

Hurtig metodevurdering

Lartruvo (olaratumab) til
behandling ved avansert
bløtvevssarkom i kombinasjon
med doksorubicin

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

1-11-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lartruvo (olaratumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Lartruvo i henhold til bestillingsnr: ID2016-091 «Hurtig metodevurdering av Lartruvo (olaratumab) til behandling ved avansert bløtvevssarkom i kombinasjon med doxorubicin» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Lartruvo er et legemiddel til behandling av avansert bløtvevssarkom (aSTS). Den generelle kliniske effekten ved behandling av aSTS er dokumentert gjennom utstedelse av betinget markedsføringstillatelse. Om lag 47 pasienter er aktuelle for behandling med Lartruvo ved år 5 i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly Norge AS (Eli Lilly).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Alternativet til olaratumab i kombinasjon med doksorubicin er doksorubicin alene.

Legemiddelverket mener at effekten er tilfredsstillende dokumentert med utgangspunkt i en randomisert sammenligning av alternativene i en samlet fase 1 og fase 2 studie. Effekt- og sikkerhetsdata er imidlertid usikre da de er basert på små studier med begrenset pasientantall og oppfølgingstid.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at aSTS er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at aSTS for denne populasjonen behandlet med doksorubicin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17,5 QALYs.

Kostnadseffektivitet

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

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP) er merkostnad for Lartruvo, sammenlignet med doksorubicin:

1 281 757 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

732 275 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets totalvurdering

Merkostnaden per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden. Legemiddelverket mener derfor at Lartruvo ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med doksorubicin, dagens standard behandling.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lartruvo (olaratumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av olaratumab i henhold til bestillingsnr: ID2016-091 «Hurtig metodevurdering av Lartruvo (olaratumab) til behandling ved avansert bløtvevssarkom i kombinasjon med doxorubicin» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Olaratumab skal ifølge indikasjon benyttes i kombinasjon med doksorubicin for voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom som ikke er aktuelle for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin. Antall pasienter er anslått til ca. 47 ved år 5.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at avansert bløtvevssarkom (aSTS) er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at aSTS for denne populasjonen behandlet med doksorubicin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17,5 QALYs.

Behandling i norsk klinisk praksis

I følge Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom, er standard kjemoterapi med antrasykliner førstelinjebehandling ved avansert bløtvevssarkom [1]. Kombinasjonsterapi har ikke vist økt overlevelse sammenlignet med doksorubicin monoterapi, og gir større risiko for bivirkninger. Imidlertid kan kombinasjonsterapi (doksorubicin og ifosfamid) gi noe bedre tumorrespons, og kan derfor være et alternativ i de tilfeller der inoperable bløtvevssarkomer blir potensielt resektable ved god tumorrespons.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Innsendt dokumentasjon bygger på en ublindert randomisert studie (JGDG studien) med 133 pasienter. Median tid til progresjon 6,6 måneder for armen med kombinasjonsbehandling og 4,1 måneder for armen med doksorubicin alene (hasard ratio (HR) 0,67, konfidensintervall (KI) 0,44 – 1,02). Median totaloverlevelse i armen med kombinasjonsbehandling med olaratumab og doksorubicin var 26,5 måneder mot 14,7 måneder i armen for doksorubicin (HR 0,46, KI 0,3 – 0,71).

Sikkerhet

Bruken av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin mot doksorubicin alene medfører økt forekomst av bivirkninger. Høyere forekomst av nøytropeni, kvalme, anemi, mukositt, trombocytopeni og muskel- og skjelettsmerter ble observert. Imidlertid var det færre som avsluttet behandling i intervensjons- enn komparatorarmen som følge av bivirkninger (12,5% mot 18,5%).

Effekt og sikkerhet er basert på en tidlig fase 1 og 2 studie med få pasienter (n=133). Forbedringen i overlevelse var markant og vurderes å veie opp for en noe mer alvorlig bivirkningsprofil. Effekt- og sikkerhetsdata er imidlertid usikre da de er basert på små studier med begrenset pasientantall og oppfølgingstid.

Kostnadseffektivitet

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

- Pasientpopulasjon uavhengig av eventuell tidligere mottatt behandling («any-line»)
- PFS endret fra utprøvervurdert til uavhengig radiologisk komité
- Mulig behandlingstid med doksorubicin endret fra 6 til 8 sykluser
- Senere behandling avhengig av overlevelse etter progresjon
- Oppdaterte nyttevekter fra Reichardt et al.
- Oppdaterte DRG-satser for bivirkninger
- Kostnader for kirurgi og strålebehandling hentet fra JGDG-studien

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

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Olaratumab + doksorubicin	Doksorubicin	Differanse
Totale kostnader	1 260 140	370 450	889 690
Totale QALYs	1,92	1,22	0,69
Totale leveår	3,26	2,04	1,21
Merkostnad per vunnet QALY			1 281 757
Merkostnad per vunnet leveår			732 275

Merkostnad for olaratumab sammenliknet med doksorubicin, med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP), ved er:

1 281 757 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

732 275 NOK per vunnet leveår.

Følgende parametere påvirket resultatet mest:

- Pasientpopulasjonen uavhengig av eventuell tidligere mottatt behandling («any-line»)
- Påfølgende behandling avhengig av overlevelse etter progresjon
- Oppdaterte nyttevekter fra Reichardt et al.
- Kostnader for kirurgi og strålebehandling hentet fra JGDG-studien

Eli Lilly sin analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Eli Lillys analyse

	Olaratumab + doksorubicin	Doksorubicin	Differanse
Totale kostnader	1 048 725	239 475	809 251
Totale QALYs	2,07	1,20	0,87
Totale leveår	3,55	2,02	1,52
Merkostnad per vunnet QALY			929 211
Merkostnad per vunnet leveår			530 984

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk olaratumab ved behandling av aSTS vil være om lag 39 millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Effekt- og sikkerhetsdata er usikre da de er basert på et begrenset pasientantall og oppfølgingstid. Dette gjenspeiles i utstedelsen av betinget markedsføringstillatelse i påvente av en større fase 3 studie.

Merkostnaden per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden. Legemiddelverket mener derfor at Lartruvo ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med doksorubicin, dagens standard behandling.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE.....	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 BLØTVEVSSARKOM	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT BLØTVEVSSARKOM	13
1.4.1 <i>Behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin (kombinasjonsbehandling)</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Komparator</i>	14
1.4.4 <i>Behandling med doksorubicin</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	20
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	27
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	30
4 ØKONOMISK ANALYSE	32
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	32
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	34

4.1.2	Kostnader (input data).....	34
4.2	RESULTATER.....	36
4.2.1	Eli Lillys hovedanalyse.....	36
4.2.2	Legemiddelverkets analyse.....	36
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	37
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	39
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	41
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	43
5.3	BUDSJETTVIRKNING	43
6	DISKUSJON	44
7	KONKLUSJON.....	45
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	48
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	49
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	53

LOGG

Bestilling:	ID2016-091 «Hurtig metodevurdering av Lartruvo (olaratumab) til behandling ved avansert bløtvevssarkom i kombinasjon med doxorubicin»
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Eli Lilly Norge AS
Preparat:	Lartruvo
Virkestoff:	Olaratumab
Indikasjon:	Lartruvo i kombinasjon med doksorubicin er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom som ikke er aktuelle for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin.
ATC-nr:	L01XC27
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-12-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-02-2017
Klinikere kontaktet for første gang	20-04-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-04-2017; 28-06-2017; 07-07-2017; 08-08-2017; 15-08-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-04-2017; 05-07-2017; 03-08-2017; 09-08-2017; 11-08-2017
Rapport ferdigstilt:	1-11-2017
Saksbehandlingstid:	260 dager, hvorav 44 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra Eli Lilly.
Saksutredere:	Leung Ming Yu Søren Toksvig Klitkou
Kliniske eksperter:	Jan Peter Poulsen, Oslo universitetssykehus Dorota Goplen, Haukeland universitetssjukehus
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's informasjonskriterie
APT	Absolutt prognosetap
aSTS	Avansert bløtvevskreft
BIC	Bayesiansk informasjonskriterie
BSA	Gjennomsnittlig kroppsoverflate (Body surface area)
DRG	Diagnose-relatert gruppe
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQoL- 5 Dimension (måleinstrument på helse relatert livskvalitet)
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention – to – treat (pasienter randomisert til å motta studiemedisin)
KM	Kaplan-Meier
MT	Markedsføringstillatelse
OS	Totaloverlevelse (Overall survival)
PDGFR- α	Blodplatederivert vekstfaktorreseptor- α
PFS	Progresjonsfri overlevelse (Progression free survival)
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser hvorvidt prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet er oppfylt for behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin til behandling av avansert bløtvevssarkom. Komparator i denne helseøkonomiske analysen var doksorubicin monoterapi. Vurderingen er basert på en kostnad-per-QALY analyse sendt inn av Eli Lilly Norge AS (Eli Lilly).

1.2 BLØTVEVSSARKOM

Bløtvevssarkom er kreft som oppstår i bindevev, muskler, blodkar og fett. Bløtvevssarkom er en sjelden kreftdiagnose med rundt 300 nye tilfeller hvert år. Forekomst av bløtvevssarkom er svakt stigende over tid [1]. Denne definisjonen av bløtvevskreft inkluderer også kreft i magetarm-kanalen (GIST) som bruk av kombinasjonsbehandling med olaratumab og doksorubicin ikke er indisert for i henhold til preparatomtalen [2]. Gjennomsnittlig og median alder ved diagnose av bløtvevskreft er ca. 60 år [1, 3]. Bløtvevssarkom er noenlunde likt fordelt mellom menn og kvinner.

Pasientgrunnet for olaratumab i kombinasjonsterapi med doksorubicin hos voksne med avansert bløtvevssarkom anslås til 28 til 47 pasienter årlig frem mot år 2022. Dette er basert på fremskrevet årlig forekomst på 224 tilfeller samt en antakelse om en årlig stigning i befolkningstall på rundt 1% og at 30 % av tilfellene vil ha metastatisk kreft [4].

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Avansert bløtvevssarkom er en alvorlig sykdom som raskt kan føre til svekket livskvalitet og tidlig død. Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med avansert bløtvevssarkom.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17,5 QALYs sammenlignet med Norges befolkning som helhet.

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT BLØTVESSARKOM

1.4.1 Behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin (kombinasjonsbehandling)

- *Indikasjon*
Olaratumab i kombinasjon med doksorubicin er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom som ikke er aktuelle for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin.
- *Virkningsmekanisme*
Olaratumab er et målrettet, rekombinant, fullt humant immunoglobulin G subklasse 1 monoklonalt antistoff som spesifikt binder til blodplatederivert vekstfaktorreseptor- α (PDGFR- α) uttrykt på tumorer og stromaceller. Dette hemmer reseptoraktivering og dermed PDGFR- α -signalveien i tumorer og stromaceller.
- *Dosering*
Anbefalt dose av olaratumab er 15 mg/kg administrert som intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 21-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Olaratumab administreres i kombinasjon med doksorubicin (75 mg/m²) i opptil 8 behandlingssykluser, etterfulgt av olaratumab som monoterapi hos pasienter uten sykdomsprogresjon.
- *Bivirkninger*
De hyppigst forekommende bivirkningene var kvalme, muskel- og skjelettsmerter, nøytropeni og mukositt. De hyppigst forekommende alvorlige bivirkningene (grad 3/4) var nøytropeni og muskel- og skjelettsmerter.

For en mer utfyllende beskrivelse av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin, henvises det til preparatomtalen [2].

