

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Brentuksimabvedotin til  
behandling av pasienter med  
CD30+ kutant T-celle lymfom  
etter minst én tidligere  
behandling

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

05-10-2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

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

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering i henhold til bestilling ID2017\_075: Brentuximabvedotin (Adcetris) til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av Takeda for å dokumentere nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av brentuksimabvedotin (BV) hos pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling mot legens valg av metotreksat eller beksaroten.

### Bakgrunn

BV er et legemiddel som fra før har markedsføringstillatelse til behandling av Hodgkins Lymfom og anaplastisk storcellet lymfom og som nylig har fått utvidet bruksområde til CTCL. Den generelle kliniske effekten ved behandling av CTCL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 6 pasienter er aktuelle for behandling med BV hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis og helseøkonomisk modell

Dokumentasjonen som inngår i den helseøkonomiske modellen er basert på den pivotale fase III studien ALCANZA. Dette var en randomisert åpen fase III studie hvor BV ble sammenlignet med metotreksat eller beksaroten (legens valg). Studien var ikke designet for å vise total overlevelse (OS) eller progresjonsfri overlevelse (PFS). Det primære endepunktet i studien var andel pasienter med objektiv responsrate som varte i minst 4 måneder. Studien inkluderte kun to undergrupper av CTCL, pasienter med mycosis fungoides (MF) og primær kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) med CD30+ uttrykk >10 %. Studien inkluderte pasienter i ulike stadier, mens kliniske eksperter og Takeda mener at BV kun vil bli brukt til pasienter i mer avansert stadium (IIB-IVB).

Det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til ALCANZA studien:

- Relevans til norsk klinisk praksis
  - Pasienter i sykdomsstadium IA-IV er inkludert i studien, dette samsvarer ikke helt med norsk pasientpopulasjon.
  - Komparator i studien i forhold til klinisk praksis. Behandling vil variere mellom de to undergruppene av CTCL og med stadium av sykdommen. For avanserte stadier (III og IV) benyttes CHOP kjemoterapi ved pcALCL og kjemoterapi med gemcitabin, metotreksat eller klorambucil ved MF/Sezary syndrom.
- Studien er ikke designet og styrkeberegnet for endepunktet OS
- Det er høy grad av behandlingsbytte i behandlingsarmene som ikke var definert i studiedesignet
- Svært umodne OS-data
- PFS kan være biased ved at tilleggsmedisin var tillatt før progresjon på BV

*Legemiddelverket mener at den relative effekten av BV ikke er godt nok dokumentert og Legemiddelverket kan derfor ikke benytte studien som input i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor*

*ikke beregnet kostnad/effekt-brøk. Nytt, ressursbruk og alvorlighet er beskrevet deskriptivt og vurdert kvalitativt.*

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener studien ikke er egnet til å vise effekt av BV på overlevelse sammenlignet med komparator i norsk klinisk praksis. Likevel er antakelser om økt overlevelse den viktigste driveren i modellen som er sendt inn av Takeda.

Selv om data for PFS også er konfundert av tilleggsbehandlinger før pasientene progredierte, mener Legemiddelverket at ALCANZA-studien predikerer økt nytte for pasientene grunnet lenger tid til progresjon enn ved de valgte sammenligningsalternativene i studien. Den totale nytte knyttet til PFS-gevinsten målt ved kvalitetsjusterte leveår utgjør om lag 0,1 QALY.

### **Budsjettkonsekvenser**

De totale legemiddelkostnadene per pasient per år utgjør om lag 850 000 kroner inkl. mva. Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk brentuksimabvedotin ved behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	9
1.2 LYMFOM .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	9
1.4 BEHANDLING AV KUTANT T-CELLE LYMFOM (CTCL) HOS PASIENTER SOM TIDLIGERE HAR MOTTATT MINST ÉN SYSTEMISK BEHANDLING .....	11
1.4.1 <i>Behandling med brentuksimabvedotin (BV)</i> .....	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....	16
<b>3 PICO.....</b>	<b>18</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	18
3.2 INTERVENSJON .....	19
3.3 KOMPARATOR .....	20
3.4 UTFALLSMÅL .....	20
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	20
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	28
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	28
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>30</b>
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	30
4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	30
4.3 BUDSJETTVIRKNING .....	31

4.4	KONKLUSJON BUDSJETTKONSEKVENSER: .....	31
5	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	32
	REFERANSER.....	34
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	35
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	39

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2017_075: Brentuximab vedotin (Adcetris) til behandling av pasienter med CD30+ kutan T-celle lymfom</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Takeda AS
<b>Preparat:</b>	Adcetris
<b>Virkestoff:</b>	Brentuksimabvedotin
<b>Indikasjon:</b>	Adcetris er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling
<b>ATC-nr:</b>	L01XC12

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-06-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	16-08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-09-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	02-07-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	10-08-2018
Rapport ferdigstilt:	05-10-2018
Saksbehandlingstid:	196 dager hvorav 39 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Randi Krontveit Einar Andreassen Helle Endresen
Kliniske eksperter:	Harald Holte Unn Merete Fagerli

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike Informasjonskriterium
Allo-SCT	Allogen stamcelletransplantasjon
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BV	Brentuksimabvedotin
CHOP	Syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon
CTCL	Cutaneous T-cell Lymphoma, kutan T-celle lymfom
CUA	Cost-Utility Analyse
IRF	Uavhengig kontrollkomite
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LP	Lymfomatoid papulose
MF	Mycosis fungoides
ORR4	Objektiv responsrate i minimum 4 måneder
OS	Total overlevelse
pcALCL	Anaplastisk storcellet lymfom
PFS	Progresjonsfri sykdom
SS	Serzay syndrom



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Brentuksimabvedotin (BV) har godkjent indikasjon blant annet til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst én tidligere systemisk behandling. I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Takeda har sendt inn en kost-nytte analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av BV mot metotreksat eller beksaroten.

## 1.2 LYMFOM

Lymfomer er en stor og heterogen gruppe av svulster, felles for de er ukontrollert deling av lymfatiske celler. Lymfom utgjør i dag ca 4 % av alle nye krefttilfeller, og insidensen er økende. Lymfomer kan i hovedsak deles inn i Hodgkin (HL) og non-Hodgkin (NHL). NHL deles videre inn i 25 undergrupper. NHL kan enten være en T-celle/ naturlig drepeceller (NK) lymfom eller en B-celle lymfom.

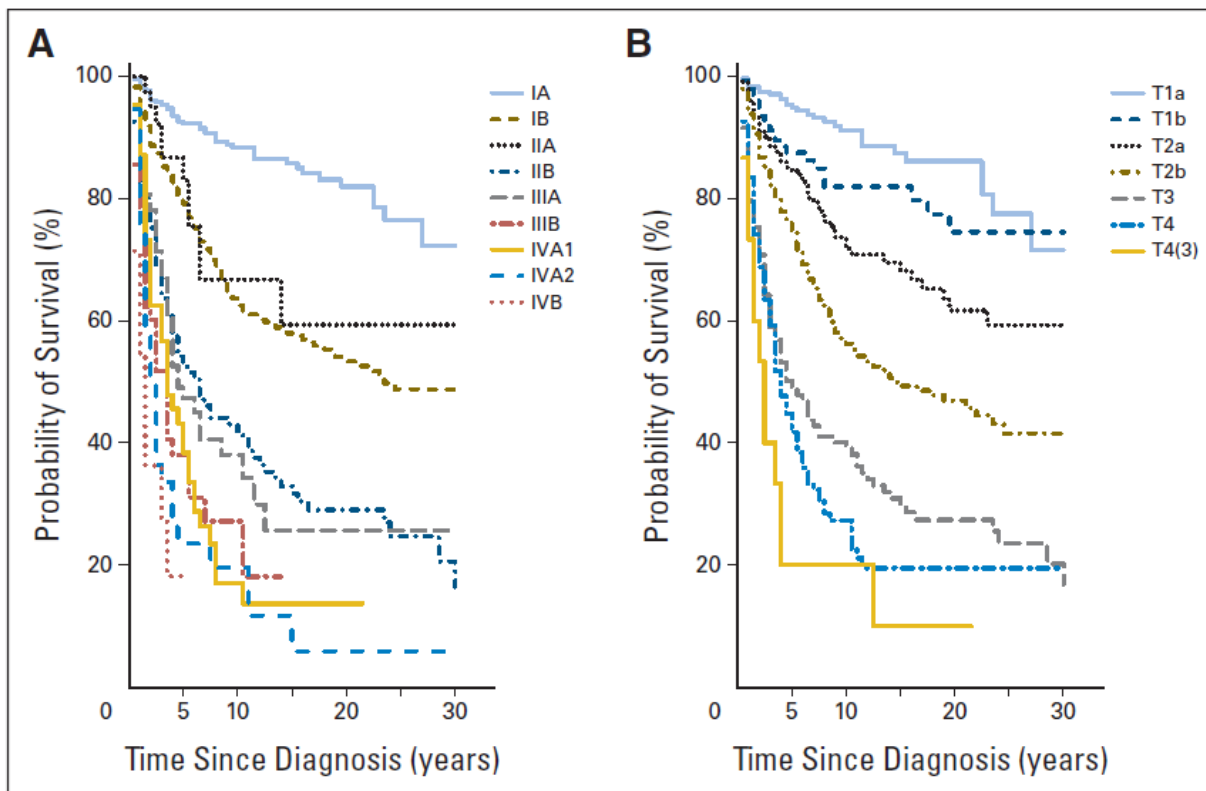
Det er mange former for T-celle lymfomer, og kutant T-celle lymfom (CTCL) er en sjelden type kreft som oppstår primært i huden og har ulike symptomer, utseende og behandlingsforløp. CTCL er en heterogen gruppe hvor den vanligste (50-60 %) er mycosis fungoides (MF) og histologiske varianter av den. I litteraturen varierer andelen av CD30+ celler en del ved MF (0-80%), men vanligvis er den lav (1, 2).

