist i Tabell 7.

Tabell 7: QALY-vekter for helsestadiene inkludert i modellen

Helsestadie	QALY-vekt
Remission	0,86
Mild	0,80
Moderate-severe	0,67
Surgery	0,42
Post-surgery remission	0,60
Post-surgery complications	0,42

4.1.6 *Kostnader (input data)*


Direkte kostnader i de helseøkonomiske analysene er relatert til legemiddelkostnader, administrasjon av legemidler, forbruk av helsetjenester i de forskjellige helsestadiene og bivirkninger. Det er også beregnet indirekte kostnader i form av produksjonstap ved sykefravær.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene for de biologiske legemidlene er basert på LIS-avtaler for 2015/2016 (4), og presentert som apotekenes utsalgspris (LIS AUP) uten merverdiavgift. Prisen på infliximab er basert på rimeligste alternativ fra LIS-anbudene, dvs Remsima. Dette tilsvarer følgende priser:

Pris pr hetteglass vedolizumab:	21 779,60 kr
Pris pr hetteglass infliksimab:	1 190,61 kr

Det ble antatt ett hetteglass per infusjon med vedolizumab og 4 hetteglass per infusjon med infliksimab. Dette tilsvarer årlige legemiddelkostnader på 168 791,90 kr for vedolizumab og på 36 908,91 kr for infliksimab.



Prisene på legemidler som brukes i konvensjonell terapi er basert på prislister fra Legemiddelverket pr. 1. januar 2015. Konvensjonell terapi er presentert som en kombinasjon av en rekke legemidler. Hvilke legemidler som er inkludert og dosering av de relevante legemidlene er basert på ekspertuttalelser og retningslinjer fra England (17, 24), samt legemidlene som ble brukt i placebo armen i GEMINI I. Legemiddelkostnadene per syklus for konvensjonell terapi er vist i Tabell 8. Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad på ca. 9 200 kr. I modellen ble det antatt at pasienter som fikk biologisk behandling samtidig fikk konvensjonell terapi, tilsvarende halvparten av forbruket i Tabell 8.

Tabell 8: Legemiddelkostnader konvensjonell terapi (kilde: Takeda Nycomed)

Drug	Dosing	VDZ trial	Cost per day, AUP excl. VAT
Balsalazide	1.5 g twice daily	13 %	12,10 NOK
Mesalazine	1.2-2.4 g daily	13 %	12,83 NOK
Olsalazine	500 mg twice daily	13 %	12,37 NOK
Sulfasalazine	500 mg 4 times daily	13 %	5,16 NOK
Budesonide	3 mg 3 times daily	1 %	24,26 NOK
Prednisolone	20 mg 1-2 daily	36 %	7,79 NOK
Azathioprine	1-3 mg/kg daily	39 %	4,98 NOK
Mercaptopurine	2.5 mg/kg	15 %	74,48 NOK
Methotrexate	10-25 mg once weekly	9 %	34,81 NOK
Weighted average cost per day			25,24 NOK
Weighted average cost per cycle			1413,32 NOK

Source: SLV price list 01.01.2015. The percentages sum to greater than 100% because patients may be on multiple therapies.

Administrasjonskostnader

Infusjonskostnadene i forbindelse med administrasjon av de biologiske legemidlene er basert på en helseøkonomisk rapport fra Legemiddelverket. Her er infusjonskostnadene beregnet på bakgrunn av en pragmatisk tilnærming fra LIS, som har benyttet 2500 kr som anslag for infusjonskostnader innenfor TNF-BIO anbudene (25). På grunn av kortere infusjonstid med vedolizumab sammenlignet med infliksimab, på henholdsvis 30 minutter og 2 timer, har Takeda Nycomed antatt at infusjonskostnadene ved bruk av vedolizumab er halvparten av infusjonskostnadene for infliksimab. Administrasjonskostnadene som er brukt i de helseøkonomiske analysene er satt til henholdsvis 1250 kr for vedolizumab og 2500 kr for infliximab.

Kostnader ved forbruk av helsetjenester

I modellen er det beregnet kostnader ved forbruk av helsetjenester relatert til hvert helsestadie. Forbruk av helsetjenester i de forskjellige stadiene i modellen er basert på en publikasjon fra 2008 av Tsai et al., som beregnet kostnadseffektiviteten av bruk av infliksimab på pasienter med ulcerøs kolitt (26). Helsetjenesteforbruket ble tilpasset norske enhetskostnader basert på Normaltariffen fra Legeforeningen (27) og regelverket for innsatsstyrt finansiering (ISF) (28). Kostnader per syklus for de forskjellige helsestadiene er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Kostnader ved forbruk av helsetjenester per syklus i de forskjellige helsestadiene (Kilde: Takeda Nyscomed)

Resource Item ^a	Unit Cost	Per-Cycle Resource Use, by Health State ^a					
		Remission	Mild	Moderate-Severe	Surgery	Postsurgery Remission	Postsurgery Complications
Consultant visit	286 NOK ^b	0.31	0.69	1	—	0.23	0.27
Hospitalisation	42 444 NOK ^c	0.05	0.05	0.05	—	—	0.50
Surgery	101 748 ^d	—	—	—	1	—	—
Blood tests	286 NOK ^b	0.50	0.6	1	—	0.23	0.50
Elective endoscopy	3 566 NOK ^e	0.03	0.08	0.30	—	0.19	0.10
Emergency endoscopy	3 566 NOK ^e	—	0.04	0.12	—	0.08	0.02
Per-cycle cost (NOK)		2 300	2 740	4 040	101 748	1 092	21 867

^a Source: Tsai et al. (2008)⁹⁸ present their data on an annual basis. We present 8-week cycle resource use in the table above and in the model. These are derived by dividing by the annual estimates from Tsai et al. (2008) by 6.5.