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

I følge Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom, er standard kjemoterapi med antracykliner førstelinjebehandling ved avansert bløtvevssarkom [1]. Kombinasjonsterapi har ikke vist økt overlevelse sammenlignet med doksorubicin monoterapi, og gir en mer alvorlig bivirkningsprofil. Imidlertid kan kombinasjonsterapi (mest vanlig doksorubicin og ifosfamid) gi noe bedre tumorrespons, og kan derfor være et alternativ i de tilfeller der inoperable bløtvevssarkomer blir potensielt resektable ved god tumorrespons. Tilbakemelding fra klinikere viser at det kan være noe forskjell i behandlingspraksis mellom ulike sykehus

Olaratumab erstatter ingen eksisterende behandling, men kommer i tillegg til dagens standardbehandling med doksorubicin (som kombinasjonsterapi).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er doksorubicin monoterapi. Se også kapittel 6 (Diskusjon) for en utdypning av valg av komparator.

1.4.4 Behandling med doksorubicin

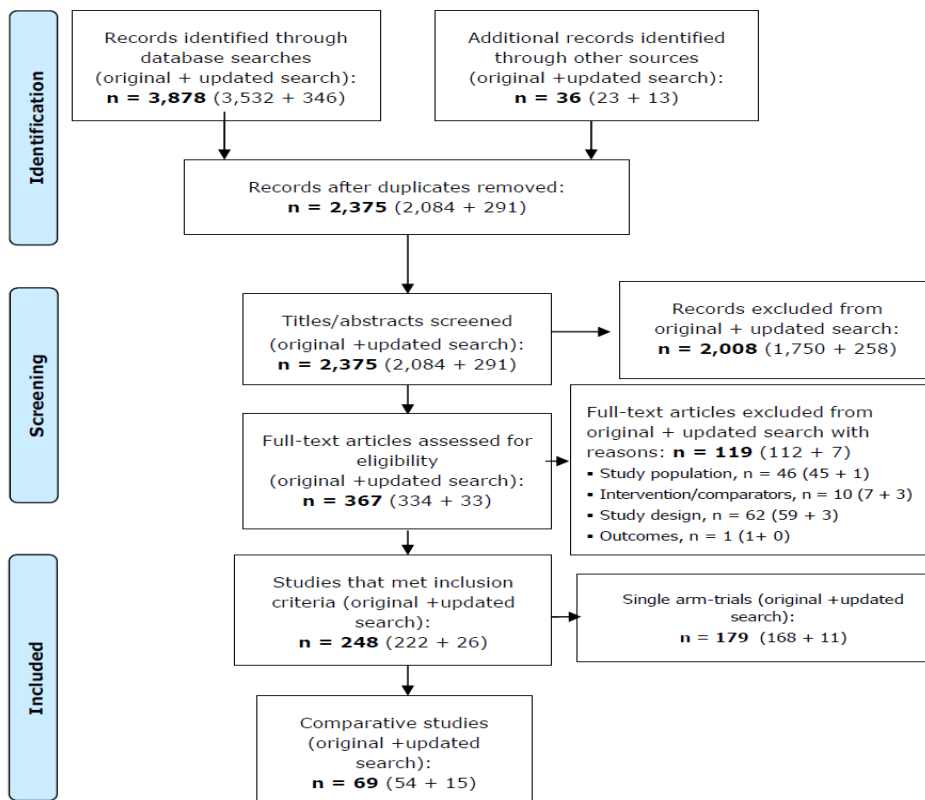
- *Indikasjon*
Doksorubicin er indisert til en rekke neoplastiske tilstander, ofte i kombinasjon med andre cytostatika. Doksorubicin er blant annet indisert til behandling av avansert bløtvevssarkom hos voksne. For en mer utfyllende liste over alle tilstandene, henvises det til preparatomtalen [2].
- *Virkningsmekanisme*
Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt. Det antas at doksorubicin utøver sin antineoplastiske effekt via cytotoksiske virkningsmekanismer, særlig interkalering i DNA, hemming av enzymet Field Code Changed topoisomerase II, og dannelse av reaktive oksygenforbindelser. Alle disse har en skadelig virkning på DNA syntese.
- *Dosering*
Dosering beregnes vanligvis på grunnlag av kroppsoverflate (mg/m^2). På dette grunnlaget anbefales en dose på 60 - 75 mg/m^2 kroppsoverflate hver 3. uke når doksorubicin brukes som monoterapi. For å unngå kardiomyopati, anbefales det at total kumulativ livslang dose av doksorubicin ikke overskrider 450-550 mg/m^2 kroppsoverflate.
- *Bivirkninger*
Doksorubicin er forbundet med en rekke bivirkninger. Blant de mest vanlige bivirkningene er sepsis, benmargssuppresjon, leukopeni, nøytropeni, kardiotoxisitet, kvalme, mukositt/stomatitt og alopesi. En fullstendig liste over alle kjente bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen [5].

For en mer utfyllende beskrivelse av doksorubicin, henvises det til preparatomtalen [5].

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser etter studier som har rapportert behandlinger med effekt på utfallsmål for bløtvevssarkom. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i et eget vedlegg [6]. Figur 1 oppsummerer litteratursøket i et PRISMA-diagram (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). De mest relevante inklusjonskriteriene var pasienter ≥ 18 år med aSTS uten respons på kirurgi eller strålebehandling og stadie III eller IV. De mest relevante eksklusjonskriteriene var andre sarkomer/krefttyper, studier av stamcelleterapi og av respondere av kirurgi eller strålebehandling. Utfallsmål som ble bedømt relevante var PFS, OS, sikkerhet og helse relatert livskvalitet. Det ble identifisert 69 randomiserte og kontrollerte studier gjennom litteratursøket.

Figur 1 PRISMA diagram



2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Av de 69 randomiserte og kontrollerte studiene som ble identifisert, var det kun registreringsstudien (JGDG) som var relevant for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studie

Studie (akronym)	Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial (JGDG)
Populasjon	Menn og kvinner ≥ 18 år med histologisk bekreftet lokalavansert eller metastatisk bløtvevssarkoma; ikke tidligere behandlet med antrasykliner; ikke mottakelig for kurativ behandling med strålebehandling eller kirurgi; og ECOG-status 0-2. Eksklusjonskriterier var blant annet bekreftet Kaposi sarkoma eller ubehandlede hjernemetastaser; tidligere behandlet med antrasykliner, PDGF- eller PDGFR-målrettede terapier. Multisenterstudie fra 16 sentre i USA. N = 129.
Intervensjon	Opptil 8 sykluser (21 dager) med olaratumab 15 mg/kg (dag 1 og 8) og doksorubicin 75 mg/m ² (dag 1). Pasientene som var progresjonsfrie etter 8 sykluser fortsatte på olaratumab 15 mg/kg monoterapi fram til progresjon eller uakseptabel toksisitet. N = 64.
Sammenlikning/kontrollarmen.	Opptil 8 sykluser (21 dager) med doksorubicin 75 mg/m ² (dag 1) inntil progresjon. Pasientene som progredierte under eller etter fullførte 8 sykluser fikk tilbud om behandling med olaratumab 15 mg/kg monoterapi (dag 1 og 8 i 21-dagers sykluser) fram til progresjon eller uakseptabel toksisitet. N = 65.
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS).
Sekundære utfallsmål	Sammenlikning av total overlevelse (OS), objektiv responsrate, endring i tumorstørrelse fra baseline til beste respons mellom olaratumab i kombinasjon med doksorubicin og doksorubicin alene; evaluere farmakokinetikk og immunogenisitet av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin, samt evaluere sammenhengen mellom tumor PDGFR α -uttrykk og kliniske utfallsmål. Sikkerhet og tolerabilitet.

Pågående studier

Tabell 4 viser pågående studier rapportert av Eli Lilly. Spesielt fase 3-studien NCT02451943 (randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert) vil være av interesse for å vise effekten av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin sammenlignet med doksorubicin i kombinasjon med placebo. I denne studien er det også planlagt å samle inn livskvalitetsdata ved hjelp av det standardiserte måleinstrumentet EQ-5D. Studien er forventet avsluttet i september 2020.

Tabell 4 Oversikt over pågående studier (kilde: Eli Lilly [7])

Status	Study title and details
1 Active, not recruiting	A Study of Olaratumab in Japanese Participants With Advanced Cancer Condition: Neoplasm Interventions: Biological: Olaratumab; Drug: Doxorubicin Phase: Phase 1 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02377752
2 Recruiting	A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Soft Tissue Sarcoma Condition: Soft Tissue Sarcoma Interventions: Drug: Olaratumab; Drug: Doxorubicin Phase: Phase 1 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02783599
3 Recruiting	Doxorubicin With Upfront Dexamethasone Plus Olaratumab for the Treatment of Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Conditions: Soft Tissue Sarcoma Interventions: Drug: Dexamethasone; Drug: Doxorubicin; Drug: Olaratumab Phase: Phase 2 Sponsor: Washington University School of Medicine NCT Number: NCT02584309
4 Recruiting	A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced Soft Tissue Sarcoma Condition: Soft Tissue Sarcoma Interventions: Drug: Olaratumab; Drug: Gemcitabine; Drug: Docetaxel; Drug: Placebo Phases: Phase 1 / Phase 2 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02659020
5 Recruiting	A Study of Olaratumab Alone and in Combination With Standard Chemotherapies in Children With Cancer Condition: Neoplasm Metastasis Interventions: Drug: Olaratumab; Drug: Doxorubicin; Drug: Vincristine; Drug: Irinotecan; Drug: Ifosfamide Phase: Phase 1 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02677116
6 Active, not recruiting	A Study of Olaratumab and Doxorubicin in Participants With Advanced Soft Tissue Sarcoma Condition: Sarcoma, Soft Tissue Interventions: Drug: Olaratumab; Drug: Doxorubicin Phase: Phase 1 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02326025
7 Active, not recruiting	A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma Condition: Soft Tissue Sarcoma Interventions: Drug: Olaratumab; Drug: Doxorubicin; Drug: Placebo Phase: Phase 3 Sponsor: Eli Lilly and Company NCT Number: NCT02451943

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

JGDG er studien som lå til grunn for effektdokumentasjonen ved utstedelse av betinget MT. JGDG var en ublindert fase 1b/2-studie, der doksorubicin monoterapi ble sammenlignet med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin i opptil 8 sykluser, med påfølgende vedlikeholdsbehandling med olaratumab intil

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk Telefon 22 89 77 00 www.legemiddelverket.no Kto. 7694 05 00903
Strømsveien 96, 0663 Oslo Telefaks 22 89 77 99 post@legemiddelverket.no Org.nr. NO 974 761 122

progresjon. Ved progresjon fikk også pasienter som kun hadde fått doksorubicin mulighet til behandling med olaratumab. Dette studiedesignet kan ha bidratt til systematiske skjevheter.

Olaratumab i kombinasjon med doksorubicin viste en signifikant og klinisk relevant bedre OS sammenlignet med doksorubicin monoterapi. PFS var også i favør av kombinasjonsbehandlingen. Legemiddelverket anser disse utfallsmålene som relevante og adekvate til bruk i den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket vurderer at litteratursøket er begrenset til relevant populasjon for utfallsmålene som PFS, OS og helserelatert livskvalitet. For sikkerhet, kunne det grunnet svært liten statistisk styrke i enkeltstudier, vært relevant med søk etter studier på tvers av andre sarkomer og krefttyper for deretter å sammenslå sikkerhetsinformasjon for olaratumab. Legemiddelverket har ikke etterspurt denne informasjonen, men henviser til undersøkelser foretatt i regi av EMA [8].

3 PICO¹

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i JGDG og den helseøkonomiske modellen og hvor godt disse gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Olaratumab skal ifølge indikasjonen benyttes i kombinasjon med doksorubicin for voksne pasienter med avansert bløtvevssarkom som ikke er aktuelle for kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er behandlet med doksorubicin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i JGDG besto av voksne med histologisk diagnostisert bløtvevssarkom med lokalavansert eller metastatisk bløtvevssarkom som ikke tidligere var behandlet med antrasykliner inkludert doksorubicin, som hadde en ECOG-status mellom 0 og 2 og som hadde tilgjengelig vevsprøve for å bestemme PGDFR-alfa uttrykk ved immunhistokjemisk prøve.