Den vanligste gruppen etter MF er primær kutan CD30+ lymfoproliferative tilstander. Denne gruppen består i hovedsak av primært kutan anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) og lymfomatoid papulose (LP) og representerer omkring 25-30 % av alle CTCL. I tillegg finnes det flere andre undergrupper innenfor CTCL som uttrykker CD30+, men generelt er det få tilfeller. I denne metodevurderingen fokuseres det på to undergrupper av CTCL som er inkludert i den pivotale fase III studien.

Takeda har estimert at CTCL hadde en insidens og prevalens på hhv. 24 (16 menn og 8 kvinner) og 273 pasienter i 2016. I følge Kreftregisterets årsrapport fra 2016 var det 160 pasienter i perioden 2011-2016 (3). Denne metodevurderingen omfatter pasienter med CD30+ CTCL som har tidligere fått en systemisk behandling. De fleste pasienter med CTCL vil ikke trenge systemisk behandling og Takeda har estimert at mellom fire og åtte pasienter hvert år vil kunne få BV.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

CTCL er en svært plagsom sykdom bestående blant annet av makuløse flask som kan klø, infiltrerte lesjoner og svulster. Prognosen til pasienter med CTCL er varierende. Sykdommen MF i stadium IA har blant annet normale leveutsikter. Forventet levealder reduseres for mer avanserte stadier, se Figur 1 under.



Figur 1: Sykdomsspesifikk overlevelse av 1 502 pasienter med MF ved klinisk stadium (A) og T klassifikasjon av huden (B) (4)

Legemiddelverket har ikke beregnet prognosetap for pasienter med CTCL grunnet det ikke er egnede overlevelsesdata, se kapittel 2 og 3.

## **1.4 BEHANDLING AV KUTANT T-CELLE LYMFOM (CTCL) HOS PASIENTER SOM TIDLIGERE HAR MOTTATT MINST ÉN SYSTEMISK BEHANDLING**

### **1.4.1 Behandling med brentuksimabvedotin (BV)**

- Indikasjon

BV er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) eller
2. etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ.

BV er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ HL med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT

BV er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

BV er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst én tidligere systemisk behandling. Det er denne sistnevnte indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

BV er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) bestående av et monoklonalt antistoff bundet til et virkestoffet kalt MMAE. Antistoffdelen av konjugatet identifiserer CD30 uttrykt på overflaten av flere celler, bla undertyper av CTCL (inkludert MF og pcALCL), og konjugatet binder deretter til CD30 på cellenes overflate. Konjugatet fraktes så inn i cellene hvor virkestoffet MMAE frigjøres. MMAE forstyrrer her celledelingen ved å binde til tubulin, noe som fører til apoptose (celledød). Ekspresjonen av CD30 er uavhengig av sykdommens stadium, behandlings- eller transplantasjonsstatus.

- Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg (maks dose 180 mg) administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke i maksimalt 16 sykluser.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er blant annet nøytropeni, infeksjon, vekttap, fatigue, infusjonsrelaterte bivirkninger og gastrointestinale bivirkninger som diare, kvalme, brekninger, forstoppelse, magesmerter.

Det henvises til preparatomtalen for Adcetris (5) for ytterligere beskrivelse.

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

Det finnes nasjonale behandlingsretningslinjer for CTCL utgitt av Helsedirektoratet (2) og en veileder for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med CTCL utgitt av Legeforeningen (6). Behandling av CTCL avhenger av stadium og undergruppe. Pasienter med CTCL bør vurderes av tverrfaglig team bestående av hudlege, onkolog og patolog fra og med stadium 2B (avansert stadium). Behandlingen består i hovedsak å utsette sykdomsprogresjon og forlenge tiden til neste antineoplastisk behandling samt symptomlindring. Kurering av sykdom er sjelden, men mulig med alloge stamcelletransplantasjon dersom pasienten er yngre.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer anbefaler at tidlig MF sykdom behandles med steroidsalver, PUVA (peroralt inntak av psoralener og UV lys), stråleterapi eller annen lokal behandling. Ved utbredt sykdom kan man benytte helkropps elektronstråling. Ved mer alvorlige tilfeller anbefales systemisk behandling, som interferon  $\alpha 2a$ , klorambucil, metotreksat, gemcitabin, kombinasjonskemoterapi, vorinostat, beksaroten, alemtuzumab. Systemisk behandling velges for pasienter med refraktær sykdom og pasienter som debuterer med ekstrakutan sykdom.

Under vises behandlingsretningslinjene utgitt av legeforeningen, denne er i tråd med norsk klinisk praksis, men klinikere gir innspill på at denne bør oppdateres.

CTCL- terapianbefalinger
<p><b>Stadium 1A- begrenset plaque</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PUVA /TL01/Re-PUVA</li> <li>2. Lokale kortikosteroider/ mechlorethamine</li> </ol> <p>Lokal stråling om refraktær eller progresjon, elektroner eller røntgen</p>
<p><b>Stadium 1B- generalisert plaque &amp; Stadium 2A- plaque og forstørrede glandler, histologisk ikke lymfom</b></p> <p><i>Kronisk:</i> Som 1A, dog helhuds stråling</p> <p><i>Progressiv:</i></p> <p>Interferon, interferon/ PUVA</p>
<p><b>Stadium 2B- tumores</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PUVA og interferon</li> <li>2. Helhuds elektronbestråling med røntgen på tumores</li> <li>3. Re-PUVA/Retinoider og interferon</li> </ol> <p><i>Progressiv:</i></p> <p>Kjemoterapeutikum (Metotreksat/Klorambucil)</p> <p>Beksaroten</p>
<p><b>Stadium 3 A/B- erythrodermi, lymfeknuter histologisk ikke lymfom.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Sezary syndrom</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PUVA og interferon</li> <li>2. Interferon</li> <li>3. Metotrexat</li> <li>4. Helhuds elektronbestråling</li> <li>5. Fotoferease/Fotoferease med interferon</li> <li>6. Eventuell eksperimentell behandling</li> </ol> <p>(Sezary responderer bra på prednisolon 20 mg og 4 mg klorambucil)</p>
<p><b>Stadium 4A- histologisk lymfeknute affeksjon &amp; Stadium 4B- Visceral affeksjon</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kjemoterapi</li> <li>2. Antistoffbehandling med MabCampath (anti CD52 ab) kan forsøkes ved symptomgivende residiv etter kjemoterapi, fortrinnsvis ved erythrodermi</li> <li>3. Helhuds elektronbestråling ved 4A</li> <li>4. Lokal strålebehandling mot symptomgivende lesjoner</li> <li>5. Eventuell eksperimentell behandling</li> </ol>

Generelt sett er det lavt evidensnivå på disse anbefalingene fordi sykdommen er relativt sjelden og dermed er det et lavt antall studier som ligger til grunn for anbefalingene.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer anbefaler kirurgi eventuelt og/eller lokal strålebehandling uten noen form for systemisk behandling ved pcALCL lokalisert sykdom. Det finnes ingen klare retningslinjer for hva slags systemisk

behandling som skal gis ved tilbakefall. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at CHOP kjemoterapi (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon) benyttes ved utbredt sykdom.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at det er flere komparatorer som er relevante for denne metodevurderingen. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at behandling med BV trolig vil være aktuell for pasienter med MF i stadium IIB-IV. Aktuelle komparatorer for denne gruppen vil være kjemoterapi med gemcitabin monoterapi, metotreksat eller klorambucil.

Ettersom det ikke finnes klare retningslinjer for behandling av pcALCL sier kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med at ved utbredt sykdom er CHOP kjemoterapi det som benyttes og som BV vil erstatte.

Ingen av de aktuelle komparatorene har tidligere blitt metodevurdert og kostnadseffektiviteten av de er derfor ikke fastslått.

Det henvises til kap 3.3 for ytterligere diskusjon av komparator.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Takeda gjennomførte i 2017 et systematisk litteratursøk som de senere har oppdatert. Søket er gjort i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Resultater fra oppdatert litteratursøk avviker fra opprinnelig litteratursøk, firmaet har ikke kommentert grunnen til forskjellene. Legemiddelverket har valgt å ikke gå nærmere inn på hvorfor resultatene ikke stemmer overens med hverandre ettersom det høyst sannsynlig bare finnes én relevant studie som kan belyse relativ effekt.

Seks publikasjoner ble identifisert i søket, disse referer til en case study og to fase II studier i tillegg til fase III studien (ALCANZA), som inngår i den helseøkonomiske modellen. Det var ALCANZA studien som ble vurdert av EMA ved innvilgelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonen. Tabell 1 viser de andre relevante studiene som ble identifisert i søket, mens ALCANZA studien omtales grundigere videre, jfr kapittel 2.1.