^b Source: Normal tariffen 2014/2015: takst 2ad; 143 NOK has been multiplied by two to account for reimbursement, individual share and public grants to doctors and specialists.

^c Source: Hospital cost was obtained using NiceF, a software program developed by Nirvaco. For a hospitalisation stay for ICD10 code K519 (ulcerative colitis) it is assumed that the hospitalisation requires 2-4 night stay at the hospital.

^d Source: Surgery cost was obtained using NiceF, which allows the user to merge the ICD10 code (K519-unspecified ulcerative colitis) and the code for hospital procedure (JFW96 - other intestinal operation) in order to obtain the relevant cost. It is assumed that the surgery requires 2-4 night stay at the hospital.

^e Source: The Norwegian Directorate of Health: Activity based finance 2015; DRG code 7110 (outpatient endoscopy of upper intestinal):weight = 0.043, unit price per DRG = 41 462 NOK

Kostnader ved bivirkninger av legemidler

Kostnader ved behandling av bivirkninger er basert på ISF. Relevante DRG grupper ble identifisert ved å bruke programvaren NiceF, som identifiserer relevant DRG på bakgrunn av ICD-koder og sykehusprosedyrer. Kostnadene er basert på en antagelse om at alle pasienter blir innlagt på sykehus for behandling som følge av bivirkningene. Bivirkningskostnader som inngår i modellen er vist i Tabell 10. Kostnadene er modellert som engangskostnader.

Tabell 10: Kostnader ved behandling av bivirkninger (Kilde: Takeda Nyscomed)

Adverse Event	Total Cost	Source
Serious infection	41 656 NOK	ISF, Guidelines for activity-based funding 2014, Norwegian Directorate for Health and Social Affairs
Tuberculosis	68 831 NOK	ISF, Guidelines for activity-based funding 2014, Norwegian Directorate for Health and Social Affairs
Lymphoma	73 452 NOK	ISF, Guidelines for activity-based funding 2014, Norwegian Directorate for Health and Social Affairs
Hypersensitivity	13 781 NOK	ISF, Guidelines for activity-based funding 2014, Norwegian Directorate for Health and Social Affairs
Injection site reactions	0 NOK	

Indirekte kostnader ved produktivitetstap

Modellen presenterer resultater av analysene med og uten indirekte kostnader i form av sykefravær. De indirekte kostnadene er beregnet med hensyn på antall sykefraværstimer som kan relateres til moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, multiplisert med gjennomsnittlig arbeidskraftkostnad per time. Gjennomsnittlig timelønn i Norge er hentet fra Statistisk sentralbyrå (29), og det er antatt 1725 arbeidstimer per år. Estimert sykefravær i de forskjellige helsestadiene er basert på en studie av Reinisch et al (30), samt antagelser gjort av Takeda Nycomed.

4.2 Resultater

Resultatene for de tre basecase analysene utført av Takeda Nycomed er vist under, med og uten indirekte kostnader. Med hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad har Legemiddelverket oppsummert resultatene på følgende måte:

Indirekte kostnader ekskludert:

- Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliximab (TNF α naive pasienter) ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 640 000 kroner per vunnet QALY).
- Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (kontraindikasjon mot TNF α) ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger innenfor hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 380 000 kroner per vunnet QALY).
- Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (behandlingssvikt TNF α) ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 600 000 kroner per vunnet QALY).

Indirekte kostnader inkludert:

Dersom man inkluderer indirekte kostnader i form av produktivitetstap viser resultatene at ICER i alle de tre analysene ligger på et nivå som anses for å være kostnadseffektiv behandling.

4.2.1 Kostnader

Kostnadselementer fra de tre analysene er presentert med og uten indirekte kostnader per pasient, og i et livstidsperspektiv. Kostnadene er neddiskontert med en diskonteringsrate på 4% per år. Resultatene er vist i Tabell 11 og Tabell 12.

Tabell 11: Kostnader relatert til behandlingalternativene uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap

Kostnader (NOK)	Intervensjon	Komparator	Inkrementelle kostnader
<i>Analyse 1:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Infliximab</i>	
Biologiske legemidler	235 269	64 267	171 002
Konvensjonell terapi	92 689	90 266	2 423
Forbruk av helsetjenester	1 048 207	1 085 136	-36 929
Bivirkninger	22 223	24 271	-2 048
Totale kostnader	1 398 389	1 263 940	134 449
<i>Analyse 2:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	188 019	0	188 019
Konvensjonell terapi	80 535	79 471	1 064
Forbruk av helsetjenester	1 087 070	1 148 825	-61 755
Bivirkninger	13 176	13 147	29
Totale kostnader	1 368 800	1 241 443	127 357
<i>Analyse 3:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	139 818	0	139 818
Konvensjonell terapi	77 566	77 689	-123
Forbruk av helsetjenester	1 137 029	1 170 450	-33 421
Bivirkninger	12 695	12 853	-158
Totale kostnader	1 367 108	1 260 992	106 116