Pasientene i JGDG-studien var fra USA. 65 prosent av de inkluderte pasientene mottok enten olaratumab i kombinasjon med doksorubicin eller doksorubicin alene som førstelinje. De resterende 35% hadde mottatt tidligere behandling. ECOG status var lav (≤ 1) for 94% av pasientene.

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

Pasientpopulasjonen i JGDG studien er brukt i den helseøkonomiske analysen. Pasientpopulasjon i modellen samsvarer med den kliniske dokumentasjonen. Man kan velge om man vil analysere enten totalpopulasjonen i studien eller totalpopulasjonen justert for såkalt «first line» pasienter og med tidligere behandling som kovariat. Aldersmessig er JGDG samsvarende med det som forventes i norsk klinisk praksis, jmf. insidensstudie av Bjerkehagen et al. [3].

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer, etter samråd fra norske kliniske eksperter, at studiepopulasjonen i JGDG i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon. Det var en høyere andel av pasientene som hadde mottatt tidligere behandling enn hva som forventes i norsk klinisk praksis. En analyse på kun førstelinjepasientene ville vært mer hensiktsmessig, men på grunn av det lave pasientantallet, ville en slik subpopulasjon medføre stor usikkerhet.

I Eli Lilly sin base case benyttes en pasientpopulasjon som er justert for behandlingslinje (behandlingslinje som kovariat). Imidlertid har Eli Lilly sammenblandet ulike OS hasard ratioer (HR) til fordel for deres analyse. De har beregnet en HR = 0,47 ved å analysere en subpopulasjon av førstelinjepasienter (87 pasienter). Denne HR har de så benyttet i den justerte ITT-populasjonen (133 pasienter) og samtidig satt

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

inn behandlingslinje som variabel. Overføring av HR fra en subpopulasjon til ITT-populasjonen er metodisk feil, da dette medfører en seleksjon av pasienter med bedre respons som så tillegges en større populasjon med en annen sammensetning.

For den helseøkonomiske analysen anser Legemiddelverket derfor at ITT-populasjonen som den fremstår i JGDG er mest relevant. Dette kan betraktes som en konservativ tilnærming, da HR = 1 etter studieoppfølgningstid. Legemiddelverket har imidlertid gjort en scenarioanalyse der vi stratifiserer på behandlingslinje, i tillegg til å anta effekt av olaratumab utover studieoppfølgningsperioden. Verken størrelsen eller lengden på denne effekten er dokumentert, og resultatet av denne scenarioanalysen er derfor meget usikker.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at olaratumab i kombinasjon med doksorubicin vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale mht. dosering og behandlingsvarighet. Olaratumab administreres på dag 1 og 8 av hver 3-ukers syklus, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Totalt kan olaratumab i kombinasjon med doksorubicin administreres opptil 6-7 behandlingssykluser, etterfulgt av olaratumab som monoterapi hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Doksorubicin gis på dag 1 av hver syklus etter infusjon av olaratumab.

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

I den helseøkonomiske modellen er behandlingsvarighet modellert som doksorubicin i enten opptil 6 eller 8 sykluser. I sin hovedanalyse har Eli Lilly benyttet opptil 6 behandlingssykluser med doksorubicin. Antall gjennomsnittlig administreringer av olaratumab er satt til 20,2 tilsvarende i overkant av 30 uker med behandling og gjennomsnittlig dose per administrering til 14,7 mg/kg.

For beregning av dosering av doksorubicin tas utgangspunkt i gjennomsnittlig kroppsoverflate (BSA) utregnet fra kroppsvekt fra helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (79 kg, fra Midthjell et al. [9]) og gjennomsnittlig høyde i studien (170 cm). Eli Lilly argumenterer at STS opptrer tilfeldig i befolkningen og at gjennomsnittlig vekt fra HUNT 3 derfor er et godt mål på vekten for disse pasientene. Vekt og høyde ga BSA på 1,91 m² utregnet via Dubois formel. Gjennomsnittlig antall administreringer av doksorubicin var 4,6 med gjennomsnittlig dosering 73,4 mg/m². Det legges til grunn at svinn vil forekomme. I JGDG var det tillatt å administrere deksrazoksan fra syklus 5 - 8 for å forhindre antrasyklinindusert kardiotoxiskitet. Det er imidlertid ikke vanlig å bruke deksrazoksan i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

I klinisk praksis vil behandlingens lengde bestemmes av nytten behandlingen vurderes å tilføre opp mot risiko, og avvik i behandlingens lengde kan forekomme dersom behandleren mener at dette er hensiktsmessig.

Legemiddelverket vurderer at bruk av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin i JGDG og den helseøkonomiske analysen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis, selv om gjennomsnittlig høyde i studien er noe lavere enn gjennomsnittet for norske menn og kvinner (173 cm målt ved sesjon)

Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at vekten til pasientene i norsk praksis ligger i området 60-90 kg. Etter det Legemiddelverket kan se vil det være ønskelig med mer forskning på vektforløpet til pasientene ettersom det hersker usikkerhet rundt kurveutviklingen for disse etter kreftdiagnosen.

Legemiddelverket mener at den faktiske behandlingsslengden i studien, dvs. opp mot 8 sykluser bør benyttes i den helseøkonomiske analysen. Begrunnelsen for dette er todelt; først at 8 sykluser vil kunne forekomme hvis kliniker vurderer det som aktuelt for den individuelle pasient; og for det andre at det i en kausal tankegang vil faktisk behandlingsslengde i studien være opphavet til de utfall som er observert.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I henhold til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom, er antrasyklin-basert kjemoterapi (doksorubicin) standard behandling hos pasienter i palliativ fase av sykdommen [1]. Andre behandlingsregimer kan være aktuelt, avhengig av undertypen sarkom.

I henhold til preparatomtalen [5] og tilbakemelding fra klinikere, er 60-75 mg/m² i inntil 6-7 sykluser en vanlig dosering for doksorubicin. Dosen kan justeres underveis avhengig av respons/bivirkninger, men total kumulativ livslang dose av doksorubicin bør ikke overskride 450-550 mg/m² kroppsoverflate.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den innsendte dokumentasjonen gjenspeiler i stor grad norsk klinisk praksis. I JGDG var det tillatt å administrere deksrazoksan fra syklus 5 - 8 for å forhindre antrasyklinindusert kardiotoksisitet. Det er imidlertid ikke vanlig å bruke deksrazoksan i norsk klinisk praksis.

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

I den helseøkonomiske modellen er det i Eli Lillys base case benyttet gjennomsnittlige doksorubicindoser (73,1 mg/m²) og behandlingssykluser (3,7) fra JGDG, med en antakelse om maksimalt 6 behandlingssykluser. BSA er beregnet med samme fremgangsmåte som beskrevet i avsnitt 3.2. Det er mulig å endre fra 6 til 8 behandlingssykluser i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar doksorubicin monoterapi som komparator i den legemiddeløkonomiske analysen. Valg av komparator utdypes i kapittel 6 (Diskusjon). Antall mulige behandlingssykluser endres fra 6 til 8, jf. kapittel 3.2 siste avsnitt.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 5 viser effektdata for PFS og OS fra JGDG. Database lock var 23. september 2014 for PFS og 19. juni 2015 for OS data. Det ble observert en stor forbedring i OS som holdt seg over studieperioden og som var

robust i sensitivitetsanalyser. Størrelsen på forbedringen i OS var ikke gjenspeilet i PFS. Det ble ikke observert noen forskjell mellom pasienter med enten PDGFR- α positive eller negative uttrykk [10]. Forbedringen i overlevelse var derfor relativt lik i armen for kombinasjonsbehandling for begge disse gruppene, noe som ikke støtter opp om antatt virkningsmekanisme for olaratumab.

Tabell 5 Resultater for effekt fra ITT-populasjonen fra JGDG

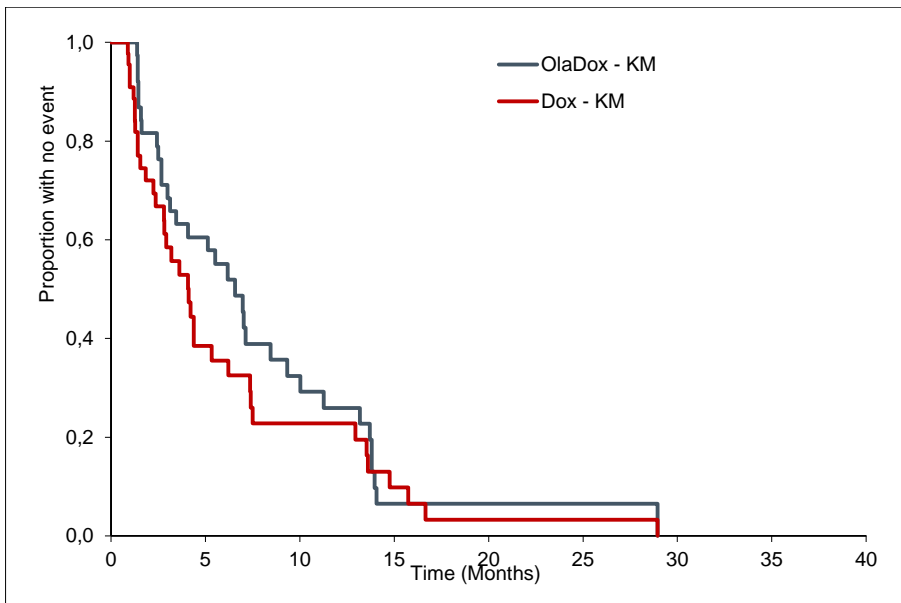
	Olaratumab+doksorubicin n = 66	Doksorubicin n = 67
PFS median (95 % CI) Utprøvers anslag	Antall progredierte n = 55	Antall progredierte n = 48
	6,6 mnd (4,1 – 8,3)	4,1 mnd (2,8 – 5,4)
	Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,44 – 1,02)
	p-verdi	0,0615
PFS median (95 % CI) Uavhengig radiologisk komité	Antall progredierte n=37	Antall progredierte =34
	8,2 mnd (5,5 – 9,8)	4,4 mnd (3,1 – 7,4)
	Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,40 – 1,12)
	p-verdi	0,1208
Sekundære utfallsmål		
OS median (95 % CI)	26,5 mnd (20,9 – 31,7)	14,7 mnd (9,2 – 17,1)
	Stratifisert Hazard ratio (95 % KI)	0,46 (0,30 – 0,71)
	p-verdi	0,0003

Innsendt modell.

Utgangspunktet for framskrivning av helseutfall er ITT-populasjonen hentet direkte fra JGDG studien og en såkalt justert «first-line» analyse, med behandlingslinjer som kovariat (se Kap 3.1). Den justerte populasjonen er base case i Eli Lillys analyse.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) brukes for å beregne sannsynlighetene for at en pasient har sykdomsprogresjon og/eller er død. Det knyttes verdier for helsenytte til forekomst av bivirkninger (se Kap 3.4.2) og til helsestadiene før og etter progresjon (se Kap. 3.4.3).

Kaplan-Meier (KM) data for PFS var fullstendige og brukes i base case uten framskrivning, dvs. med gjennomsnittlig tid til progresjon i hver arm. Alternativt kan ulike parametriske kurver brukes istedenfor KM. PFS baseres i Eli Lillys base case på utprøvers anslag, mens PFS vurdert av en uavhengig radiologisk komite kan velges som et alternativ.