Tabell 1: Oversikt over innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning	Primært utfallsmål
Fase II (7)	CD30+ pasienter med MF eller SS stadium IB-IVB og minst en systemisk behandling	BV 1,8 mg/kg hver 3 uke for maksimum 16 doser	Ingen	ORR
Fase II (8, 9)	CD30+ LyP pasienter med behov for systemisk behandling eller tidligere behandlet MF eller pcALCL	BV 1,8 mg/kg hver 3 uke	Ingen	ORR
Case report (10)	Pasienter med MF og SS behandlet med BV			Effekt og sikkerhet

## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

ALCANZA studien ble identifisert som relevant for denne metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over ALCANZA studien

Design	Åpen, randomisert, multisenter, fase III studie. Pasienter ble randomisert 1:1 til å motta intravenøs BV eller legens valg av kontroll-legemiddel (oral metotreksat eller oral beksaroten)
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter med CD30+ ( $\geq 10\%$ ) MF med minst en tidligere systemisk behandling eller voksne pasienter med CD30+ ( $\geq 10\%$ ) pcALCL med minst en tidligere systemisk behandling eller strålebehandling og ECOG status 0-2 ble inkludert
Intervensjon	N=66 Intravenøs BV 1,8 mg/kg (maks 180 mg) hver 3 uke for opptil 16 sykluser (ca 48 uker)
Komparator	N=64 Behandlende lege kunne velge mellom oral metotreksat 5-50 mg en gang per uke for opptil 48 uker eller oral beksaroten 300 mg/m <sup>2</sup> en gang per uke i inntil 48 uker.
Primære utfallsmål	Andel av pasienter som hadde objektiv responsrate (CR eller PR) som varte i minst 4 måneder (ORR4), bestemt ved en uavhengig gjennomgang av Global Response Score (GRS), som består av hudevalueringer (mSWAT [modified severity weighted assessment tool] vurdert av utprøveren), nodal og visceral røntgenundersøkelse samt påvisning av sirkulerende Sézary-celler (kun hos MF).
Enkelte viktige sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"><li>• Andel av pasienter med komplett respons (CR)</li><li>• Progresjonsfri overlevelse (PFS), uavhengig komitévurdert</li><li>• Endringer av symptomer i BV armen vs komparator målt ved Skindex-29</li></ul>
Exploratory utfall	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pasient rapportert quality of life ved EQ-5D-3L</li></ul>

### Pågående studier

Takeda skriver i innsendt dokumentasjon at det ikke er flere planlagte studier hos pasienter med CD30+ CTCL.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ALCANZA var en åpen, multisenter, fase III studie. Primært endepunkt ORR4 som benyttes i studien er et begrensende endepunkt ettersom man ikke får informasjon om pasienten har videre fordel av legemidlene etter 4 måneder. Det primære endepunktet ORR4 er ikke relevant for den helseøkonomiske modellen, og det er kun PFS og OS som inngår i modellen ettersom sistnevnte endepunkter er egnet å modellere som helsetilstander, og fordi modellering av dem ofte/vanligvis kan si noe om forventet effekt av behandling over tid også etter studieperioden. Studien hadde imidlertid ikke OS som et predefinert endepunkt og studien hadde ikke styrke til å evaluere effekten av BV på OS. Pasienter med CTCL har varierende overlevelse avhengig av stadium. Pasienter i stadium IA-IIA har relativt sett lang forventet levetid, mens pasienter i stadium IV har en prognose på under median 4 år. Oppfølgingstiden i ALCANZA var hver 12 uke i minimum 2 år og deretter hver 6 måned frem til progresjon, død eller studieslutt. I den helseøkonomiske modellen inngår OS som en avgjørende parameter for resultatet. Dette er derfor en betydelig kilde til usikkerhet, se forøvrig kap. 3.4.1.

Populasjonen i ALCANZA-studien mottok en rekke påfølgende behandlinger. En stor andel av pasientene i komparatorarmen mottok BV ved progresjon. Dette var ikke predefinert i studien, og dermed ikke



kontrollert. I tillegg angis det at tolkningen av PFS-resultatene er konfundert av at pasienter med symptomer mottar annen behandling før de oppfyller studieprotokollens kriterier for progresjon (11). Det er derfor også usikkerhet rundt PFS-dataene fra studien som videre inngår i den helseøkonomiske modellen.

Studien begrenser seg kun til å inkludere pasienter med CTCL av undergruppen MF eller pcALCL. Ettersom CTCL er en heterogen gruppe, burde studien ha inkludert flere undergrupper av sykdommen som også uttrykker CD30. Legemiddelverket kan derfor ikke si noe om effektstørrelsen hos andre undergrupper av CTCL, særlig for mer aggressive subgrupper innenfor CTCL vil det være vanskelig å konkludere om effektstørrelsen av BV. Se kap 3.1 for utfyllende informasjon.

ALCANZA-studien er begrenset til pasienter med CD30+ nivå  $> 10\%$ . Det vil derfor være uvisst hva effekten er på pasienter med CD30+ nivå mindre enn  $10\%$ , jf indikasjon. Ellers hadde studien velbalansert pasientpopulasjoner som viser god randomiseringsprosedyre.

Inkluderte pasienter måtte tidligere ha gjennomgått minst en systemisk behandling ved MF, mens ved pcALCL var det kun et krav om enten tidligere systemisk behandling eller strålebehandling, imidlertid fikk alle utenom én pasient systemisk behandling før de ble inkludert i studien. For komparatorarmen var det  $34\%$  som hadde mottatt beksaroten og/eller  $39\%$  hadde tidligere fått metotreksat. Legemiddelverket vet ikke hvor stor andel av pasientene i komparatorarmen som hadde progrediert på tidligere behandling. Dersom en større andel av pasientene har progrediert på tidligere behandling med metotreksat/beksaroten vil det påvirke effekten i komparatorarmen negativt.

*Legemiddelverket mener studiedesignet i ALCANZA har vesentlige svakheter som gjør den lite egnet for metodevurdering. Se kap 3 for utfyllende beskrivelse.*

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen omfatter andrelinjebehandling av pasienter med CTCL, men i den innsendte studien er det kun undersøkt effekt ved MF eller pcALCL. Takeda antar at kun pasienter i stadium IIIB-IV vil kunne få behandling med BV. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pasienter i stadium IIB og III også er aktuelle. Videre mener klinikerne at hos yngre pasienter vil BV kunne bli brukt som bro til alloge stamcelletransplantasjon (allo-SCT) ettersom det er mangel på effektiv og tolererbar behandling som da gjør at man ikke får pasientene i god nok remisjon.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen for BV er hentet fra ALCANZA studien, Tabell 3 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for hele «intention to treat» populasjonen.

Tabell 3: Pasientkarakteristika (ITT) fra ALCANZA

	ALCANZA (N=128)
Alder, median	60 (48-69)
Kjønn (andel menn)	55 %
ECOG funksjonsstatus	
0	70 %
1	27 %
2	4 %
Median CD30 uttrykk	31,3 %
Antall tidligere behandlinger per pasient	
Total	4
Topikal behandling	1
Systemisk	2
MF	76 %
Sykdomsstadium	
IA-IIA	34 %
IIB	39 %
IIIA-IIIB	6 %
IVA1	1 %
IVA2	10 %
IVB	7 %

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

Modellen inkluderer pasienter med CD30+ CTCL, effektdata hentes fra ALCANZA studien.

---

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

### **Legemiddelverkets vurdering**

Studien inkluderte pasienter av undergruppen MF eller pcALCL, men det er forventet at BV vil kunne bli brukt for andre relevante undergrupper av CTCL. Under vitenskapelig rådgivning fra EMA ble firmaet rådet til å inkludere flere undergrupper for å vise effektforskjeller i disse, dette ble ikke gjort.

I studien var 34 % av pasientene i stadium IA-IIA, mens klinikere sier at denne andelen er relativt høy sammenlignet med hvor mange som ville ha blitt behandlet med legemiddelet i norsk praksis. Noen pasienter i stadium IA-IIA vil være aktuelle for behandling grunnet at de er refraktære for lokalbehandling, men den høye andelen reflekterer likevel ikke norsk praksis. Dette igjen gjør at input i den helseøkonomiske modellen blir usikkert siden overlevelsen er svært forskjellig i de ulike sykdomsstadiene.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med nevner at det er mulig at en yngre pasientgruppe kan ha særlig nytte av BV som bro til allogen stamcelletransplantasjon, ettersom stamcellebehandling er eneste behandling med mulighet for kurasjon. Denne pasientpopulasjonen er ikke inkludert i studien og heller ikke videre undersøkt i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen inkludert i ALCANZA ikke reflekterer norsk pasientpopulasjon.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

BV forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale, dvs. etter minst en tidligere systemisk behandling med dosering 1,8 mg/kg (maks 180 mg) hver 3. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. Pasienter bør gjennomgå opptil 16 sykluser.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pasientene fikk administrert BV i median 12 BV-sykluser i ALCANZA. Dette tilsvarer 8 mnd behandlingstid. Blant pasientene i studien var det 35 % som ble behandlet i maksimal behandlingstid på 16 sykluser. Doseintensiteten var på 99,6 %.

### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

BV blir administrert med en dose på 1,8 mg/kg hver 3. uke. Vekten på pasienter som er brukt i modellen er hentet fra ALCANZA-studien. Det er lagt inn en doseintensitet på 95%. En lavere doseintensitet er forklart ved at pasienter over 100 kg ikke skal ha større dose enn 180 mg (100 kg \* 1,8mg/kg). Ingen pasienter i modellen får behandling lenger enn 48 uker, dvs 16 pasientsykluser.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det er forventet at BV vil bli brukt iht. godkjent preparatomtale, dvs at også pasienter med andre undergrupper av CTCL enn MF og pcALCL kan være aktuelle.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at der det er behov for systemisk behandling starter man gjerne med interferon og/eller beksaroten (ved undergruppen MF), men det avhenger av stadium. Videre behandling inkluderer kjemoterapi med gemcitabin monoterapi, metotreksat eller klorambucil. For pcALCL med behov for systemisk behandling vil CHOP kjemoterapi være et alternativ.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Komparator i ALCANZA studien er legens valg av metotreksat eller beksaroten.

#### **Innsendt modell**

Komparator i modellen er tilsvarende kontrollarmen i ALCANZA studien; legens valg av metotreksat eller beksaroten. I modellen kan sammenlikningen med BV gjøres mot enten metotreksat eller beksaroten alene eller en blanding av de to i forholdet 20/80%.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemidlet metotreksat blir benyttet i noen grad til behandling av CTCL, imidlertid angir Takeda at fordelingen vil være 20/80 mellom metotreksat/beksaroten basert på ALCANZA studien. Komparator i studien samsvarer ikke helt med hva BV vil erstatte i norsk klinisk praksis, dette kommer av at studien inkluderte pasienter med ulik sykdomsstadium og behandlingen varierer deretter. Studien har relativt få inkluderte pasienter og estimerer basert på pasienter som benyttet metotreksat ville blitt svært usikre. For pasienter med pcALCL vil beksaroten/metotreksat ikke være relevant komparator.

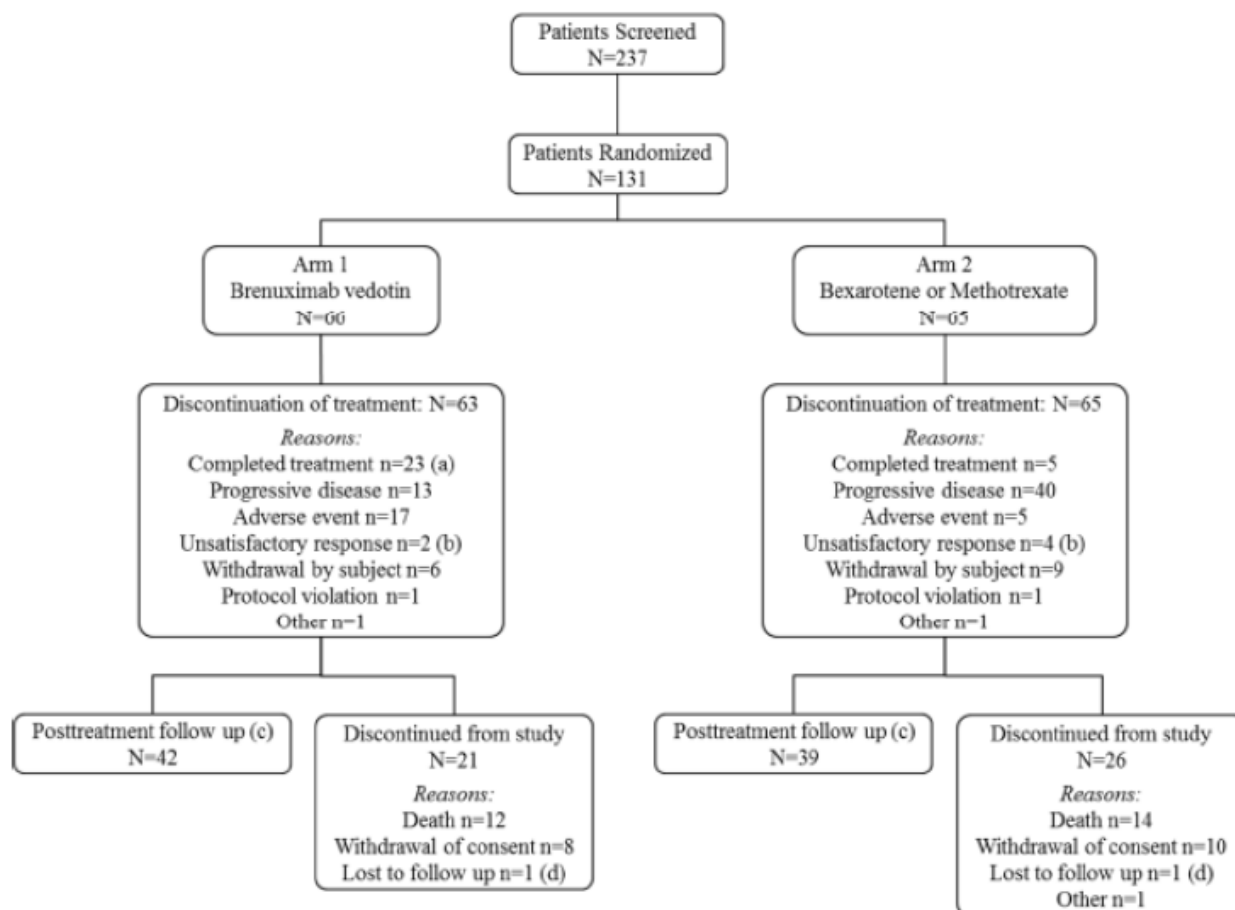
Basert på avsnittene over og kliniske behandlingsretningslinjer (avsnitt 1.4.3) kan Legemiddelverket ikke godta firmaets valg av komparator ettersom det ikke er samsvar med hva BV vil erstatte i klinisk praksis, komparator i den pivotale studien og hva som inngår i den helseøkonomiske modellen.

### **3.4 UTFALLSMÅL**

#### **3.4.1 Effekt**

##### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Figur 2 under viser pasientflyten i ALCANZA. Median oppfølgingstid ved analysetidspunktet for ORR4 var 22,9 måneder (95 % konfidensintervall (KI) 18,4-26,1) som vises i tabell 5 under.



Figur 2: Pasientflyt i ALCANZA studien (1)

Tabell 4: Resultat primært endepunkt ORR4

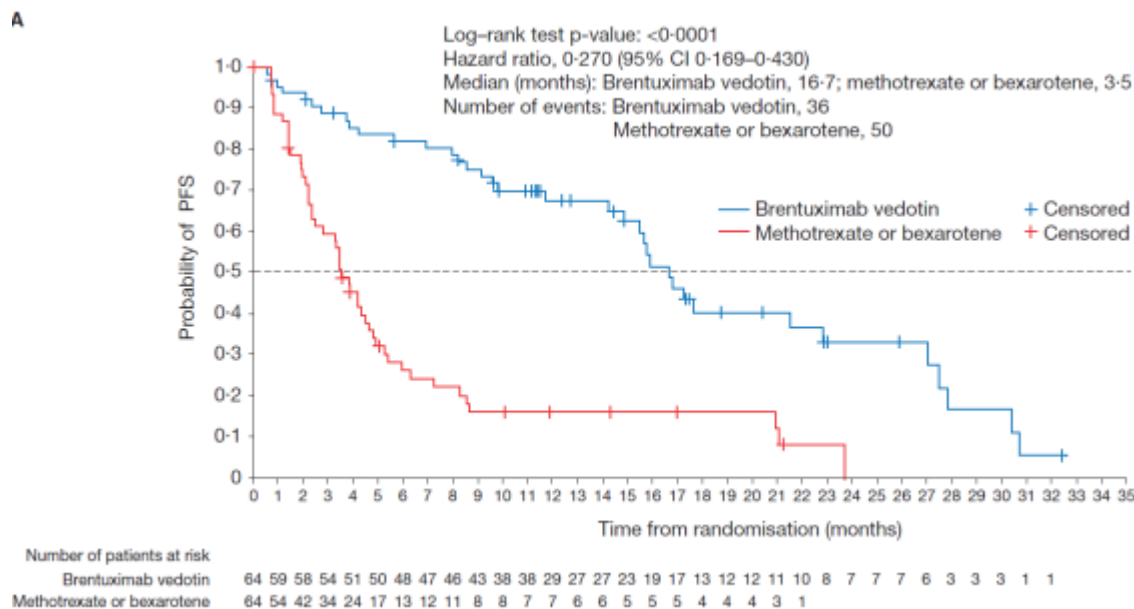
	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	P-value (a)
Number (%) achieving ORR4 per IRF	36 (56.3)	8 (12.5)	<0.001
95% CI	(44.1, 68.4)	(4.4, 20.6)	
Difference (%) from physician's choice arm (b)	43.8		
95% CI for the difference from physician's choice arm	(29.1, 58.4)		

Ved data cut-off hadde 86 (67 %) av pasientene i ITT populasjonen progrediert. 30 (47 %) i BV armen og 44 (69 %) i komparatorarm hadde progrediert, mens 6 (9 %) i BV armen og 6 (9 %) i komparatorarm hadde dødd.