Tabell 12: Kostnader relatert til behandlingalternativene med indirekte kostnader i form av produktivitetstap

Kostnader	Intervensjon	Komparator	Inkrementelle kostnader
<i>Analyse 1:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Infliximab</i>	
Biologiske legemidler	235 269	64 267	171 002
Konvensjonell terapi	92 689	90 266	2 423
Forbruk av helsetjenester	1 048 207	1 085 136	-36 929
Bivirkninger	22 223	24 271	-2 048
Indirekte kostnader	1 785 286	1 869 159	-83 873
Totale kostnader	3 183 676	3 133 099	50 577
<i>Analyse 2:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	188 019	0	188 019
Konvensjonell terapi	80 535	79 471	1 064
Forbruk av helsetjenester	1 087 070	1 148 825	-61 755
Bivirkninger	13 176	13 147	29
Indirekte kostnader	1 927 151	2 064 668	-137 517
Totale kostnader	3 295 951	3 306 111	-10 160
<i>Analyse 3:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	139 818	0	139 818
Konvensjonell terapi	77 566	77 689	-123
Forbruk av helsetjenester	1 137 029	1 170 450	-33 421
Bivirkninger	12 695	12 853	-158
Indirekte kostnader	2 042 210	2 114 665	-72 455
Totale kostnader	3 409 318	3 375 657	33 661

4.2.2 Kostnadseffektivitet

Tabellene under viser kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), kostnader per vunnet leveår, samt totale kostnader og helseeffekter per pasient fra Takeda Nycomed sine innsendte helseøkonomiske analyser (basecase analyser). Resultatene fra de tre analysene er presentert separat med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap. Kostnadene er presentert i norske kroner (NOK), og merkostnadene er avrundet til nærmeste 10 000.

Tabell 13: Resultater - Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliximab hos TNF- α hemmer naive pasienter (2. linjebehandling)

	Vedolizumab	Infliximab	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 398 389	1 263 840	134 449
Totale QALYs	12,599	12,390	0,209
Totale leveår	19,747	19,738	0,009
Merkostnad per vunnet leveår	14 939 000		
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	640 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 183 676	3 133 099	50 577
Totale QALYs	12,599	12,390	0,209
Totale leveår	19,747	19,738	0,009
Merkostnad per vunnet leveår	5 620 000		
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	240 000		

Tabell 14: Resultater - Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- α hemmer er kontraindisert (2. linjebehandling)

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 368 800	1 241 443	127 357
Totale QALYs	12,280	11,944	0,336
Totale leveår	19,728	19,721	0,008
Merkostnad per vunnet leveår	15 920 000		
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	380 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 295 951	3 306 111	-10 160
Totale QALYs	12,280	11,944	0,336
Totale leveår	19,728	19,721	0,008
Merkostnad per vunnet leveår	Dominant*		
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	Dominant*		

*Vedolizumab dominerer konvensjonell terapi, dvs at vedolizumab antas å være både rimeligere og mer effektivt enn konvensjonell terapi.

Tabell 15: Resultater - Analyse 3: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere (3. linjebehandling)

	Vedolizumab	Infliximab	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	1 367 108	1 260 992	106 116
Totalt QALYs	11,994	11,818	0,176
Totalt leveår	19,716	19,714	0
Merkostnad per vunnet leveår	53 058 000		
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	600 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totalt kostnader	3 409 318	3 375 657	33 661
Totalt QALYs	11,994	11,818	0,176
Totalt leveår	19,716	19,714	0,002
Merkostnad per vunnet leveår	16 830 000		
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	190 000		

Kostnader per vunnet leveår er basert på forutsetninger om økt dødelighet for pasienter med ulcerøs kolitt sammenlignet med normalbefolkningen. Denne forutsetningen er meget usikker. Resultater fra IBSEN studien fra Norge har blant annet vist at etter 20 års oppfølging av pasienter med ulcerøs kolitt, var det ikke signifikante forskjeller i mortalitet for pasienter med ulcerøs kolitt sammenlignet med kontrollgrupper (1). Forskjeller i leveår, og dermed også merkostnad per vunnet leveår må derfor tolkes med varsomhet. Endringer i forutsetninger om mortalitet hadde imidlertid liten påvirkning på merkostnad per vunnet QALY.

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser:

Takeda Nycomed har levert både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser på hver av de tre innsendte analysene. De deterministiske sensitivitetsanalysene er utført som enveis sensitivitetsanalyser, og er presentert i Tornado-diagram som identifiserer hvilke parametre i modellen som i størst grad påvirker resultatene. De probabilistiske sensitivitetsanalysene ble presentert som 'Cost-Effectiveness Scatter Plot' og 'Cost-Effectiveness Acceptability Curves' (CEAC).

Felles for de tre analysene kan man si at variasjoner i følgende parametre i modellen påvirker resultatene i størst grad:

- Overgangssannsynligheter mellom helsestadiene i modellen (klinisk effekt)
- Responrater for behandlingene i induksjonsfasen (kliniske effekt)
- Indirekte kostnader i form av produktivitetsevirkninger (når dette inkluderes).
- Sannsynlighet for kirurgi
- Kostnader knyttet forbruk av helsetjenester i de forskjellige helsestadiene
- QALY-vekter knyttet til de forskjellige helsestadiene

Generelt har overgangssannsynlighetene størst innvirkning på resultatene. Det ble imidlertid ikke utført sensitivitetsanalyser relatert til muligheten for avtagende klinisk effekt av behandling over tid. Legemiddelkostnadene for vedolizumab ble heller ikke omfattet i sensitivitetsanalysene.