Figur 2. Progresjonsfri overlevelse ved utprøvers anslag. Kilde: Eli Lilly

Overlevelse fremskrives fra tidspunktet ved siste observerte dødsfall i JGDG-studien ved 32 måneder. Ved dette tidspunktet var 26 pasienter (20% av det totale antall) fortsatt under observasjon i de to armene. Maksimal oppfølging gikk til 47 måneder (sensureringstidspunkt). Valg av funksjon for framskrivning av overlevelse underbygges av undersøkelser om proporsjonal hasard i dødelighet mellom armene ved visuell inspeksjon av log-log plots. På grunnlag av proporsjonal hasard inkluderes behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin som kovariat i modellene som vurderes fremskrevet. De potensielle funksjonsvalgene som ble vurdert var generalisert gamma, log-normal, log-logistisk, eksponentiell, Weibull, og Gompertz. Som alternativ til behandling inkludert som kovariat kan man velge modelltilpasning til hver enkelt studiearm separat men med samme funksjonsvalg.

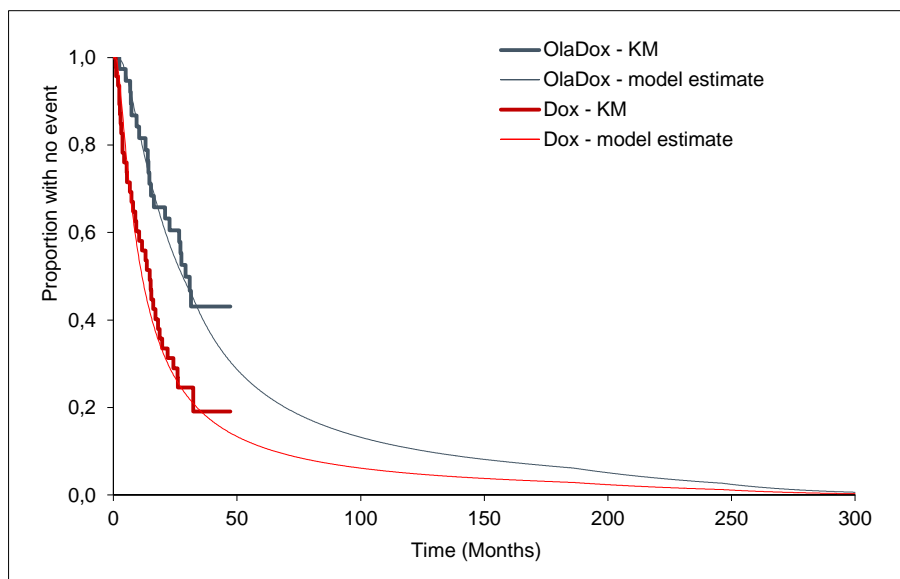
Tidshorisonten for fremskrivelse av overlevelseskurver utover oppfølging i JGDG studien var 25 år i hovedalternativet. Begrunnelsen for den valgte lengden angis av Eli Lilly til å være utflatning i kurver frem til 10 år for tidligere observasjonsstudier [11-13], på hvilket tidspunkt en andel av pasientene (under 5% for studiene av van Glabbeke et al. [11] og av Karavasilis et al. [12]; og rundt 10% for studien til Savina et al. [13]) fortsatt var i live. Det må imidlertid påpekes at observasjonsstudiene til van Glabbeke et al. og Karavasilis et al. hadde med svært få pasienter som forble usensurerte sent i oppfølgingen. For eksempel var det kun 10 pasienter igjen ved år 8 og kun én enkelt pasient ved år 9,5 i van Glabbeke-studien [11].

Funksjonsvalgene ble basert på en samlet vurdering av samsvar mellom fremskrivning og faktiske KM-kurver, bl.a. statistiske informasjonskriterier (AIC og BIC) og visuell inspeksjon av kurvene.

De funksjonsvalgene som ikke ble inkludert i modellen var:

- Eksponentiell (begrunnelse: lik rangering på informasjonskriteriene som Weibull. Funksjonstilpasning er en forenkling av Weibull).
- Log-logistisk (begrunnelse: lik rangering på informasjonskriteriene som log-normal. Dårligere visuelt samsvar med KM).

Gamma (base case) og log-normal funksjonstilpasning ga lavest AIC og best visuelt sammenfall med KM-kurver.



Figur 3. Observert (KM) og fremskrevet (gamma) overlevelse i base-case til Eli Lilly. Kilde: Eli Lilly

Etter endelig funksjonsvalg gjør Eli Lilly følgende korreksjoner:

1. Forskjell i dødelighet utover studieperioden. Base case ble av Eli Lilly satt til ingen forskjell mellom studiearmene: punkt b) under.
 - a) Den observerte forskjellen i dødelighet fremskrives til tidshorisont.
 - b) Ingen forskjell i dødelighet ved fremskrivningsstart (Hazard ratio=1)
 - c) Gradvis tilnærming i dødelighet ved fremskrivningsstart

- d) Ingen korreksjon (overlevelseskurver fra den valgte modellen for fremskrivning)
2. Justering (tillegg) for overdødelighet vis-a-vis generell befolkning for langtidsfremskrivning av overlevelse fra år 10 og utover.

Med gjennomsnittlig startalder på 60 år samt langtidsfremskrivning, argumenterer Eli Lilly at pasientpopulasjonen vil ha økt dødelighet fra andre årsaker enn STS over tid. Det legges derfor til en oppjustering av dødelighet blant pasientene tilsvarende x5.2 den dødeligheten som observeres blant Norges befolkning i samme 5-årige aldersintervall som startalder pluss antall år siden start. Valget av x5.2 fremkom etter sammenligning av dødelighet mellom en observasjonsstudie fra van Glabbeke [11] og dødelighetstabeller fra UK.

Legemiddelverkets vurdering

PFS var i JGDG studien fullobservert og kan derfor beregnes ved Kaplan-Meier. De alternative parametriske kurvene ga kun mindre god visuell tilpasning og var ikke utslagsgivende for forskjell i arealet under kurvene før progresjon. PFS ved utprøvers og uavhengig komités anslag var tilnærmet like. Legemiddelverket mener det objektivt er rimelig å benytte uavhengig komités anslag.

OS var ikke fullobservert, men observert til etter tidspunkt for median overlevelse. Andelen av tilfeller hvis tidspunkt for død vi ikke observerer (sensurerte tilfeller) er derfor relativt lav den korte studievarigheten tatt i betraktning. Fremskrivelsen av OS bygger på data inntil tidspunktet for siste observerte dødsfall og ikke ved enden av halen. Forskjellen mellom behandlingsarmene følger antakelser om proporsjonal hasard over tid og fullparameteriseringen med behandling som kovariat gjøres med standard funksjoner

Legemiddelverket mener at det for OS hersker usikkerhet rundt hvilket funksjonsvalg som er best med hensyn til samlet vurdering av statistiske informasjonskriterier (som AIC), sammenfall med KM-kurve og andelen langtidsoverlevende. I innsendt analyse var gamma best på AIC mens log-normal hadde bedre (lavere) verdi på BIC. Begge fordelinger ga god visuell tilpasning til KM-kurve. Andelen overlevende ved ti års oppfølging er beregnet til 9,5% og 5% for gamma for henholdsvis olaratumab i kombinasjon med doksorubicin og doksorubicin alene. For log-normal er tilsvarende estimater hhv. 3,7% og 1,7%.

Legemiddelverket mener Eli Lilly har dokumentert en andel langtidsoverlevende 10 år etter behandling som rapportert i større observasjonsstudier [11-13]. Av disse studiene mener Legemiddelverket at en nyere studie av Savina et al. [13] gir best grunnlag for å vurdere nåtidig langtidsoverlevelse med aSTS i klinisk praksis. Savina et al. dokumenterer, på tvers av en rekke subgrupper, at andelen langtidsoverlevende sammenfaller med rundt 10% ved 10 år. Legemiddelverket mener imidlertid at tidshorisonen på 25 år er satt høyt i forhold til hittil dokumentert langtidsoverlevelse for aSTS ved tidligere observasjonsstudier [11-13]. Funksjonene Weibull og Gompertz fremstår konservative ettersom disse i liten grad åpner opp for overlevende pasienter etter 10 år.

Legemiddelverket godtar funksjonsformen gamma i sin analyse. Tidshorisonten på 25 år angitt av Eli Lilly antas også i Legemiddelverkets analyse, men undersøkes også ved 15 år i en sensitivitetsanalyse. Dette som følge av uttalelse fra kliniker om at det ikke kan utelukkes overlevende etter 25 år.

Av korreksjonene for forskjell i dødelighet mellom behandlingsarmene i fremskrivningen fremstår det valgte scenariet om ingen forskjell i dødelighet, punkt 1b, ved fremskrivningsstart som konservativt. Det er også plausibelt med en gradvis tilnærming mellom behandlingsarmene, punkt 1c, se Savina et al. [13].

Korreksjonen for overdødelighet vis-à-vis generell befolkning som følge av langtidsoppfølging fremstår som konservativ siden pasientene tillegges en høyere dødelighet enn den generelle befolkningen som fører til en ytterligere avkortning av fremskrevet levetid. Korreksjonen bygger imidlertid på antakelser om alders- og kalenderårssammensetning, samtidig som den kun er implementert fra og med år 10 og får dermed ikke de store utslag for resultatene. Pasientgruppens overlevelse antas uavhengig av alder innad i gruppen. Det kunne vært mer plausibelt med høyere dødelighet blant eldre slik at alderssammensetning etter et visst antall år ikke vil være det samme som å addere startalder og år siden start [11-14]. Særlig ved lang fremskrivning vil dette kunne være problematisk. Det er også manglende sammenlignbarhet på kalenderår blant kildene som sammenstilles. Pasientkohorten fra van Glabbeke-studien var sammensatt av pasienter i kliniske studier fra og med midten av 1970-tallet mens data for generell befolkning er fra nylig tid. Dette vil være konservativt siden dødeligheten (fra andre årsaker) blant pasienter antakelig er høyere enn hva tilfellet er for generell befolkning i nyere tid. Denne korreksjonen har ingen stor innvirkning på modellen og er derfor blitt beholdt. Metoden for denne korreksjonen i dødelighet er imidlertid ikke validert, og kan derfor ikke brukes uten videre ved eventuelle framtidige metodevurderinger.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 6 viser observerte bivirkninger ved behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin.

Tabell 6 Bivirkninger hos pasienter som får olaratumab i kombinasjon med doksorubicin mot bløtvevssarkom under fase 2-delen av en fase 1b/2-studie [2]

Organklasser	Bivirkning ^a	Frekvens -totalt	Frekvens - grad 3/4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
	Lymfopeni	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Ikke rapportert
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Vanlige
	Mukositt	Svært vanlige	Vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Vanlige
	Oppkast	Svært vanlige	Ikke rapportert
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter ^b	Svært vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige	Vanlige

^a Referer til NCI CTCAE kriterier (versjon 4.03) for hver toksisitetsgrad

^b Muskel- og skjelettsmerter inkluderer artralgi, ryggsmerte, beinsmerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, muskelspasmer, nakkesmerter og smerter i ekstremitetene.

Sammenlignet med behandling med doksorubicin alene, var det hyppigere forekomst av alvorlige bivirkninger i studiearmen som fikk olaratumab i kombinasjon med doksorubicin. Forekomst av ulike bivirkninger (AE) samt bivirkninger av grad 3/4 og alvorlige bivirkninger (SAE) fra godkjennelsesdokumentasjonen til EMA gjengis under i Tabell 7. For forklaring av graderingssystemet for bivirkninger henvises til CTCAE v4.03 [15]. Bivirkninger som førte til behandlingsavslutning var lavere blant de som mottok kombinasjonsbehandling enn hos de som mottok doksorubicin alene (12,5% mot 18,5%).