Tabell 5 PFS resultater fra ITT populasjonen i ALCANZA, vurdert av IRF

	Brentuximab Vedotin N=64	Methotrexate or Bexarotene N=64	Total N=128	Hazard Ratio (a) (95% CI)	P-value (b) (Adjusted P-value) (c)
<b>PFS (months)</b>					
Number with events (%)	36 (56)	50 (78)	86 (67)	0.270 (0.169, 0.430)	<0.001 (<0.001)
Number censored (%)	28 (44)	14 (22)	42(33)		
25th percentile (95% CI)	9.1 (3.8, 14.9)	2.0 (1.4, 2.4)	2.8 (2.1, 3.8)		
Median (95% CI)	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)	8.3 (4.9, 14.9)		
75th percentile (95% CI)	27.5 (21.6, 30.7)	6.3 (4.6, 21.0)	21.1 (16.7, 27.5)		
Min, max	0.0*, 32.6*	0.0*, 23.7	0.0*, 32.6*		
<b>Kaplan-Meier estimates (d) (95% CI)</b>					
6 months	82.0 (69.8, 89.6) [n=48]	26.1 (15.3, 38.2) [n=13]	55.2 (45.8, 63.7) [n=61]		
1 year	67.5 (53.7, 78.0) [n=29]	16.0 (7.6, 27.2) [n=7]	43.0 (33.8, 52.0) [n=36]		
1.5 years	40.3 (25.5, 54.7) [n=13]	16.0 (7.6, 27.2) [n=4]	28.5 (19.4, 38.3) [n=17]		
2 years	33.0 (18.5, 48.2) [n=7]	NE [n=0]	18.0 (9.6, 28.5) [n=7]		
Median PFS follow-up (e) (months) (95% CI)	19.0 (12.6, 26.1)	14.5 (10.3, NE)	17.5 (12.6, 22.9)		
<b>Reason leading to PFS event</b>					
Progressive disease	30 (47)	44 (69)	74 (58)		
Death	6 (9)	6 (9)	12 (9)		
<b>Reason for censoring</b>					
Lost to follow-up	0	1 (2)	1 (1)		
No baseline or postbaseline assessment	1 (2)	3 (5)	4 (3)		
Withdrawal by subject	3 (5)	2 (3)	5 (4)		
No death or progression	24 (38)	8 (13)	32 (25)		

Median IRF-vurdert PFS i BV armen var 16,7 måneder sammenliknet med 3,5 måneder i komparatorarmen (Hasard ratio (HR) 0,270; 95 % KI 0,169-0,430, p<0,0001). Figuren under viser Kaplan-Meier (KM) kurvene for PFS.



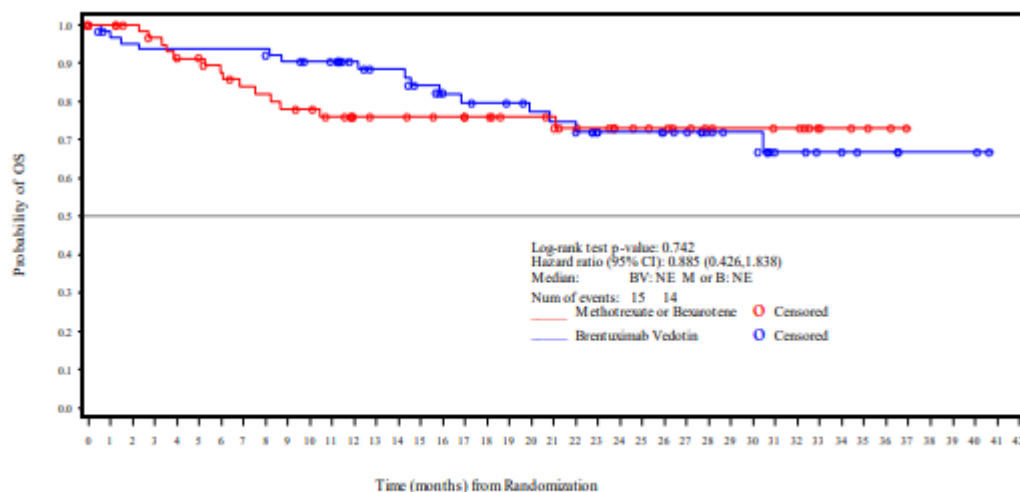
Figur 3 Kaplan-Meier kurver for PFS fra ALCANZA studien, ITT populasjonen, vurdert av IRF.

Tabellen under viser resultater for totaloverlevelse (OS) hentet fra utredningsrapporten til EMA (1).

Tabell 6: OS resultater fra ITT populasjonen i ALCANZA (1)

	<b>Brentuximab Vedotin N=64</b>	<b>Methotrexate or Bexarotene N=64</b>	<b>Total N=128</b>	<b>Hazard Ratio (a) (95% CI)</b>	<b>P-value (b)</b>
OS (months)					
Number with events (%)	15 (23)	14 (22)	29 (23)	0.885 (0.426-1.838)	0.742
Number censored (%)	49 (77)	50 (78)	99 (77)		
Median (95% CI)	NE (30.4-NE)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)		
Min, max	0.6, 40.8*	0.1*, 37.1*	0.1*, 40.8*		
KM estimates (c) (95% CI)					
6 months	93.6 (83.8-97.5) [n=58]	87.6 (75.7-93.9) [n=47]	90.8 (84.0-94.8) [n=105]		
1 year	90.3 (76.1-95.5) [n=46]	76.1 (62.4-85.4) [n=36]	83.8 (75.7-89.3) [n=82]		
1.5 years	79.8 (66.1-88.4) [n=33]	76.1 (62.4-85.4) [n=28]	78.1 (69.0-84.8) [n=61]		
2 years	72.0 (56.8-82.7) [n=23]	72.9 (58.1-83.2) [n=17]	72.4 (62.2-80.3) [n=40]		
Median OS follow-up (d) (months) (95% CI)	23.2 (19.1-28.1)	20.8 (14.6-23.9)	22.9 (18.4-26.1)		
Reason for censoring					
End of study, due to	9 (14)	12 (19)	21 (16)		
Withdrawal by subject	8 (13)	10 (16)	18 (14)		
Lost to follow-up	1 (2)	1 (2)	2 (2)		
Other	0	1 (2)	1 (1)		
Alive at last contact	40 (63)	38 (59)	78 (61)		

Figuren under viser KM kurver for OS fra ALCANZA. Dataene var umodne. HR ble estimert til 0,885 (95 % KI 0,426-1,838, p=0,742).



Number of patients at risk	
Brentuximab Vedotin	64 60 59 58 58 58 58 58 55 53 53 46 43 43 39 37 34 33 33 30 29 28 25 23 23 23 20 17 14 14 9 8 7 6 4 4 2 2 2 2
Methotrexate or Bezarotene	64 61 58 55 52 51 47 44 43 41 40 37 36 32 32 31 30 30 28 25 25 24 21 20 17 16 15 13 11 10 10 10 9 6 4 3 2 1

B=bexarotene, BV=brentuximab vedotin, M=metotrexate, Num=number.

Figur 4 Kaplan-Meier kurver for OS fra ALCANZA studien, ITT populasjonen (blå kurve = brentuksimabvedotin, rød kurve = metotreksat/beksaroten)

59 % (n = 38) av pasientene i BV-armen og 73 % (n = 47) av pasientene i komparatorarmen fikk minst én påfølgende behandling etter seponering. Av de 47 pasientene i komparatorarmen, mottok 29 pasienter BV som påfølgende behandling, dvs. behandlingsbytte forekom hos totalt 45 % av pasientene i komparatorarmen (29/64). Pasientene kunne imidlertid også motta flere påfølgende behandlinger.

### Innsendt modell

I den helseøkonomiske modellen anvendes IRF-vurdert (uavhengig komite) PFS og OS data fra ALCANZA studien for å modellere de tre helsestadiene progresjonsfri, progresjon og død. Overlevelseskurver for PFS og OS i modellen ble generert ved å parametrisere og framskrive KM-data for PFS og OS fra ALCANZA. De parametriske funksjonene eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk og lognormal ble testet og statistisk tilpasning til KM-dataene ble vurdert ved hjelp av AIC og BIC<sup>2</sup>. De parametriske funksjonene ble tilpasset individuelt. Klinisk plausibilitet ble også lagt til grunn for vurdering av kurvetilpasning.

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

For komparatorarmen var KM-dataene komplette, og det var derfor ikke nødvendig å parametrisere disse dataene. For BV-armen viste Gompertz funksjon best statistisk tilpasning til KM-dataene iht. AIC og BIC, og Takeda valgte denne funksjonen for parametrisering og framskrivning av IRF-vurdert PFS for BV. I modellen er imidlertid også KM data fra BV-armen anvendt med eksponentiell hale. Testing av proporsjonal hasard (PH) ble ikke vist eller beskrevet.

<sup>2</sup> Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC)



### Totaloverlevelse (OS)

En høy andel (45 %) av pasientene i komparatorarmen byttet behandling til BV, og Takeda benyttet RPSFT-metode<sup>3</sup> for å korrigere for dette. De parametriske funksjonene ble deretter individuelt tilpasset KM dataene fra BV armen og den korrigerede komparatorarmen fra ALCANZA. Testing av PH ble ikke vist eller beskrevet. Svært umodne data gav store forskjeller i langtidsoverlevelse med ulike parametriske funksjoner spesielt for komparatorarmen. Takeda hevdet at Weibull estimerte mest realistisk og klinisk plausibelt overlevelsesestimat og valgte denne for begge armene i sin hovedanalyse.