Scenarioanalyser:

De helseøkonomiske modellene kan kjøres med forskjellige scenarier som i stor grad påvirker resultatene av analysene. Dette innebærer at man kan endre forutsetninger som ligger til grunn for analysene. Noen sentrale forutsetninger som kan endres i modellen er vist under:

- Kostnadsperspektiv (med eller uten indirekte kostnader). Kostnadsperspektivet er tatt hensyn til i form av at alle resultatene er presentert separat både med og uten indirekte kostnader.
- Tidsperspektiv (5 år, 10 år eller livstid). Takeda Nycomed har tatt utgangspunkt i et livstidsperspektiv i alle analysene
- Tidspunkt for vurdering av klinisk effekt i induksjonsfasen (6, 10 eller 14 uker). Takeda Nycomed har brukt 10 uker i analysen hvor vedolizumab sammenlignes med infliximab, mens det er brukt 6 uker i analysene hvor vedolizumab er sammenlignet med konvensjonell terapi.
- Andel pasienter som får økt doseringsfrekvens av vedolizumab (fra 8 til 4 uker). Dette gjelder bare i analysene hvor konvensjonell terapi er komparator, og andelen pasienter er i utgangspunktet satt til 0 av Takeda Nycomed.
- Maksimal behandlingsslengde for biologiske legemidler. Takeda Nycomed har antatt 3 år som maksimal behandlingsslengde.

Resultatene av analysene er følsomme for endringer i disse scenariene, og særlig tidsperspektivet er avgjørende.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Pasientpopulasjon:

Legemiddelverket anser pasientpopulasjonene brukt i analysene som relevante i forhold til norsk klinisk praksis og at de gjenspeiler pasientpopulasjonene fra studiene.

Analyse 1: Pasientpopulasjon: TNF- α hemmer naive pasienter

Analyse 2: Pasientpopulasjon: TNF- α hemmer naive pasienter⁵

Analyse 3: Pasientpopulasjon: Pasienter med behandlingssvikt med TNF- α hemmere

Legemiddelverket er imidlertid usikre på om pasientpopulasjonen i analyse 1 og 2 er sammenlignbare. Det vil si om pasientgruppen som har kontraindikasjon mot bruk av TNF- α hemmere er direkte sammenlignbar med en pasientgruppe av TNF- α naive pasienter. Dette spørsmålet ble formulert til Takeda Nycomed, som svarte at pasienter med kontraindikasjon mot TNF- α hemmere kan ha mer alvorlig sykdom og være vanskeligere å behandle enn en

⁵ Brukt for pasientgruppen som har kontraindikasjon mot TNF- α hemmere

‘gjennomsnittss’ TNF- α hemmer naiv pasient. Takeda Nycomed gjorde noen endringer i antagelsene for pasientgruppen med kontraindikasjon mot TNF- α hemmere og presenterte nye resultater der alder og mortalitet for pasientgruppen ble økt, mens QALY-vektene ble redusert. Disse justeringene gjorde at ICER i analyse 2 økte vesentlig.

Intervensjon:

I analysene fra Takeda Nycomed er klinisk vurdering av effekt i induksjonsfasen satt til å skje ved uke 6. Legemiddelverket mener at et scenario der kliniskvurdering skjer ved uke 10 er mer realistisk i forhold til klinisk praksis. Et annet aspekt ved behandling med vedolizumab er hvor lenge pasientene står på behandling dersom de responderer. Modellene antar maksimalt 3 års behandling med biologiske legemidler, og resultatene i modellen tilsier en gjennomsnittlig behandlingstid for vedolizumab på ca. 1 år. Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter som mente det var sannsynlig å anta at pasienter som responderer på vedolizumab vil få behandling lengre enn 1 år. Kliniske eksperter ble også spurt om å vurdere om det er sannsynlig at pasienter med mangelfull respons vil få økt dosefrekvens ved vedolizumab. De kliniske ekspertene mente at det er lite som tilsier at pasientene vil ha nytte av dette, og dermed at dette trolig er sannsynlig i klinisk praksis.

Komparatorer:

Behandling med infliximab i analyse 1 reflekterer anbefalt dosering i preparatomtalen. Det er imidlertid usikkerhet vedrørende behandlingstid i klinisk praksis.

Konvensjonell terapi som er komparator i analyse 2 og 3 er basert på en blanding av legemidler som ble brukt i placebo-armen i GEMINI I, som vist i Tabell 8. Legemiddelverket har kontaktet kliniske eksperter som hevder at dette ikke nødvendigvis er overførbart til klinisk praksis i Norge. Endringer i kostnadene for konvensjonell terapi har imidlertid liten betydning for resultatene av analysene, og Legemiddelverket godtar at konvensjonell terapi er definert slik det er beskrevet i søknaden fra Takeda Nycomed. Det er usikkert om effekten av konvensjonell terapi er overførbart, men Legemiddelverket har godtatt firmaets antakelse i dette tilfellet.

Legemiddelverket mener imidlertid at komparatorer i analyse 3, der vedolizumab sammenlignes med konvensjonell terapi på pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere, også burde inkludert alternativene adalimumab (Humira) og golimumab (Simponi) som relevante komparatorer. Dette ville også vært konsekvent i forhold til firmaets beregning av budsjettkonsekvensene ved bruk av vedolizumab, hvor disse komparatorene er inkludert i analysene.