Tabell 7. Bivirkningsinformasjon fra EPAR. Kilde: Nedre halvdel av Table 5.4: Effects Table for olaratumab in STS [8]

Effect	Short Description	Unit	Treatment	Control	Uncertainties/ Strength of evidence	References
Unfavourable Effects						
Nausea	Proportion		AE 73.4% G 3/4 1.6% SAE <1%	AE 52.3% G 3/4 3.1% SAE <1%		
Fatigue			AE 68.8% G 3/4 9.4% SAE <1%	AE 69.2% G 3/4 3.1% SAE <1%		
Musculo-skeletal pain			AE 64.1% G 3/4 7.8% SAE 4.7%	AE 24.6% G 3/4 1.5% SAE 1.5%		
Neutropenia			AE 59.4% G 3/4 54.7% SAE 4.7%	AE 38.5% G 3/4 33.8% SAE 4.6%		
Mucositis			AE 53.1% G 3/4 3.1% SAE <1%	AE 35.4% G 3/4 4.6% SAE <1%		

Innsendt modell

Bivirkningene forbundet med både intervensjon og komparator er inkludert i den helseøkonomiske modellen. I hovedsak bygger frekvensfordelingene av bivirkninger på JGDG-studien og pasientdatabasen til Eli Lilly, med unntak av hjertesvikt som antas forekommende i en rate på hhv. 3 og 2 prosent i olaratumab i kombinasjon med doksorubicin -og doksorubicin monoterapi-armen. Estimater for forekomst av hjertesvikt bygger på en tidligere studie av Swain et al. [16] i tillegg til en observert overrepresentasjon (+1%) blant pasienter som mottok olaratumab i JGDG studien.

I tillegg til generelle frekvensfordelinger av bivirkninger, gjengis også antallet per pasient som hadde mer enn én, samt at det er innbygget antakelser om varigheten. Noen bivirkninger av grad 1 og 2 representeres i modellen med tidsbegrensede konsekvenser for helserelatert livskvalitet. Kostnader fra et helsetjenesteperspektiv inkluderes for bivirkninger av grad ≥ 3 , og da med utgangspunkt i DRG-systemet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket inkluderer bivirkningene i den helseøkonomiske modellen på bakgrunn av JGDG studien og Swain et al. Legemiddelverket anser at JGDG studien er en studie i en tidlig fase på et lite antall pasienter som gir svært begrensede bivirkningsdata i en modell som skal gjenspeile 25 års tidshorisont. Legemiddelverket merker seg at forverringen i bivirkningsprofilen ved tilleggsbehandling med olaratumab er betydelig (jf. Tabell 7) og at bivirkningenes innvirkning i den helseøkonomiske modellen derfor er prinsipielt viktig. I tråd med inklusjonen av bivirkninger forbundet med doksorubicin fra Swain et al. [16] hadde Legemiddelverket foretrukket et komplementært søk på bivirkningsprofilen til olaratumab på tvers av studier og andre indikasjoner foretatt av Eli Lilly (jf. Kapittel 2.1).

I henhold til Tabell 7 var især kvalme, muskel- og skjelettsmerter, nøytropeni og mukositt skjevt fordelt mellom studiearmene med overrepresentasjon blant mottakere av kombinasjonsbehandling for grad 1 og 2. For nøytropeni gjelder dette også for bivirkninger av grad 3. Av bivirkninger med grad 1 og 2, er de med muskel- og skjelettsmerter utelatt fra den helseøkonomiske modellen. Dette kan være problematisk ettersom smerter kan anses å påvirke livskvalitet.

Noen bivirkninger av grad 3 er inkludert med kostnader observert for polikliniske opphold, selv om de etter definisjonen ville behøve sykehusinnleggelse og står oppført i margforklaringen til den innsendte helseøkonomiske modellen at de behøver dette.

Legemiddelverket har foretatt en generell oppdatering av kostnader i henhold til satser i Innsatsstyrt finansiering for 2017 [17]. For noen bivirkninger, som eksempelvis dype venetromboser har Legemiddelverket forkastet kostnadsestimatet til Eli Lilly ettersom kostnaden for dette var et foreslått poliklinisk opphold på sykehus.

Inklusjon av bivirkninger er dog både mht. kostnader og endringer i livskvalitet av underordnet betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data på helserelatert livskvalitet ble ikke samlet inn direkte fra pasientene i JGDG-studien. Eli Lilly har gjort et litteratursøk og funnet tre studier de mener er relevante for den helseøkonomiske analysen.

Innsendt modell

I kostnadseffektivitetsanalysen er hovedanalysen basert på nyttevekter fra Reichardt et al [18]. I Reichardt-studien ble det samlet inn helserelatert livskvalitetsdata fra pasienter med metastatisk ben- og bløtvevssarkom ved hjelp av måleinstrumentet EQ-5D. Disse helsetilstandene ble så koblet opp mot UK-tariff [19] for å få ut nyttevekter for stadiene PFS og PD. Eli Lilly skiller mellom «first-line» (ikke fått tidligere behandling) og «any line» (fått én eller flere behandlinger tidligere) for valg av nyttevekter. Eli Lillys hovedanalyse baserer seg på den justerte «first-line» populasjonen fra JGDG. I modellen er det mulig å velge ITT-populasjonen («any line») fra JGDG, men da bruker Eli Lilly en sammensatt helsenytte fra flere studier [18, 20].

Som et alternativ til hovedanalysen kan man også velge å modellere nytte ved hjelp av stadiene «PFS med respons» og «PFS uten respons». Dette alternativet benytter sammensatte nyttevekter fra tre ulike studier [18, 20, 21].

Verdiene for nyttetap som ble benyttet i modellen var de samme i begge behandlingsarmer. Disse ble basert på en rekke ulike studier og forutsetninger etter et møte mellom Eli Lilly og UK Advisory Board (kliniske eksperter) 12. april 2016.

Legemiddelverkets vurdering

Livskvalitetsdata innhentet med det generiske måleinstrumentet EQ-5D, verdsatt av den generelle befolkningen med UK-basert tariff, er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Når det gjelder inndelingen av responsstatus forblir det usikkert om helserelatert livskvalitet kan knyttes opp til denne inndelingen og være representativ utenfor en studiesituasjon.

Legemiddelverket mener det er mest korrekt å benytte nyttevektene fra Reichardt et al. da disse reflekterer norsk klinisk praksis, som inkluderer både behandlingsnaive- og tidligere behandlede pasienter. I tillegg introduseres det ytterligere usikkerhet når Eli Lilly utleder nyttevekter på bakgrunn av ulike kilder av varierende kvalitet («any line»). Nyttevektene fra Reichardt et al. som ble brukt i den helseøkonomiske modellen («any line») var et vektet gjennomsnitt av første –og andre behandlingslinje i PFS. Utelukket fra dette gjennomsnittet var pasienter senere enn andre behandlingslinje.

Legemiddelverket mener det er mest korrekt å benytte et vektet gjennomsnitt av alle linjers behandling, da dette også bedre reflekterer modellstrukturen, som kun skiller mellom førstelinje og andre- eller senere linjers pasienter. I tillegg har Lilly sammenslått nyttevekter fra Delea et al. [22]. Ved å ta hensyn til pasienter i alle linjer går den gjennomsnittlige nyttevekten fra Reichardt et al. fra 0,71 til 0,73 i preprogrdiert helsestadie og fra 0,51 til 0,56 i progrediert helsestadie.

En svakhet med Reichardt et al. er at studiepopulasjonen er noe ulik studiepopulasjonen fra JGDG. I tillegg var det få deltagere i studien. Legemiddelverket mener imidlertid at av de tilgjengelige nyttevektene, er Reichardt et al. de mest passende.

Legemiddelverket godtar bruken av Reichardt et al. som grunnlag for helsenytte for pasienter med avansert bløtvevssarkom.

4 ØKONOMISK ANALYSE

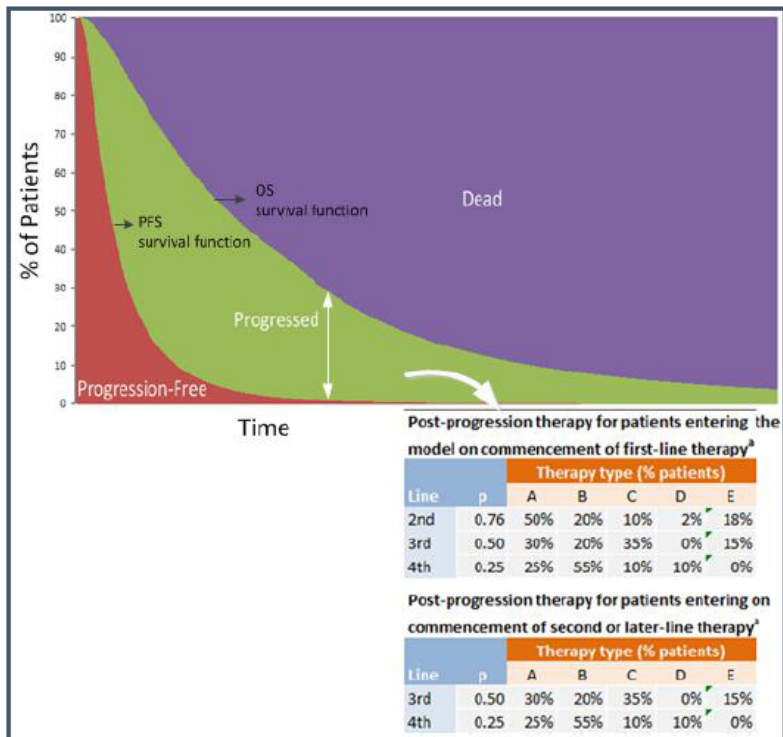
I den økonomiske analysen sammenlignes olaratumab i kombinasjon med doksorubicin med doksorubicin monoterapi. Som tidligere beskrevet mener Legemiddelverket det er analysen hvor også pasienter som kan ha mottatt tidligere behandlinger som er mest relevant å vurdere («any-line», ITT-populasjonen).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Eli Lilly har sendt inn en såkalt «partitioned survival» modell, også kjent som en «areal under kurve»-modell, se Figur 4 under. Modellen består av tre gjensidig ekskluderende stadier: «progresjonsfri», «progresdiert» og «død». Pasientene starter i modellen som progresjonsfrie. Tiden de tilbringer i de ulike stadiene bestemmes fra PFS- og OS-kurvene. Arealet under PFS-kurven dikterer andelen pasienter i stadiet «progresjonsfri» over tid. Arealet over OS-kurven viser andelen døde pasienter over tid. Arealet mellom OS- og PFS-kurvene gir dermed andelen pasienter som har progresdiert over tid. Modellen har en sykluslengde på 1 uke, det vil si at alle kostnader og effekter kalkuleres og adderes ukentlig, til modellens slutt (25 år).

Når pasienten havner i stadiet «progresdiert», kan hun få en senere linjes behandling («post-progression treatment») eller «best supportive care». I Figur 4 illustreres dette ved terapivalgene A – E. Antall behandlingslinjer pasientene får estimeres fra andelen av pasientene som mottok henholdsvis én, to, tre eller fire senere linjers behandling fra JGDG-studien, justert for pasientene som fikk olaratumab etter progresjon med doksorubicin monoterapi [10].



PFS = progression-free survival; OS = overall survival.

Notes: Both curves are illustrative.

p = probability of receiving each line of therapy among those patients that have progressed.

^a Example approach and data shown for illustrative purposes only.

Figur 4 Modellstruktur

Eli Lillys hovedanalyse består av den justerte «first-line» populasjonen. Median alder er 60 år og tidshorisonten er satt til 25 år. Pasienter som progredierer kan få senere linjers behandling, opp til 4. linje. Dette modelleres som gjennomsnittskostnader basert på frekvens- og kostnadsdata hovedsakelig fra henholdsvis JGDG-studien og Jönsson et al. [23].