ITT analysen angis som sensitivitetsanalyse.

### Behandlingsvarighet (ToT)

KM-data fra ALCANZA var komplette og ble brukt direkte i modellen uten parametrisering og framskrivning. Behandlingsvarighet for BV ble begrenset til 16 uker i den helseøkonomiske modellen i tråd med preparatomtalen.

### Tid til påfølgende behandling (TTS)

KM-data fra ALCANZA var komplette og ble brukt direkte i modellen uten parametrisering og framskrivning. Data for hvilken type påfølgende behandling pasientene mottok i ALCANZA var begrenset, og Takeda konsulterte med kliniske eksperter som indikerte at gemcitabin, interferon samt beksaroten og metotreksat blir brukt i Norge. Fiksert varighet av disse behandlingene i like markedsandeler ble inkludert i modellens hovedanalyse.

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon og data i helseøkonomisk modell**

Legemiddelverket vurderte at opprinnelig innsendt dokumentasjon var mangelfull. På forespørsel fra Legemiddelverket leverte Takeda ytterligere dokumentasjon rundt kurvevalg, testing av PH samt korleksjon av OS estimatet.

### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

I originalartikkelen som presenterer ALCANZA-studien angis det at tolkningen av PFS-resultatene er konfundert av at pasienter med symptomer mottar annen behandling før de oppfyller studieprotokollens kriterier for progresjon (11). Dette skaper ytterligere usikkerhet rundt den reelle effekten av BV på PFS selv om det er PFS vurdert av uavhengig komité som anvendes i modellen. Denne usikkerheten bringes videre i den helseøkonomiske modellen fordi PFS anvendes for å modellere progresjonsfritt stadium.

I utfyllende dokumentasjon beskriver Takeda at det er to muligheter for bruk av PFS i modellen:

- 1) bruke KM data direkte med eksponentiell hale på de resterende 5 % pasientene i BV armen som ikke har progrediert eller dødd (angis som hovedanalyse), eller
- 2) parametriske funksjoner på begge behandlingsarmene (angis som scenarioanalyse).

---

<sup>3</sup> Rank-preserving structural failure time method (RPSFT-metode)

Videre beskrives det at hverken PH eller AFT (accelerated failure time) er oppfylt og at en stratifisert fullparameterisert analyse bør foretrekkes med Gompertz for BV-armen og lognormal for komparatorarmen. I modellen er imidlertid kun BV-armens hale (siste 5 %) parameterisert da komparatorarmens KM-data var komplette. Det er uklart om det er Gompertz eller eksponentiell funksjon som anvendes da det er to ulike kontrollknapper for dette valget og det står eksponentiell på den ene og Gompertz på den andre. Beskrivelsen i dokumentasjonen av PFS samsvarer ikke med det som ligger i modellen da det i dokumentasjonen står at KM med Gompertz-hale ble brukt.

Endring av funksjon gir svært lite utslag på resultatet.

### Totaloverlevelse (OS)

OS er et viktig endepunkt i modellen til Takeda, og en eventuell OS gevinst i favør BV er av svært stor betydning for resultatet. Det er imidlertid svakheter i studiedesignet til ALCANZA som gjør at OS dataene ikke kan brukes i en helseøkonomisk modell for framskrivning av langtidsoverlevelse ved CTCL. De største usikkerhetsmomentene ligger i følgende punkter

- Studiedesign der OS ikke er et styrkeberegnet endepunkt
- Høy grad av behandlingsbytte som ikke er definert i studiedesignet
- De svært umodne OS-dataene
- OS anses ikke som et meningsfullt eller klinisk relevant endepunkt for pasienter med CTCL særlig gjelder dette for pasienter i stadium før avansert sykdom pga lang forventet levetid
- Stor andel av pasienter i stadium IA-IIA, som antas å ha lang overlevelse

Takeda hevder at for CTCL er ikke OS et klinisk relevant eller meningsfullt endepunkt fordi pasientene har lang overlevelsesprognose. Følgelig er ikke ALCANZA studien designet for å teste effekten av BV på OS og OS var ikke et definert endepunkt i studien. I dokumentasjonen til EMA ble OS kurver inkludert for å utelukke en skadelig effekt av BV (1). I ITT-populasjonen er det en trend mot bedre OS i BV-armen, men kurvene krysser hverandre rundt 21 måneder. I gruppen med pcALCL synes det å være en trend mot en bedre overlevelse for BV sammenlignet med komparatorarmen. CTCL er en heterogen sykdom og siden flere undergrupper av sykdommen ikke er inkludert er det ikke mulig å si noe om effekten av BV på disse. Legemiddelverket mener videre at studien er for kort til å kunne si noe om BV har effekt på OS i denne pasientgruppen som antas å ha god overlevelse i utgangspunktet. Dette støttes også av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Behandlingsbytte ved progresjon fra komparatorarm til intervensjonsarm er av etiske grunner av og til definert i studieprotokollen til kreftstudier. Det kan være rimelig å korrigere OS-analysen for behandlingsbytte. Høy grad av behandlingsbytte (45 %) og annen påfølgende behandling (totalt 73 %) forekom i ALCANZA. Det framgikk ikke av innlevert dokumentasjon eller primærstudiet om behandlingsbytte var predefinert i protokollen og om en korreksjonsmetoder var inkludert i statistikkplanen (SAP). Det var uklart om byttet skjedde ved progresjon. Legemiddelverket ba om studierapport og SAP for å kunne evaluere dette, men Takeda hevder det ikke ble planlagt analyse med korreksjon for bytte og leverte derfor ikke dette. Legemiddelverket fikk imidlertid tilsendt utdrag av utredningsdokument sendt til EMA under sentral prosedyre hvor en korreksjonsmetode (RPSFTM) er

beskrevet. Slike analyser er alltid beheftet med usikkerhet, og denne er enda større i et tilfelle som dette hvor hverken endepunktet (OS), behandlingsbytte eller korreksjonsmetode for dette er predefinert.

I godkjeningsprosessen i EMA ble det etterspurt om det var mulig å se klinisk respons hos pasienter som byttet behandling (begge veier) og en korreksjonsmetode for behandlingsbytte. Imidlertid ble det ikke samlet inn responsdata fra pasienter som byttet behandling da dette ikke var predefinert i studieprotokollen. Dermed kan ikke antagelse om tilvarende effekt hos de pasienter som bytter behandling testes/vurderes basert på studiedata. Dette er en vesentlig svakhet da denne antagelsen må være oppfylt for at en RPSFT-metode skal kunne ansees valid.

Legemiddelverket etterspurte utfyllende opplysninger om antagelsene for RPSFT-metoden, vurdering av PH og mulighet for å velge egendefinert HR for OS i modellen. Takeda hevder PH ble vurdert som ikke oppfylt hverken i ITT eller den korrigerede analysen, men dokumentasjon for dette i form av eksempelvis log-kumulativ hasardsplott eller Schoenfeld-residualer ble ikke levert. Takeda hevder at endring av HR estimatet for OS ikke var en plausibel metode for å belyse usikkerheten i langtidsoverlevelse gitt at PH ikke var oppfylt. Legemiddelverket kan ikke vurdere dette siden dokumentasjonen ikke ble levert. Redegjørelse om antagelsene til RPSFT-metoden var uklare.

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at det kan være ulik respons avhengig av hvilken behandlingslinje man er i. Det er for eksempel svært vanlig at det er lengre behandlingsvarighet i andrelinje enn i senere linjer. Antagelsen om likeverdig effekt uavhengig linje vil dermed ikke være oppfylt for denne behandlingen.

Legemiddelverket kan på grunn vurderingen ovenfor og oppsummert i følgende punkter ikke bruke ALCANZA-studiens OS-data til beregning langtidsoverlevelse for denne gruppen pasienter med CTCL:

- OS ansees ikke å være et meningsfullt eller klinisk relevant endepunkt for denne gruppen pasienter pga lang forventet levetid
- For kort oppfølging til å vurdere OS
- OS var ikke et definert endepunkt i studien
- Behandlingsbytte ikke definert i studien
- Antagelser for RPSFT-metoden kan ikke vurderes
- Sensitiviteten ved RPSFTM kan ikke testes pga manglende dokumentasjon

I tillegg er det svakheter ved PFS fra studien som gjør at resultatene for dette endepunktet også er usikkert å anvende i modellen.

*Legemiddelverket mener således at ALCANZA-studien og anvendelse av datagrunnlaget i den helseøkonomiske modellen ikke er hensiktsmessig for å belyse nyttegevinster for pasienter eller ressursbruken som påløper.*

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen er hentet fra ALCANZA studien.