Utfall:

Utfallene i de helseøkonomiske analysene er relevante. Kostnadseffektivitet er presentert som kostnad per vunne QALY, og analysene presenterer resultater både fra en deterministisk og en probabilistisk tilnærming.

4.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket mener modellstrukturen som er brukt i de helseøkonomiske analysene virker plausible. Modellen er også fleksibel i den forstand at det er mulig å endre scenarier og parametre i modellen.

Legemiddelverket mener likevel det er vesentlig mangel i modellen når det gjelder hvordan man behandler langtidseffektene av behandlingsalternativene. Modellen tar ikke hensyn til at behandlingseffekter kan avta over tid, men antas å være konstante. Takeda Nycomed har ikke belyst denne problemstillingen, verken med sensitivitets- eller scenarioanalyser, og det er derfor stor usikkerhet knyttet til resultatene av de helseøkonomiske analysene. Takeda Nycomed har brukt et livstidsperspektiv i de innsendte analysene. Dette er i tråd med anbefalinger i Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Likevel mener Legemiddelverket at livstidsperspektivet blir for langt i denne sammenheng på grunn av mangel på data om langtidseffekter. Legemiddelverket mener derfor at denne antagelsen er lite realistisk, og at behandlingseffektene overestimeres i modellen. Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter og spurte hva de mente ville være et realistisk tidsperspektiv i analysene, og fikk til svar at et tidsperspektiv på 5-10 år ville være relevant.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Klinisk effekt er i modellen antatt å være konstant utover etter ett år. Legemiddelverket mener dette er urealistisk, og at klinisk effekt sannsynligvis vil avta over tid. Legemiddelverket mener dette er en svakhet ved modellen.

Effekt

Legemiddelverket godtar ikke resultatene fra den innsendte indirekte sammenligning mot infliksimab (16). Legemiddelverket antar, basert på dokumentasjon fra EPAR (6) samt Danese et al (5) at preparatene kan antas å ha en ikke ulik effekt, og anser derfor at det kun er behandlingstkostnadene som er relevante for kostnadseffektivitetsvurdering som 2. linjehandling mot infliksimab⁶. Det er en svakhet at andre komparatorer (adalimumab og golimumab) ikke er inkludert i innsendte helseøkonomiske analysen.

Klinisk effekt av vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi er hentet fra GEMINI I, Når det gjelder bruken av effektdata fra placeboarmen som input data for konvensjonell terapi, ble det brukt flere andre preparater enn den som brukes i Norge. Denne antakelsen er usikker men Legemiddelverket antar at den er plausibel.

Helsenytt:

QALY-vektene som er brukt i forbindelse med forskjellige alvorlighetsgrader av ulcerøs kolitt er basert på EQ-5D målinger fra de kliniske studiene av vedolizumab, og regnes derfor å være relevante.

Når det gjelder QALY-vektene relatert til kirurgi er disse basert på studien til Punekar og Hawkins. En vurdering av vedolizumab for ulcerøs kolitt i England utført av The National

⁶ Kostnadsminimeringsanalyse

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) har påpekt at disse QALY-vektene virker å være noe lave. QALY-vektene for pasienter med post-kirurgisk remisjon tilsier at disse pasientene har en lavere livskvalitet enn pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. NICE mente dette virket lite realistisk, og utførte derfor flere sensitivitetsanalyser med andre publiserte QALY-vekter relatert til helsestadiene kirurgi, post-kirurgisk remisjon og post-kirurgiske komplikasjoner (31).

4.4.4 *Kostnadsdata*

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet kostnadsdataene som er brukt i de helseøkonomiske analysene, da det foreligger lite data på ressursbruk i Norge i forbindelse med behandling av pasientene. I mangel av bedre data godtar Legemiddelverket kostnadene som er estimert i analysene. Legemiddelverket mener det særlig er stor usikkerhet knyttet til legemiddelkostnadene ved bruk av vedolizumab, på grunn av stor usikkerhet knyttet til behandlingsslengden.

I forbindelse med beregningen av de indirekte kostnadene relatert til produktivitetstap, har Takeda Nycomed antatt 100 % yrkesdeltakelse i pasientgruppene. Legemiddelverket mener dette er urealistisk, og at kostnadene ved produktivitetstapet derfor er overvurdert. Legemiddelverket ba om utfyllende opplysninger på dette området og firma leverte sensitivitetsanalyser hvor yrkesdeltakelsen ble nedjustert. Sensitivitetsanalysene viste at resultatene var følsomme for justering av yrkesdeltakelse. Det er imidlertid vanskelig å finne gode anslag på hvor høy yrkesdeltakelsen er for de aktuelle pasientene, så det er stor usikkerhet knyttet til de indirekte kostnader i analysene.

4.4.5 *Sensitivitetsberegninger*

Legemiddelverket mener Takeda Nycomed i stor grad har utført relevante sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket savner imidlertid sensitivitetsanalyser/scenarioanalyser der den kliniske effekten av behandling ikke er konstant, men også kan avta over tid. Det er heller ikke gjort scenarioanalyser med forskjellige tidsperspektiv eller eventuell økt behandlingsslengde for vedolizumab. Legemiddelverket mener derfor at det er store usikkerheter i resultatene av de innsendte analysene, særlig på lang sikt.