Modellen er relativt transparent. Enkelte modellparametere er dårlig beskrevet og det er uklart hvordan verdiene er fremkommet. For de mest relevante parametrene, er det lagt inn muligheter for Legemiddelverket å endre verdiene. Når det gjelder parametrisering av OS, er det lagt inn en rekke forhåndsdefinerte valg.

Legemiddelverkets vurdering

«Areal under kurve»-modellering med tre gjensidig ekskluderende stadier er en etablert metode innen onkologifeltet. Man kunne tenke seg flere stadier som representerer senere linjers behandling, men dette ville gjort modellen mer komplisert. Andelene som fikk påfølgende behandlinger etter progresjon var sammenlignbare mellom intervensjons- og komparatorarmen. Når det gjelder gjennomsnittlige kostnader for senere linjers behandling hentet fra Jonsson et al., hersker det noe tvil om disse kostnadene er representative for norsk klinisk praksis. Hvilken og antall behandlinger en pasient får vil være avhengig av flere faktorer, blant annet pasientens allmentilstand og hvilken undergruppe av aSTS pasienten har (av over 50 undergrupper). Det vil derfor være vanskelig å fastslå et representativt bruksmønster for norsk klinisk praksis. I mangel av bedre kilder, godtas kostnadsdata hentet fra Jonsson et al.

Som diskutert i kapittel 3.1 er OS HR feil i modellen når man velger den justerte «first-line» populasjonen. Legemiddelverket ser derfor bort fra dette valget i den innsendte modellen.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen, med enkelte justeringer i parameterverdier, se avsnitt 4.2.2.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen benytter i utgangspunktet et samfunnsperspektiv der produksjonsvirkninger er inkludert. Det er imidlertid lagt inn et valg som endrer modellen til et begrenset samfunnsperspektiv uten produksjonsvirkninger. Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 % i henhold til Finansdepartementets anbefalte kalkulasjonsrente. Tidshorisonten er satt til 25 år, med mulighet for kortere horisonter.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til Legemiddelverkets praksis og prinsippene for prioritering [24], endres analyseperspektivet til et begrenset samfunnsperspektiv der fremtidige produksjonsvirkninger ikke tas med i analysen.

Tidshorisonten på 25 år virker i utgangspunktet noe høy, basert på tilbakemeldinger fra norske klinikere. Det kan allikevel ikke utelukkes at enkelte pasienter som oppnår god tumorrespons, slik at reseksjon kan gjennomføres, vil kunne oppnå en overlevelse på 25 år (pasienten blir «kurert» og lever dermed like lenge som den gjennomsnittlige befolkningen). Legemiddelverket godtar derfor en tidshorisont på 25 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Olaratumab har MT for to pakningsstørrelser: 190 mg og 500 mg. På utredningstidspunktet, er kun 500 mg markedsført på det norske markedet. Eli Lilly har i sin hovedanalyse basert legemiddelkostnadene på at begge pakningsstørrelser er tilgjengelige. Oppgitt pris per pakning er henholdsvis NOK 5 422 og 14 213.

Modellert forbruk er omtalt i kapittel 3.2. Svinn som følge av at pasienter ikke deler åpne pakninger er standard i modellen.

Pasienter som får sykdomsprogresjon, kan få inntil fire senere linjers behandling, jf. kapittel 4.1.

I tillegg til selve legemiddelkostnadene, er også kostnader forbundet med oppfølging og administrasjon av legemiddel inkludert i modellen. Videre er kostnader knyttet til bivirkninger av grad ≥ 3 inkludert i modellen. Frekvensfordelingen til disse kostnadene baserer seg på studiedata fra JGDG. Tilslutt tilkommer en generell kostnad for helsetjenesten forbundet med aSTS pasienter hentet fra Jonsson et al. [23]. Disse kostnadene antas å variere avhengig av pasientens helsetilstand (pre- eller post progresjon).

Eli Lilly antar i sin hovedanalyse at kostnadene for senere linjers behandling ikke er avhengig av post-progresjon overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering

De direkte kostnadene inkludert i modellen er relevante. Når det gjelder kostnadsestimatene fra Jonsson et al. (generelle kostnader forbundet med aSTS-pasienter og bivirkninger), er det uklart hvordan disse er implementert i modellen. Videre er det usikkert hvorvidt disse gjenspeiler norsk klinisk praksis. Det foreligger ingen redegjørelse fra Eli Lilly for å sannsynliggjøre at disse estimatene er representative for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket er ikke enig i Eli Lillys antakelse om at økt overlevelse som følge av behandling med olaratumab, ikke fører til økt forbruk av senere linjers behandling. Median PFS var 6,6 og 4,1 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Av disse fikk henholdsvis 66,7 og 68,7 % av pasientene i intervensjons- og komparatorarmen én eller flere senere linjers behandling. Majoriteten av pasientene får altså senere linjers behandling etter progresjon. Tiden pasientene sto på senere linjers behandling er imidlertid ikke analysert. Det er nærliggende å tro at økt post-progresjon overlevelse vil føre til økt post-progresjon behandling.

Legemiddelverket godtar bruken av begge pakningsstørrelser i modellen, med forutsetning at begge pakningene er tilgjengelige på det norske markedet dersom olaratumab besluttes å tas i bruk. Dersom 190 mg-pakningen ikke er tilgjengelig, har Legemiddelverket gjort en scenarioanalyse der kun 500 mg-pakningen inngår i analysen.

Legemiddelverket godtar kostnadsestimatene brukt i modellen (inklusive Jonsson et al), men presiserer at disse ikke er fullt ut validerte og derfor ikke kan brukes uten videre ved eventuelle framtidige metodevurderinger. Når det gjelder kostnader knyttet til behandling post-progresjon, mener Legemiddelverket at det er rimelig å anta at økt overlevelse medfører økte behandlingskostnader. Legemiddelverket har i tillegg gjort sensitivitetsanalyser på dette punktet, se Tabell 10.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I Eli Lilly sin hovedanalyse benyttes et samfunnsperspektiv der indirekte kostnader som produksjonsvirkninger inngår i analysen. Modellen åpner imidlertid for å velge et begrenset samfunnsperspektiv der indirekte kostnader som transportkostnader tas med i analysen, men der produksjonsvirkninger er utelatt, jf. St. Meld. 34 om prioriteringer i helsetjenesten [24].

Legemiddelverkets vurdering

I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer velges et begrenset samfunnsperspektiv uten produksjonsvirkninger i den innsendte helseøkonomiske modellen. Transportkostnader er imidlertid inkludert.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Eli Lillys hovedanalyse

Tabell 8: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Olaratumab + doksorubicin	Doksorubicin	Differanse
Totale kostnader	1 048 725	239 475	809 251
Totale QALYs	2,07	1,20	0,87
Totale leveår	3,55	2,02	1,52
Merkostnad per vunnet QALY			929 211
Merkostnad per vunnet leveår			530 984

Eli Lilly sin analyse der olaratumab i kombinasjon med doksorubicin sammenlignes med doksorubicin alene, gir en merkostnad per vunnet QALY på ca. 930 000 kr.

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Eli Lillys analyse bortsett fra følgende:

- Pasientpopulasjon uavhengig av eventuell tidligere mottatt behandling («any-line»)
- PFS endret fra utprøvervurdert til uavhengig radiologisk komité
- Mulig behandlingsslengde med doksorubicin endret fra 6 til 8 sykluser
- Senere behandling avhengig av overlevelse etter progresjon
- Oppdaterte nyttevekter fra Reichardt et al.
- Oppdaterte DRG-satser for bivirkninger
- Kostnader for kirurgi og strålebehandling hentet fra JGDG-studien

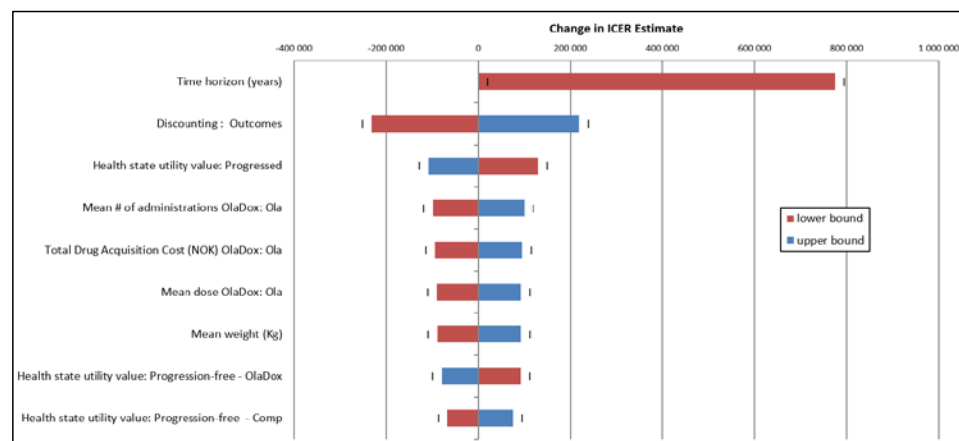
Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 9: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Olaratumab + doksorubicin	Doksorubicin	Differanse
Totale kostnader	1 260 140	370 450	889 690
Totale QALYs	1,92	1,22	0,69
Totale leveår	3,26	2,04	1,21
Merkostnad per vunnet QALY			1 281 757
Merkostnad per vunnet leveår			732 275

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:



Figur 5 Enveis sensitivetsanalyser

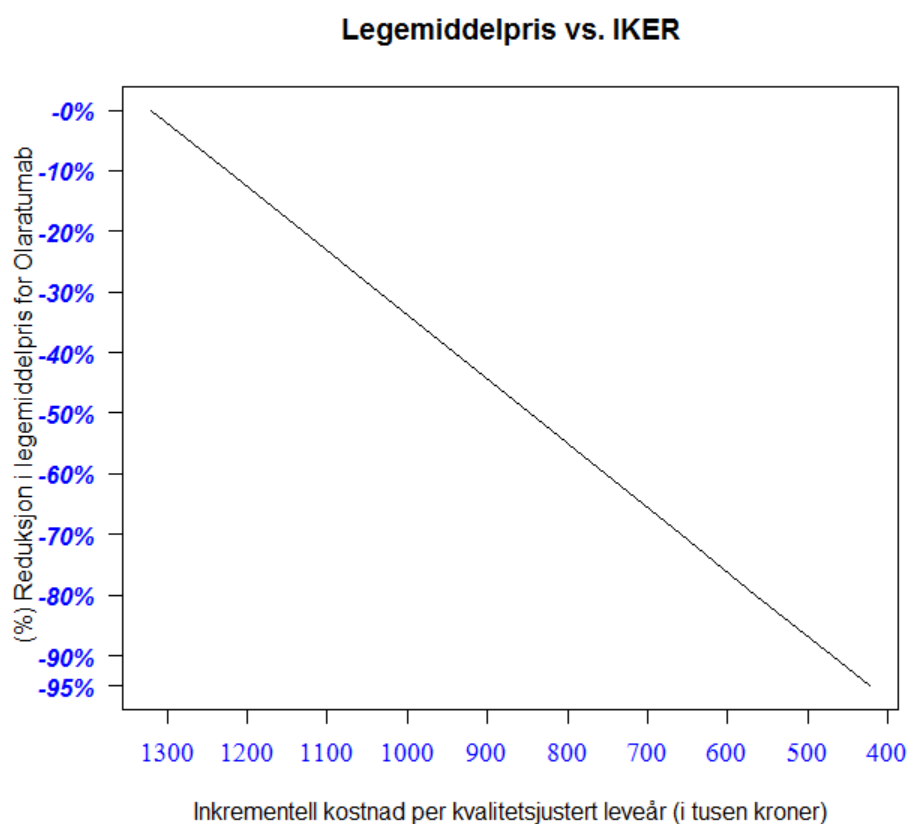
Videre har Legemiddelverket gjennomført en rekke scenarioanalyser, se Tabell 10. Resultatene fra disse viser at resultatet fra hovedanalysen er relativt robust.