Tabell 7: Legemiddelrelaterte bivirkninger (11)

	Brentuximab vedotin (n=66)			Methotrexate (n=25)			Bexarotene (n=37)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Peripheral sensory neuropathy SMQ	30 (45%)*	3 (5%)	0	1 (4%)	0	0	0	0	0
Nausea	24 (36%)	1 (2%)	0	4 (16%)	0	0	4 (11%)	0	0
Diarrhoea	19 (29%)	2 (3%)	0	1 (4%)	0	0	3 (8%)	0	0
Fatigue	19 (29%)	3 (5%)	0	5 (20%)	1 (4%)	0	12 (32%)	0	0
Vomiting	11 (17%)	1 (2%)	0	2 (8%)	0	0	1 (3%)	0	0
Alopecia	10 (15%)	0	0	1 (4%)	0	0	1 (3%)	0	0
Pruritus	11 (17%)	1 (2%)	0	2 (8%)	0	0	6 (16%)	2 (5%)	0
Pyrexia	11 (17%)	0	0	7 (28%)	1 (4%)	0	4 (11%)	0	0
Decreased appetite	10 (15%)	0	0	1 (4%)	0	0	2 (5%)	0	0
Asthenia	7 (11%)	1 (2%)	0	3 (12%)	0	0	2 (5%)	0	1 (3%)
Dyspnoea	7 (11%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Maculopapular rash	7 (11%)	1 (2%)	0	1 (4%)	0	0	2 (5%)	0	0
Peripheral oedema	7 (11%)	0	0	4 (16%)	0	0	2 (5%)	0	0
Pruritus (generalised)	7 (11%)	1 (2%)	0	0	0	0	1 (3%)	0	0
Arthralgia	8 (12%)	0	0	2 (8%)	0	0	2 (5%)	0	0
Myalgia	8 (12%)	0	0	0	0	0	2 (5%)	0	0
Headache	5 (8%)	0	0	1 (4%)	0	0	5 (14%)	0	0
Anaemia	3 (5%)	0	0	0	0	0	6 (16%)	3 (8%)	0
Skin infection	2 (3%)	2 (3%)	0	3 (12%)	1 (4%)	0	4 (11%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	1 (2%)	0	0	0	0	0	11 (30%)	5 (14%)	3 (8%)

Shown are commonly reported ( $\geq 10\%$  of patients) treatment-emergent adverse events in the safety population. SMQ=standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities query. \*Overall, events reported by investigators as peripheral neuropathy or peripheral sensory neuropathy (including events additional to those reported in  $\geq 10\%$  of patients) were reported as grade 1 in 17 patients, grade 2 in 21 patients, and grade 3 in six patients.

Table 3: Treatment-emergent adverse events

17 av 66 pasienter i BV-armen og 5 av 65 pasienter i komparator-armen avsluttet behandlingen tidligere enn planlagt pga bivirkninger.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke vurdert relevans av bivirkninger siden det ikke er relevant å gå videre med den helseøkonomiske modellen.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Data på helsenytte ble samlet i ALCANZA-studien ved bruk av EQ-5D UK tariffer. Data ble samlet på dag 1 av syklusene 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 og 16. For progresjonsfrie pasienter ble data på helsenytte samlet hver 12. uke i minimum 24 måneder etter avsluttet behandling. Etter dette ble data samlet inn hver 6. måned, frem til progresjon eller til studiens slutt.

Helsenytte ble estimert (predicted utility) ved en regresjonsanalyse i en mixed effect modell som tar hensyn til autokorrelasjon. Takeda har utført en trinnvis utvelgelse for å identifisere de variablene som forutsier helsetilstandsnytt. Variabler som ble inkludert i analysen var behandling, respons, alder, Skindex-29-skår og diagnose. I tillegg viser Takeda ikke-estimert observert nytte (observed utility).

### Innsendt modell

Helsenytte som ble brukt i modellen (Predicted utility) er basert på regresjonen beskrevet over. I tabellen under er denne oppsummert.

Tabell 8: Estimert nytte (predicted utility) ved mixed effect modell og observert nytte fra ALCANZA-studien.

	Predicted utility	Observed utility
BV – progression- free	0.72	0.73
PC – progression-free	0.69	0.72
Progressed	0.62	0.66

### Legemiddelverkets vurdering

Vi mener det er en styrke at Takeda har målt helsenytte i den kliniske studien ved bruk av EQ-5D UK tariffer, som er Legemiddelverkets prefererte instrument for å måle helsenytte. Takeda har således brukt en metode for å estimere helsenytte som er i tråd med våre retningslinjer.

Takeda har anvendt en mixed effekts modell med korrelasjonsmatrise for å ta hensyn til repeterte målinger. Legemiddelverket mener dette er en styrke for slik å kontrollere for korrelasjon mellom data fra samme pasient målt innen et gitt tidsrom. Variabler ble inkludert ved baklengs eliminering (dvs man tilpasser modellen med alle variabler og tar ut en og en variabel under modellbyggingen). Den endelige modellen ble valgt basert på statistisk tilpasning (BIC) noe som er fornuftig så sant kausaliteten og biologisk plausibilitet vurderes i sammenheng med statistisk tilpasning. De variablene som ble testet i modellen virker rimelige, men det ser ut til at kun Skindex skår ble beholdt i sluttmodellen og derfor synes ingen andre variabler (hverken behandling, eller diagnose som man kunne anta var viktige) å være av betydning for pasientens helsenytte.

Gevinsten av behandling med BV grunnet forlenget PFS gir en nytteøkning for pasientene i lenger tid med bedre livskvalitet (QALY-vekt er 0,72 for PFS og 0,62 for progrediert). Denne gevinsten vil i gjennomsnitt utgjøre om lag 0,1 QALY.

*Legemiddelverket godtar innsendt helsenytte i modellen.*

## 4 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med BV (Adcetris) i de første fem årene er presentert i Tabell 9. Dersom BV (Adcetris) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 10. Antall pasienter er hentet fra kreftregisteret i 2016. Det var totalt 24 pasienter med CTCL i 2016, hvorav det antas om lag 6 pasienter (type IIB-IVB) vil kunne få behandling med BV.

*Tabell 9: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med BV over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (BV)	6	6	6	6	6
BEX	0	0	0	0	0
MTX	0	0	0	0	0

*Tabell 10: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med firmaets valg av komparator den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (BV)	0	0	0	0	0
BEX	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
MTX	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2

### 4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Som beskrevet i kap 1.4.3 mener Legemiddelverket BEX og MTX ikke er riktige komparatorer å sammenligne BV med. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at behandling med

BV trolig vil være aktuell for pasienter med MF i stadium IIB-IV. Aktuelle komparatorer for denne gruppen vil være kjemoterapi med gemcitabin monoterapi, metotreksat eller klorambucil.

Ettersom det ikke finnes klare retningslinjer for behandling av pcALCL sier kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med at ved utbredt sykdom er CHOP kjemoterapi det som benyttes og som BV vil erstatte.

Legemiddelverket har ikke informasjon om behandlingsslengder eller anvendte doseringsregimer for denne type pasienter. Vi har derfor ikke mulighet til å beregne de riktige budsjettkonsekvensene. På legemiddelsøk.no vises de offentlige prisene for gemcitabine monoterapi, klorambucil. Prisene for CHOP kan finnes i Legemiddelverkets metodevurdering av Gazyvaro (12). Disse er mye lavere enn for den valgte komparatoren BEX/MTX med blandingsforholdet 80%/20%.

Firma har lagt inn følgende kostnader per pasient per år er:

Adcetris	848 108
BEX	174 399
MTX	287

### 4.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 11. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til virkningen av de legemidlene BV vil fortrenge, da disse prisene antas å være marginale.

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon, maks AUP inkl. MVA.

	2014	2015	2016	2017	2018
Adcetris (Brentuksimabvedotin)	6 360 811	6 360 811	6 360 811	6 360 811	6 360 811

Dersom man legger til firmaets analyse med BEX/MTX som komparator i en fordeling på 80%/20% vil totale budsjettvirkninger være på om lag 4,25 millioner kroner hvert år. Legemiddelverket mener imidlertid at kostnadene for denne komparatoren er høyere enn det som faktisk vil fortrenge. Budsjettvirkningene vil derfor være nærmere de reelle utgiftene til BV som vist i tabellen over.

### 4.4 KONKLUSJON BUDSJETTKONSEKVENSER:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (Brentuksimabvedotin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

CTCL er en heterogen sykdom med svært ulik alvorlighet. Samlet sett har pasienter med CTCL lang forventet levetid, men undergrupper som trenger systemisk behandling har langt dårligere leveutsikter og da særlig pasienter som har progrediert etter systemisk behandling. Alvorligheten av sykdommen vil blant annet være avhengig av sykdomsstadium, hvor pasienter med stadium IA har normale leveutsikter.

Input til den helseøkonomiske modellen er fase III studien ALCANZA. Det er flere begrensninger i ALCANZA oppsummert under:

**Populasjonen (P):** Inkluderte pasienter i studien gjenspeiler ikke norsk pasientpopulasjon. Studien inkluderer langt friskere pasienter (stadium IA-IIA) enn de som vil kunne få tilbud om BV i norsk klinisk praksis. En pasientpopulasjon som trolig vil kunne ha nytte av BV er en yngre pasientpopulasjon som ellers ikke kommer i god nok remisjon eller får for mye toksisitet av annen behandling til å klare en allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT). Her vil BV kunne bli benyttet som bro til allo-SCT, som er eneste behandling med mulig kurasjon. Denne metodevurderingen tar ikke for seg bruk av BV som bro til allo-SCT.