4.5 Oppsummering

Den innsendte modellen og parametrene som inngår er godt beskrevet. Basert på firmaets forutsetninger fremstår behandling med vedolizumab som et kostnadseffektivt behandlingalternativ når TNA- α hemmere er kontraindisert eller etter terapivikt med TNF- α hemmere. Sammenlignet med infliksimab fremstår vedolizumab som et kostnadseffektivt alternativ kun dersom indirekte kostnader inkluderes i analysen. Legemiddelverket mener imidlertid at en rekke forutsetninger bør endres i analysene, og har derfor gjort egne beregninger basert på hva vi mener er mer sannsynlige forutsetninger og antagelser. Resultatene av Legemiddelverkets egne beregninger er vist i kapittel i kapittel 5.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapittel 4.4 har Legemiddelverket gjort egne helseøkonomiske analyser.

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med infliksimab (TNF α naive pasienter). Legemiddelverket mener at det ikke er grunnlag for å hevde at det er en signifikant effektforskjell mellom vedolizumab og infliximab. I mangel av studier med direkte sammenligninger på biologiske legemidler, samt gjennomgang av indirekte sammenligninger (ref bucher, danese) mener Legemiddelverket at den kliniske effekten av vedolizumab og infliximab er sammenlignbar. På bakgrunn av dette ble analyse 1 utført som en kostnadsminimeringsanalyse. Det innebærer at det antas effektivitet og tilsvarende bivirkningsprofiler mellom vedolizumab og infliksimab, og at analysen derfor reduseres til å sammenligne legemiddel- og administrasjonskostnader. Kostnadsminimeringsanalysen er vist under, i årlige kostnader relatert til vedolizumab og infliksimab. Prisen for vedolizumab er basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed etter prisforhandlinger med LIS.

Tabell 16: Kostnadsminimeringsanalyse

Preparat	Legemiddelkostnader	Administrasjonskostnader	Totale kostnader
Vedolizumab	■ kr	9 688 kr	■ kr
Infliksimab	36 909 kr	19 375 kr	56 284 kr

Resultatene tilsier at prisen på vedolizumab må reduseres med over ■ % for at vedolizumab kan anses for å være kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab, når man antar effektivitet.

For analyse 2 (vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med kontraindikasjon mot TNF α) og analyse 3 (vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF α), er resultatene basert på de innsendte helseøkonomiske analysene. Forutsetningene var de samme som i Takeda Nycomed sine basecase analyser, bortsett fra følgende:

- Redusert pris for vedolizumab. Basert på tilbud fra Takeda Nycomed etter prisforhandlinger med LIS
- Tidsperspektiv 10 år. Med bakgrunn i uttalelser fra kliniske eksperter, samt usikre data på langtidseffekter av behandling.
- Vurdering av klinisk effekt i uke 10. Legemiddelverket mener dette er mest nærliggende i forhold til klinisk praksis.
- Maksimal behandlingsslengde for vedolizumab tilsvarende lengden på tidsperspektivet. Dette for å ta hensyn til muligheten for en lengre gjennomsnittlig behandlingsslengde med vedolizumab. Med et tidsperspektiv på 10 år ga dette behandlingsslengder med vedolizumab på 2,06 og 1,68 år for henholdsvis analyse 2 og analyse 3.

Resultatene av analyse 2 og 3 er vist i Tabell 17 og Tabell 18. Resultatene er presentert separat med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap. Kostnadene er presentert i norske kroner (NOK), og merkostnadene er avrundet til nærmeste 10 000.

Tabell 17: Resultater av Legemiddelverkets egne beregninger – Analyse 2: Vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med kontraindikasjon mot TNF α

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	656 516	385 075	271 441
Totale QALYs	5,685	5,330	0,355
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	760 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 327 995	1 239 492	88 503
Totale QALYs	5,685	5,330	0,355
Merkostnad per vunnet QALY – ICER	250 000		

Tabell 18: Resultater av Legemiddelverkets egne beregninger – Analyse 3: Vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF α

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	629 537	399 362	230 175
Totale QALYs	5,512	5,215	0,296
Merkostnad per vunnet QALY - ICER	780 000		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 390 626	1 312 623	78 003
Totale QALYs	5,512	5,215	0,296
Merkostnad per vunnet QALY – ICER	260 000		

Legemiddelverkets hovedanalyser hadde et tidsperspektiv på 10 år, men det ble også gjort scenarioanalyser med 5 års tidsperspektiv på bakgrunn av usikkerhet i langtidseffekter og behandlingsslengde ved bruk av vedolizumab. I analyse 2 økte da ICER til ca. 980 000 og ca. 400 000 kroner per vunnet QALY, henholdsvis uten og med indirekte kostnader. Tilsvarende økte ICER i analyse 3 til ca. 1 040 000 og ca. 470 000 kroner per vunnet QALY uten og med indirekte kostnader.

Oppsummering av Legemiddelverkets resultater:

Resultatene av de tre analysene etter Legemiddelverket sine beregninger er oppsummert under. På bakgrunn av redusert pris på vedolizumab, og med hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad har Legemiddelverket konkludert på følgende måte:

Analyse 1: *Vedolizumab sammenlignet med infliximab (TNF α naive pasienter).*
Legemiddelverket mener vedolizumab ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab. Dette skyldes i hovedsak stor prisforskjell, samt antatt likeverdig klinisk effekt. Lik klinisk effekt tilsier også likeverdige indirekte kostnader, og konklusjonen er derfor uavhengig av om man inkluderer indirekte kostnader i form av produktivitetstap eller ikke.