Tabell 10 Scenarioanalyser

Scenario	Merkostnad per vunnet QALY
Kun 500 mg pakning	1 449 307
Behandling med dokсорubicin opptil 6 sykluser	1 280 255
Behandling post-progresjon kostnadsfaktor = 1	1 208 924
Behandling post-progresjon kostnadsfaktor = 2	1 354 590
Log-normal parameterisering av OS	1 467 787
Tidshorisont 15 år ²	1 335 363
Stratifiserer på behandlingslinje, i tillegg til å anta effekt av olaratumab utover studieoppfølgingsperioden (HR=0,81 og langtids effekt =12 mnd.)	1 242 596
Justert «first-line» populasjon	1 180 634

² I figur 5 Enveis sensitivitetsanalyser, er lower bound 3,9 år (studiedata). Dette gir et stort utslag i IKER, mens det i scenarioanalysen (15 år), noe som gir et mindre utslag på IKER.

Figur 6 viser hvordan IKER endres som følge av en prosentvis reduksjon i legemiddelprisen til olaratumab.



Figur 6 IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets base case

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av olaratumab i kombinasjon med doksorubicin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for olaratumab i kombinasjon med doksorubicin sammenlignet med doksorubicin alene:

1 281 757 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

732 275 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at olaratumab i kombinasjon med doksorubicin ikke er et kostnadseffektivt tiltak for behandling av avansert bløtvevskreft.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det finnes ikke gode tall for forekomst av avansert bløtvevssarkom i Norge. Grunnene til dette kan være heterogen diagnostikk og derav manglende felles diagnosekategori gitt ved eksempelvis ICD-10 kode. Anslag for forekomst av bløtvevssarkom må derfor finnes indirekte. Fra Sarkomgruppen på Radiumhospitalet finnes tall for tilfeller diagnostisert i Helse Sør-Øst i årene 2013-2015. Ved å anta at bløtvevssarkom opptrer likefordelt i hele landet kan man komme fram til et anslag for det totale antallet med utgangspunkt i andelen av Norges befolkning som er bosatt i Helse Sør-Øst [25]. I gjennomsnitt ble det diagnostisert 126 tilfeller årlig på Radiumhospitalet (fratrukket GIST) i dette tidsrommet. Ratioen av befolkningen som sogner til Helse Sør-Øst mot Norges totale befolkning er rundt 1,78. Totalt for Norge gir dette 224 tilfeller i året.

Tabell 11: Antall nydiagnostiserte pasienter med bløtvevssarkom fratrukket GIST ved Radiumhospitalet. Fra Nasjonalt kompetansesenter for sarkom [4], tabell 2.3 og 2.3.3.

	2013	2014	2015
Antall nye tilfeller med bløtvevskreft fratrukket GIST, Radiumhospitalet	142	124	111

Legemiddelverket avviker i sine anslag for forekomst av bløtvevskreft fra tall sendt inn av Eli Lilly som anses for å være for høye. Eli Lilly benyttet i sine anslag for budsjettvirkning tall for forekomst i de nasjonale retningslinjene fra år 2006-2010, inklusive GIST, fremskrevet til år 2022.

Andelen metastatisk kreft beskrives også i årsrapporten til Sarkomgruppen på Radiumhospitalet [4], men kun for det totale antallet tilfeller, som også inkluderer GIST. Det opplyses å være gjennomsnittlig 11% for de tre årene 2013-2015. Denne lave andelen kommenteres i årsrapporten, uten at en forklaring blir gitt. Legemiddelverket anser dette anslaget som for lavt, mulig grunnet at kun en mindre andel vil inneha metastaser ved diagnosetidspunktet. Fra en epidemiologisk undersøkelse av metastasefri overlevelse i lys av konkurrerende risiko ved død, angis andelen metastaser til 30% inntil 9 år etter opprinnelig diagnose [26]. Siden pasienter med metastase har kort levetid vurderer Legemiddelverket at prevalensen til denne gruppen vil kunne være tilnærmet lik insidensen. Ikke alle med metastatisk sykdom vil være i stand til å gjennomgå behandling og NICE anslår at dette vil gjelde 20% av aktuelle tilfeller [27].

I mangel på bedre estimater for fremtidig forekomst, fremskriver Legemiddelverket antall nye tilfeller for budsjettårene 2018-2022 i takt med fremskrivninger for Norges befolkning. Anslag for befolkningsendring finnes ved SSB, hovedalternativet [25] rundt +1% årlig. Årlig antall tilfeller tar derfor utgangspunkt i 224 tilfeller for årene 2013-2015 fremskrevet til år 2022.

Eli Lilly anslår markedsandelen til å være 50% i 2018, stigende til 80% i 2022.

Tabell 12. Forventet antall pasienter behandlet med olaratumab over den neste femårsperioden – dersom olaratumab anbefales

	År 1 - 2018	År 2 - 2019	År 3 - 2020	År 4 - 2021	År 5 - 2022
Antall nye tilfeller med bløtvevskreft	233	235	238	240	243
Antall med metastase (30%)	70	71	71	72	73
Antall med metastase uaktuelle for behandling (20%)	14	14	14	14	15
Antall pasienter aktuelle for behandling med olaratumab+doksorubicin	56	56	57	58	58
Andel (%) av markedet	50%	60%	80%	80%	80%
Antall pasienter behandlet med olaratumab+ doksorubicin	28	34	46	46	47

Det forventede antall pasienter gjengis i tabellen under.

Tabell 13: Forventet antall pasienter behandlet med olaratumab den neste femårsperioden – dersom olaratumab ikke anbefales

	År 1 - 2018	År 2 - 2019	År 3 - 2020	År 4 - 2021	År 5 - 2022
Lartruvo (olaratumab)	0	0	0	0	0
Doksorubicin	56	56	57	58	58

En grunn til at det aktuelle pasientantallet kan være lavere enn beregnet vil kunne skyldes at antall tilfeller også inkluderer barn og unge. Et anslag for årlig antall barn og unge kan være 8-9 stk. i henhold til at 140 tilfeller barnekreft oppdages årlig samt at rundt 6% av disse har bløtvevskreft. Dette tas ikke hensyn til i Legemiddelverkets beregning, men vil kunne bidra til en overestimering av budsjettkonsekvensene.

Det finnes ulike grunner til at det faktiske antallet pasienter kan være høyere enn det som legges til grunn i budsjettberegningene. Grunnet heterogen diagnostikk kan selve antallet med bløtvevskreft være høyere, eksempelvis grunnet kreft som behandles på gynekologiske avdelinger. Dette tas ikke hensyn til i Legemiddelverkets beregning, men vil kunne bidra til noe underestimering av budsjettkonsekvensene.

Pasienter med lokal høygradig kreft vil kunne motta kombinasjonsbehandling med doksorubicin og ifosfamid. Pasienter aktuelle for olaratumab skal ikke ha mottatt doksorubicin tidligere, men en andel av pasientene som anses som uegnede til å motta kombinasjonsbehandling med doksorubicin og ifosfamid

vil kunne komme i betraktning for behandling med olaratumab i kombinasjon med doksorubicin ved senere tilbakefall. Eli Lilly angir i henhold til unavngitt klinisk ekspert at 70% av pasienter med lokal høygradig kreft vil motta doksorubicin og ifosamid som kombinasjonsbehandling [7]. Dette tas ikke hensyn til i Legemiddelverkets beregninger.

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Kostnaden for olaratumab er basert på maksimal AUP inkl. mva. og dosering ut fra gjennomsnittsvekt på 79 kg (HUNT3), 14 mg/kg og i gjennomsnitt 19,4 administrasjoner, basert på JGDG studien (i intervensjonsarmen).

Tabell 14. Kostnader forbundet med bruk av olaratumab

Beskrivelse	Anslag
Olaratumab mg per administrering = Kroppsvekt * mg/kg dosering (79,24 * 14)	1 109 mg
2x Olaratumab 500 mg inklusive mva + 1x Olaratumab 190 mg inklusive mva (a)	42 210 NOK
Administrasjonskostnad (b)	1 250 NOK
Antall administreringer (c)	19,4
Kostnad per pasient (a+b)*(c)	843 124 NOK

Kostnaden ved bruk av doksorubicin er ubetydelig og har derfor ikke betydning for budsjettvirkningen. Som for vurderingen av kostnadseffektivitet i kapittel 4 vil også budsjettberegningene avhenge av om pakningsstørrelsen på 190 mg gjøres tilgjengelig.

5.3 BUDSJETTVERKNING

Den estimerte budsjettvirkningen ved innføring av metoden er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1 - 2018	År 2 - 2019	År 3 - 2020	År 4 - 2021	År 5 - 2022
Lartruvo (olaratumab) anbefalt tatt i bruk	23 500 000	28 500 000	38 500 000	38 900 000	39 300 000

Budsjettvirkningen ved år fem i Tabell 15 avviker fra Eli Lillys estimat på 29 millioner kroner, som er basert på kun førstelinjepasienter og en lavere andel som utvikler aSTS.

Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over forventes behandling av aktuelle pasienter med Lartruvo (olaratumab) å føre til en total årlig budsjettkonsekvens på 39 millioner kroner inklusive merverdiavgift i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 DISKUSJON

Olaratumab i kombinasjon med doksorubicin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med olaratumab monoterapi inntil sykdomsprogresjon, har vist effekt hos pasienter med aSTS. Effektstudien var en randomisert, ublindert fase I/II-studie med relativt få pasienter. Inntil siste observerte dødsfall ved 32,5 måneder, var tiden til død sammenlignet med doksorubicin monoterapi henholdsvis 23 og 16 måneder, tilsvarende en meroverlevelse på gjennomsnittlig 7 måneder. Effekten på PFS var imidlertid beskjeden og i gjennomsnitt skilte det kun 2 måneder mellom armene i favør kombinasjonsbehandling.

I den innleverte helseøkonomiske modellen ble kombinasjonsbehandlingen kun sammenlignet med doksorubicin monoterapi. Selv om dette er den mest vanlige behandlingen, er det flere andre legemidler som benyttes ved medikamentell behandling av aSTS. Terapivalg vil være avhengig av hvilken undertype bløtvevssarkom som behandles. Blant annet er det ved synovialt sarkom vanlig å benytte kombinasjonsbehandlingen av doksorubicin og ifosfamid. Bivirkningsprofilen er verre ved kombinasjonsbehandling. Legemiddelverket har i dette tilfellet godtatt doksorubicin monoterapi som eneste komparator, da dette er den viktigste og mest brukte behandlingen. Inklusjon av flere komparatorer ville gjort modellen mer komplisert uten nødvendigvis å tilføre noe substansielt til analysen.

En viktig begrensning i modellen er at effektdata var hentet fra en ublindert fase I/II studie med få pasienter. Når type behandling i studien ikke er blindert for pasientene, kan det ofte føre til en overdreven effekt i intervensjonsarmen. Studien var også av relativ kort varighet (47 måneder). Inntil det foreligger mer robuste langtidsdata må man derfor være varsom i tolkningen av de parametriserte langtidseffektene som følge av behandling med olaratumab.

Livskvalitetsdata ble ikke samlet inn fra JGDG-studien. Eli Lilly har hentet inn nyttevekter fra et litteratursøk. Eli Lilly identifiserte tre kilder som de mente var relevante for denne analysen. Det er knyttet en del usikkerhet til alle tre kildene med hensyn på både kvalitet og validitet. Dette er også erkjent av Eli Lilly i deres innsendte modellrapport [28].