**Komparator (C):** I Norge vil pasienter med pcALCL bli behandlet med CHOP kjemoterapi. Firmaets analyse som antar metotreksat/beksaroten som komparatorer anses derfor som ikke relevant. Valg av komparator avhenger av sykdomsstadium og for pasienter i stadium III-IV MF/Sezary syndrom vil kjemoterapi med gemcitabin monoterapi, metotreksat eller klorambucil være relevante sammenligningsalternativer. Ettersom det i innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk modell legges vekt på bruk av beksaroten (80 % av pasientene) anser Legemiddelverket at denne ikke er relevant for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

**Utfall (O):** I den helseøkonomiske modellen anvendes PFS og OS fra studien ALCANZA for å estimere tid i de ulike helsetilstandene progresjonsfri, progresjon og død. Legemiddelverket har vurdert følgende for OS:

- OS ansees ikke å være et meningsfullt eller klinisk relevant endepunkt for denne gruppen pasienter pga lang forventet levetid. Studien hadde dermed for kort oppfølging til å vurdere OS
- OS var ikke et definert endepunkt i studien
- Behandlingsbytte var ikke definert i studien
- Antagelser for RPSFT-metoden kan ikke vurderes
- Sensitiviteten ved RPSFTM kan ikke testes pga manglende dokumentasjon

I tillegg er det svakheter ved PFS fra studien. Samlet sett gjør dette at input til den helseøkonomiske modellen svært usikkert.

Legemiddelverket mener at ALCANZA-studien og anvendelse av datagrunnlaget i den helseøkonomiske modellen ikke er hensiktsmessig for å belyse nyttegevinster for pasienter eller ressursbruken som påløper. I denne metodevurderingen har Legemiddelverket derfor ikke beregnet kostnadseffektiviteten. I forenklete budsjettberegninger er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med BV vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret.



Statens legemiddelverk, 05-10-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Helle Endresen  
Randi Krontveit  
Einar Andreassen

## REFERANSER

---

1. European Medicines Agency. EPAR - Adcetris (brentuximab vedotin) 2018 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002455/WC500242962.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf)].
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord>].
3. Kreftregisteret. Nasjonalt kvalitetsregister for lymfom og lymfoide leukemier. Årsrapport 2016 2016 [Available from: [https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016\\_lymfom.pdf](https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_lymfom.pdf)].
4. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4730-9.
5. Statens Legemiddelverk. SPC - Adcetris [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
6. Legeforeningen. Lymfomer- Veileder for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primære kutane T celle lymfomer (CTCL) 2007 [Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/114780/Kutante%20T-celle%20lymfom.doc>].
7. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-8.
8. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA dermatology*. 2017;153(12):1302-6.
9. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3759-65.
10. S. M, C. R-W. The French Experience Of Treatment Of Cutaneous T Cell Lymphoma With Brentuximab Vedotin: A Series Of 32 Cases. 3rd World congress of cutaneous lymphoma. Abstract. 2016.
11. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10094):555-66.
12. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering, Gazyvaro (obinutuzumab) til førstelinjebehandling av avansert langsomt voksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. 2017.

# APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

### TAKEDAS KOMMENTAR TIL LEGEMIDDELVERKETS METODEVURDERING AV ADCETRIS VED CTCL

Takeda sier seg enig med Legemiddelverket i at det er vanskelig å etablere en robust kostnadseffektivitetsmodell for en så liten pasientgruppe som pasienter med kutane T-celle lymfomer (CTCL). Dette blant annet fordi det er vanskelig å designe kliniske studier med OS som robust endepunkt for pasienter med denne sykdommen. Utover dette mener vi at Legemiddelverkets rapport ikke i tilstrekkelig grad formidler de medisinske gevinstene ved bruk av Adcetris hos pasienter med CTCL.

### NÆRMERE OM ALCANZA-STUDIEN

ALCANZA studien ble initiert på oppfordring fra klinikere, da Adcetris ble benyttet «off-label» og det var et ønske å kunne bruke medikamentet innenfor indikasjon. Pasientgruppen er imidlertid meget begrenset og det er derfor vanskelig å lage en studie som fullt ut avspeiler kliniske forhold i alle land og effekten i alle sub-grupper.

### *Mycosis fungoides og primært kutant anaplastisk storcellet lymfom*

Som Legemiddelverket påpeker, eksisterer det en rekke subgrupper av CTCL. I ALCANZA-studien ble subgruppene mycosis fungoides (MF) og primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) inkludert for å sikre et analysegrunnlag med mest mulig ensartede pasienter. Et høyt antall sub-grupper med forskjellige diagnoser, ville ha utvannet resultatet for den overordnede ITT populasjonen.

### *Valg av komparator*

Legemiddelverket fremhever at komparator i Takedas helseøkonomiske modell ikke er korrekt i forhold til pcALCL sub-populasjonen. Pasienter med pcALCL er inkludert i studien, da det fra et internasjonalt synspunkt er en relevant sub-gruppe. Imidlertid er bare 2 av 164 norske CTCL-pasienter siden 2011 diagnostisert med pcALCL (data fra Kreftregistret). Behandlingen av denne sub-gruppen er derfor ikke særlig relevant, hverken for refusjonsspørsmålet eller for valg av komparator. Ytterligere er ALCANZA-studien laget slik at pasienter i alle sykdomsstadier er inkludert, så lenge de tidligere var behandlet med minst en systemisk behandling (MF) eller minst en systemisk behandling eller stråleterapi (pcALCL). Legemidlene beksaroten og metotreksat blir benyttet på tvers av alle stadier og representerer derfor klinisk praksis. Det er derfor riktig å bruke disse som komparatorer, noe de kliniske fagmiljøene også har bekreftet.

Legemiddelverket peker videre på at CTCL også behandles med en rekke ulike systemiske regimer, herunder CHOP. Takeda mener at denne behandling, ut fra dagens dokumentasjon, ikke er mer effektiv enn de komparatorene som er valgt i ALCANZA, og derfor ikke ville gitt et svært annerledes resultat om den var med som komparator (Blood. 2015; 125(1); 71-81).

### *Studiepopulasjon*

I Legemiddelverkets rapport fremgår det at studiepopulasjonen i ALCANZA (inneholder pasienter med stadium I-IV) ikke avspeiler de pasientene som ville vært egnet for behandling med Adcetris i Norge, som vil være i stadium IIB-IV. Pasienter i stadium IIB-IV utgjorde imidlertid 66 % av studiepopulasjonen og vi mener derfor studien i stor grad reflekterer bruk av Adcetris til disse pasientene.

**“Overall response rate, for 4 months” og “progression -free survival”**

Det primære endepunkt brukt i ALCANZA-studien ble valgt på bakgrunn av median «time to next treatment» (TTNT) på 3,9 måneder blant flere ulike systemiske behandlinger (Blood. 2015; 125(1); 71-81) og er, av de klinikere Takeda har vært i kontakt med, blitt omtalt som et klinisk meningsfullt endepunkt for nettopp denne sykdommen.

Legemiddelverket skriver at studien ikke ble styrket til å kunne vise forskjeller i det sekundære endepunktet PFS. Dette er korrekt, da studien ble designet med styrke for å kunne vise forskjell i det primære endepunktet, «Overall Respons Rate for four months» (ORR4).

Det er likevel mulig å teste signifikante forskjeller i PFS, ved hjelp av forskjellige statistiske metoder som er nærmere beskrevet under avsnittet «*statistical analyses*» i ALCANZA-studien. I denne analysen ble det vist at det var betydelige forskjeller i PFS mellom de to armene i studien, og Takeda mener at dette resultatet må anses som troverdig.

Legemiddelverket skriver også at etterfølgende behandling før progresjon kan ha en påvirkning på PFS utfall. I «EPAR assessment report», fremgår det imidlertid at etterfølgende behandling ble vurdert som progrediert sykdom. Takeda mener derfor at Legemiddelverket tar feil når det fremholdes at etterfølgende behandling har positiv innvirkning på PFS.

**“Overall survival”**

Selv om OS endepunktet i ALCANZA-studien er usikkert, ble denne forsøkt redusert gjennom å benytte den justeringsmetoden som Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) ba om. Derfor inngår ikke denne justeringen i den originale «Statistical Analysis Plan» (SAP), men fremkom som en egen analyse på oppfordring fra EMA.

Selv om ALCANZA studien ikke var designet for å kunne vise OS, innebærer ikke dette at Adcetris ikke har effekt på OS. For å supplere informasjonsgrunnlaget på dette punktet, kan en mulighet være å konsultere klinikere.

**OPPSUMERING**

CTCL er en svært synlig og stigmatiserende sykdom for pasienter, i sær i sene stadier og kan medføre betydelig reduksjon i livskvalitet, selv om dette ikke nødvendigvis betyr forkortet leveutsikt. Det har vært svært beskjedne behandlingsfremskritt for denne pasientgruppen gjennom mange år, og det er derfor et stor medisinsk behov for mer effektiv behandling for pasienter med CTCL.

Det er svært krevende å lage robuste kostnadseffektivitetsanalyser for små pasientgrupper som CTCL. Kanskje er det heller ikke mulig innenfor de metodologiske rammer og krav som Legemiddelverket i dag stiller. Det er derfor nødvendig at Legemiddelverket trekker inn klinisk ekspertise for ytterligere å belyse gevinsten ved bruken av Adcetris i denne pasientgruppen, for eksempel om sykehusfinansiert behandling bør avgrensnes til pasienter i stadium IIB-IV.