Når indirekte kostnader er utelatt:

Analyse 2: *Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (kontraindikasjon mot TNF α)* ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 760 000 kroner per vunnet QALY).

Analyse 3: *Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (behandlingssvikt TNF α)* ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger høyere enn hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 780 000 kroner per vunnet QALY).

Når indirekte kostnader inkluderes:

Dersom indirekte kostnader i form av produktivitetstap som følge av sykefravær inkluderes i analyse 2 og 3, blir ICER på henholdsvis ca. 250 000 og ca. 260 000 kr per vunnet QALY. Dette ligger på et nivå som anses for å være kostnadseffektiv behandling.

6 DISKUSJON

Ulcerøs kolitt tilfredsstillende prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant for å dokumentere effekten av vedolizumab mot placebo (konvensjonell terapi). Derimot er innsendt indirekte sammenligning ikke robust nok til å dokumentere effektforskjeller/likheter mot infliksimab.

Grunnet innhentet dokumentasjon samt MT utredningen antar Legemiddelverket at effekten av vedolizumab kan antas sammenliknbar til andre preparater som er inkludert i LIS anbudsprosess. Vedolizumab vil inngå i LIS prosessene dersom anbefalt, noe som muligens kan bidra til riktig bruk som 2. eller 3. linjebehandling, samt øke priskonkurranse på gruppenivå.

Den innsendte modellen og parametrene som inngår er godt beskrevet. Legemiddelverket mener imidlertid at en rekke forutsetninger bør endres i analysene, og har derfor gjort egne beregninger basert på hva vi mener er mer sannsynlige forutsetninger og antagelser.

Tidsperspektiv, samt valg om å inkludere indirekte kostnader eller ikke er avgjørende for resultatene av analysene. Legemiddelverket har valgt å bruke 10-års perspektiv fremfor livstid, og resultater ved et 5-års perspektiv er også presentert. Det er også knyttet stor usikkerhet til langtidseffekter og behandlingsslengde med vedolizumab. Disse har også stor betydning for resultatene. Legemiddelverket mener antagelsen om konstant behandlingseffekt er urealistisk og at det er en svakhet i den helseøkonomiske modellen at man ikke kan utføre sensitivitetsanalyser der behandlingsslengden varierer.

Det er lite sannsynlig at vedolizumab er kostnadseffektiv behandling i andrelinje sammenlignet med infliksimab, grunnet vesentlig prisforskjell.

Kostnadseffektiviteten av analysene er avhengig av om indirekte kostnader inkluderes eller ikke. Dersom beslutningsforum anser scenarioet der indirektekostnader er inkludert som mest relevant, er vedolizumab kostnadseffektivt for :

- Pasienter der bruken av TNF- α hemmere er kontraindisert.
- Pasienter der behandling med TNF- α hemmere har sviktet.

Dersom beslutningsforum anser scenarioet der indirektekostnader ikke inkluderes som mest relevant, er vedolizumab ikke kostnadseffektivt i noen av analysene/pasientgruppene.

Samlede budsjettkonsekvenser dersom vedolizumab anbefales brukt på både indikasjonen ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er beregnet å utgjøre [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret, dette etter henholdsvis firmaets eller Legemiddelverkets beregninger.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Budsjettkonsekvensene for bruk av vedolizumab er avhengig av konklusjonene i de aktuelle analysene. Basert på konklusjonen av analyse 1 i Legemiddelverkets egne beregninger om at prisen på vedolizumab må reduseres med [REDACTED] for å være kostnadseffektivt sammenlignet med infliksimab (Remsima) antar Legemiddelverket at vedolizumab vil bli brukt etter infliksimab

for behandling av TNF- α naive pasienter⁷. Budsjettkonsekvensene for bruk av vedolizumab er derfor basert på et scenario der vedolizumab eventuelt blir anbefalt for bruk i henhold til analyse 2 og analyse 3. Det vil si på pasienter som har kontraindikasjon mot TNF- α hemmere og pasienter som har hatt behandlingssvikt med TNF- α hemmere.

Budsjettberegningene som ble levert av Takeda Nycomed tok utgangspunkt i at bruk av vedolizumab er aktuelt på pasienter med behandlingssvikt på TNF- α hemmere. Budsjettkonsekvensene ved å innføre behandling med vedolizumab for indikasjonen ulcerøs kolitt ble da beregnet til å utgjøre [redacted] i det femte budsjettåret. Legemiddelverket mener budsjettkonsekvensene vil være høyere enn dette fordi flere pasienter vil være aktuelle for behandling av vedolizumab når man inkluderer pasientpopulasjonen som har kontraindikasjon mot TNF- α hemmere.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Budsjettberegningene tar utgangspunkt i Takeda Nycomed sine anslag der antall pasienter, markedsandeler og behandlingsskift mellom en eller flere TNF- α hemmere er basert på markedsundersøkelse utført av NordiMed (32). Legemiddelkostnadene for vedolizumab er basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed etter prisforhandlinger med LIS. I et noe mer konservativt anslag endret Legemiddelverket forutsetningene slik at [redacted]

[redacted] Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med vedolizumab i de første fem årene, dersom vedolizumab anbefales brukt, er presentert i Tabell 19. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med vedolizumab i de første fem årene, dersom vedolizumab ikke anbefales brukt, er presentert i Tabell 20.

Tabell 19: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med vedolizumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 20: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med vedolizumab den neste femårs-perioden - dersom legemidlet IKKE anbefales brukt

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁷ Bortsett fra pasienter som er kontraindisert mot bruk av TNF-alfa hemmere.

Utgifter per pasient per år er basert på LIS-anbefalinger fra 2015.

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med vedolizumab ifølge disse forutsetningene er presentert i Tabell 21.

Tabell 21: Forventet budsjettvirkning av vedolizumab ved bruk på indikasjonen ulcerøs kolitt (NOK)

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med ulcerøs kolitt med vedolizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Legemiddelverket beregnet også et «worst case» scenario der alle pasienter som bytter behandling med TNF-hemmere begynner med vedolizumab. Selv om dette er et lite realistisk scenario, er det konsekvent i forhold til forutsetningene i de innsendte helseøkonomiske analysene fra Takeda Nycomed. Budsjettkonsekvensene økte da til [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Samlede budsjettkonsekvenser dersom vedolizumab anbefales brukt på både indikasjonen ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er av Legemiddelverket beregnet å utgjøre [REDACTED] NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 09-10-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Hovde O, Smastuen MC, Hoivik ML, Bernklev T, Huppertz-Hauss G, Hoie O, et al. Mortality and Causes of Death in Ulcerative Colitis: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2015. Epub 2015/09/12.
2. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):699-710. Epub 2013/08/24.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. 2009.
4. Legemiddelinnkjøpssamarbeid. LIS - TNF/BIO avtaler. 2015.
5. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;160(10):704-11. Epub 2014/05/21.
6. European Medicines. Agency Assessment report - Entyvio. 2014.
7. Preparatomtale Entyvio. 2014; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
8. Helseinformatikk N. Ulcerøs kolitt. 2012; Available from: <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/ulceros-kolitt-2241.html?page=1>.
9. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;9:CD008655. Epub 2015/09/24.
10. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. 2006; Available from: [http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
11. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
12. Statens legemiddelverket. Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft. 2014.
13. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-xArneberg.pdf?sequence=1>.
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-76. Epub 2005/12/13.
15. Punekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2010;11(1):67-76. Epub 2009/10/22.
16. RTI Health Solutions. Bucher Method for Indirect Comparison for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Cost-Effectiveness Models. 2014.

17. Biological therapies audit sub group. National clinical audit report of biological therapies. Adult national report. UK IBD audit. 2013.
18. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006. Epub 2013/07/31.
19. Loftus EV, Jr., Delgado DJ, Friedman HS, Sandborn WJ. Colectomy and the incidence of postsurgical complications among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1737-45. Epub 2008/06/20.
20. Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2009;7:20. Epub 2009/12/17.
21. Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *PharmacoEconomics*. 2001;19(11):1091-102. Epub 2001/12/12.
22. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:50. Epub 2010/05/21.
23. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British journal of cancer*. 2009;101(3):387-9. Epub 2009/07/16.
24. NICE. Ulcerative colitis: Management in adults, children and young people. 2013.
25. Statens legemiddelverk. Kabazitaksel (Jevtana) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte. 2013.
26. Tsai HH, Punekar YS, Morris J, Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(10):1230-9. Epub 2008/08/30.
27. Den norske legeforening. Normaltariff for fastleger og legevakt 2014-2015.
28. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014. 2013.
29. Statistisk sentralbyrå. Tabell: 08054: Gjennomsnittlig månedslønn for helsetidsekvivalenter, etter kjønn, sektor og desiler. 2013.
30. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(9):1135-40. Epub 2007/05/04.
31. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. NICE technology appraisal guidance [TA342]. 2015.
32. NordiMed. NordiMed markedsundersøkelse for IBD-markedet (ikke publisert). 2014.

VEDLEGG 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved

intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

VEDLEGG 2: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER

Health State	Remission	Mild	Moderate-Severe	Surgery
Anti-TNF-naive population				
Vedolizumab^a				
Remission	0,961	0,039	0,000	0,000
Mild	0,087	0,625	0,287	0,000
Moderate-severe	0,000	0,175	0,817	0,008
Conventional therapy^a				
Remission	0,891	0,109	0,000	0,000
Mild	0,168	0,416	0,416	0,000
Moderate-severe	0,000	0,030	0,963	0,008
Vedolizumab^b				
Remission	0,928	0,072	0,000	0,000
Mild	0,196	0,590	0,214	0,000
Moderate-severe	0,000	0,252	0,741	0,008
Infliximab^b				
Remission	0,921	0,079	0,000	0,000
Mild	0,018	0,665	0,317	0,000
Moderate-severe	0,000	0,120	0,873	0,008
Conventional therapy^b				
Remission	0,937	0,063	0,000	0,000
Mild	0,057	0,549	0,395	0,000
Moderate-severe	0,000	0,073	0,919	0,008
Anti-TNF-failure population				
Vedolizumab^a				
Remission	0,988	0,012	0,000	0,000
Mild	0,120	0,567	0,314	0,000
Moderate-severe	0,000	0,070	0,923	0,008
Conventional therapy^a				
Remission	0,837	0,163	0,000	0,000
Mild	0,000	0,593	0,407	0,000
Moderate-severe	0,000	0,028	0,965	0,008