En rekke momenter kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Parametrisert langtidsoverlevelse overvurderer andelen langtidsoverlevende
- Nyttevektene brukt i modellen er for høye
- Forbruket av olaratumab i klinisk praksis er høyere enn forbruket observert i JGDG-studien, for eksempel om pasienter fortsetter med olaratumab etter progresjon av sykdom.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet

- Parametrisert langtidsoverlevelse undervurderer andelen langtidsoverlevende
- Nyttevektene brukt i modellen er for lave
- Legemiddelkostnadene for olaratumab er lavere enn det som er angitt i modellen.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Alvorlighet*
Bløtvevssarkom rammer mennesker som i fravær av sykdommen har mange gode leveår igjen. Pasienter aktuelle for behandling med olaratumab og doksorubicin har en dårlig prognose som raskt kan føre til store helsemessige komplikasjoner og død. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca. 17,5 QALYs.
- *Dokumentert klinisk effekt*
Legemiddelverket mener innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom olaratumab i kombinasjon med doksorubicin mot doksorubicin alene. Imidlertid er langtids effektforskjellene meget usikre. PFS og OS er basert på en liten studie med få pasienter. Denne usikkerheten reflekteres i utstedelsen av betinget MT, der Eli Lilly har fått pålegg om å supplere med data fra andre studier.
- *Kostnadseffektivitet*
Legemiddelverket anser ikke Lartruvo som kostnadseffektiv behandling gitt de helsegevinstene legemidlet tilfører sammenstilt med den økte ressursbruken som legemidlet er forbundet med. Denne vurderingen bygger på innsendt dokumentasjon fra Eli Lilly. Kostnad per kvalitetsjustert leveår vurderes å ligge rundt NOK 1 300 000.

Statens legemiddelverk, 1-11-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Leung-Ming Yu
Søren Toksvig Klitkou

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom. Oslo: Helsedirektoratet; 2015.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Olaratumab.
3. Bjerkehagen B, Smastuen MC, Hall KS, Skjeldal S, Bruland OS, Smeland S, et al. Incidence and mortality of second sarcomas - a population-based study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2013;49(15):3292-302.
4. Nasjonal kompetansetjeneste for sarkom. Årsrapport 2013-2014-2015. Sarkomprogrammet på Radiumhospitalet, OUS. Radiumhospitalet Oslo universitetssykehus2016.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Doxorubicin.
6. Eli Lilly. Systematic Literature Review for Clinical Trials Evaluating Treatments for Advanced Soft Tissue Sarcoma. 2017.
7. Eli Lilly. Single technology assessment: Lartruvo™ (olaratumab) in combination with doxorubicin as first-line treatment for adult patients with advanced soft tissue sarcoma. 2017.
8. European Medicines Agency. Assessment report Lartruvo. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2016.
9. Midthjell K, Lee CMY, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clinical Obesity*. 2013;3(1-2):12-20.
10. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388(10043):488-97.
11. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(1):150-7.
12. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;112(7):1585-91.
13. Savina M, Le Cesne A, Blay J-Y, Ray-Coquard I, Mir O, Toulmonde M, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. *BMC Medicine*. 2017;15(1):78.
14. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, Terrier P, Bonvalot S, Collin F, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2011;117(5):1049-54.
15. Health UDo, Services H. Common terminology criteria for adverse events v4. 03. 2010.
16. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
17. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2017. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
18. Reichardt P, Leahy M, Garcia del Muro X, Ferrari S, Martin J, Gelderblom H, et al. Quality of Life and Utility in Patients with Metastatic Soft Tissue and Bone Sarcoma: The

Formatert: Norsk (bokmål)

Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study. *Sarcoma*. 2012;2012:11.

19. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
20. Amdahl J, Manson SC, Isbell R, Chit A, Diaz J, Lewis L, et al. Cost-Effectiveness of Pazopanib in Advanced Soft Tissue Sarcoma in the United Kingdom. *Sarcoma*. 2014;2014:14.
21. Shingler SL, Swinburn P, Lloyd A, Diaz J, Isbell R, Manson S, et al. Elicitation of health state utilities in soft tissue sarcoma. *Quality of Life Research*. 2013;22(7):1697-706.
22. Delea TE, Amdahl J, Nakhaipour HR, Manson SC, Wang A, Fedor N, et al. Cost-effectiveness of pazopanib in advanced soft-tissue sarcoma in Canada. *Current Oncology*. 2014;21(6):e748-e59.
23. Jönsson L, Justo N, Musayev A, Krishna A, Burke T, Pellissier J, et al. Cost of treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma who respond favourably to chemotherapy. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *European journal of cancer care*. 2016;25(3):466-77.
24. Verdier i pasientens helsetjeneste— Melding om prioritering. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015-2016).
25. Statistisk sentralbyrå. Befolkningsframskrivinger. Tabell: 11168: Framskrevet folkemengde 1. januar, etter kjønn og alder, i 9 alternativer (K) (B). 2017.
26. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, Blay J-Y, Piperno-Neumann S, Chevreau C, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer*. 2014;120(21):3361-9.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Committee papers. Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. Single Technology Assessment 2017.
28. Eli Lilly. Economic Value Tool for Olaratumab in Advanced Soft Tissue Sarcoma - Final Health Economic Model Report: Norway. 2017.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling for avansert bløtvevssarkom med doksorubicin.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen QALE er forventet gjenværende levetid målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori og norske dødelighetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Alder for de aktuelle pasientene er hentet fra Bjerkehagen et al. [3] og satt til 60 år, mens prognose uten behandling er basert på anslag fra innsendt helseøkonomisk modell.

Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	60
Forventet QALE for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	18,8
Forventet QALE med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	1,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	17,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17,5 QALYs.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk Telefon 22 89 77 00 www.legemiddelverket.no Kto. 7694 05 00903
Strømsveien 96, 0663 Oslo Telefaks 22 89 77 99 post@legemiddelverket.no Org.nr. NO 974 761 122

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenge 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:

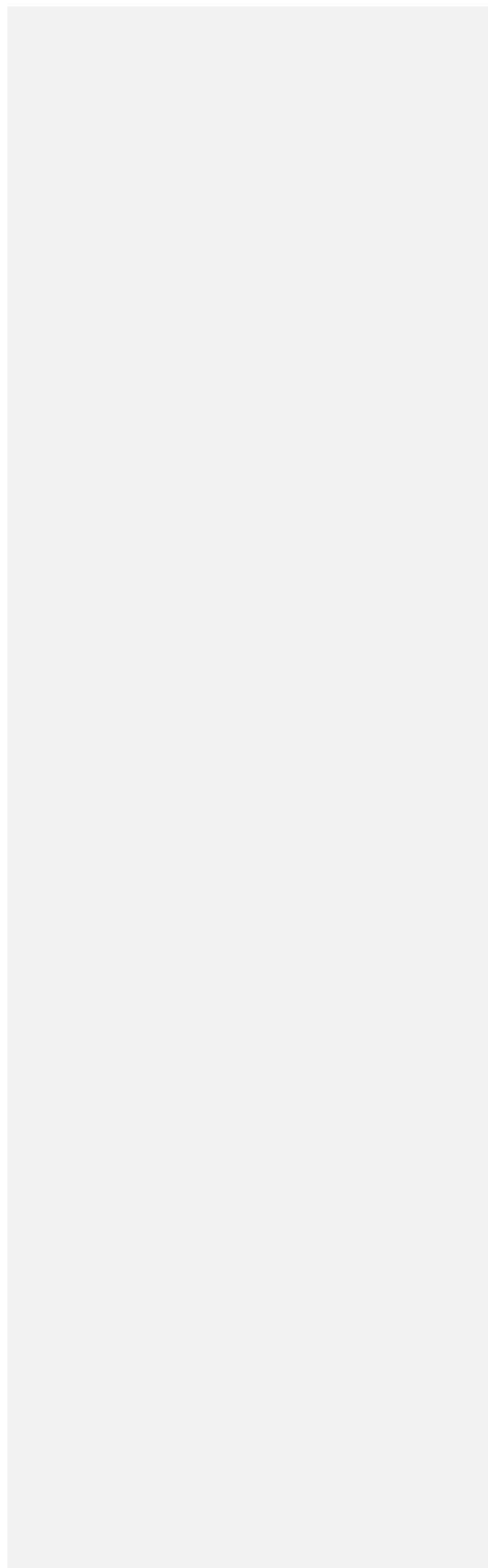
$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

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 *sensitivitetsanalyse* 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 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)



Response to NoMA's report on Lartruvo received September 11, 2017.

Eli Lilly appreciates the opportunity to further inform on the STA of olaratumab. From a general point of view, we believe it might exist some misinterpretations on how NoMA has understood parts of our application. Lilly asked for the opportunity to discuss these in a face-to face meeting with NoMa, but that was not possible. It's important for us to clarify this aspect thoroughly in this response, and it's related to the following aspects:

1. First-line vs any-line as setting in analysis
2. Subsequent cost of surgery and radiotherapy
3. Cost of subsequent active systemic anticancer therapy

1. First-line vs any-line as setting in analysis

What is first line treatment?

The definition of "first-line" is specific to the treatment of inoperable **advanced/metastatic STS**. A minority of the first-line advanced/metastatic STS patient population might have received prior adjuvant or neo-adjuvant treatments at earlier stages of their disease; however, the initial treatment that they eventually receive for their advanced/metastatic STS is still defined as first-line. This is not specific for just STS, but the clinically accepted way of defining treatment lines in other cancers as well.

Eli Lilly's submission for reimbursement of olaratumab (OLA) plus doxorubicin (DOX) is for the first-line treatment of advanced STS only (please see Eli Lilly's submission of February 14th 2017), in line with the clinical accepted definition above. NoMA has changed the base case scenario setting from first-line of treatment to "any line" of treatment, which is based on the entire ITT population in the US-based, JGDG trial (first, second and later lines of treatment). The use of the any line of treatment for a submission for reimbursement in first-line use only is inappropriate, and therefore the cost-utility analysis results produced in NoMA's analysis are incorrect.

Why first line is appropriate in the analysis: Olaratumab is only clinically relevant in a first line setting:

According to national treatment guidelines, doxorubicin, as monotherapy or combination therapy represents the backbone for first line treatment of advanced/metastatic STS in Norway (Nasjonalt handlingsprogram, 03-2015). This is also reflected in standard Norwegian clinical practice and is acknowledged in NoMA's Lartruvo report. Given the fact that OLA will be added to DOX, OLA will consequently only be relevant in a first line setting. DOX has cumulative cardio toxic effects. Consequently, a defined generic limit is put on the total dosage of doxorubicin that patients can receive during their lifetime. Given the lifetime cumulative dose limit related to DOX, only a very few, if any, Norwegian STS patients will be eligible to receive the OLA+DOX regimens in 2nd or later lines settings in advanced/metastatic STS.

In the rare cases where Norwegian patients have received prior adjuvant or neo-adjuvant treatment for earlier stages of their disease, OLA+DOX will never be a treatment option, neither in the first-line nor later line settings for advanced/metastatic STS. This is because the cumulative DOX dose-limit will be reached during the adjuvant treatment period (DOX+ifosfamide (IFOS)) is the standard of care

in the adjuvant setting according national guidelines), and patients will consequently no longer be candidates for DOX (+OLA) in a later advanced/metastatic setting of the disease. Further, the approved label of olaratumab requires that the candidates for OLA+DOX are DOX-naïve. Hence, patients who have previously been treated with adjuvant or neo-adjuvant therapy (DOX+IFOS) will not be candidates for OLA+DOX treatment as per the approved label. This interpretation of the current Norwegian treatment practices as summarized, and the consequences for OLA+DOX is supported by Norwegian sarcoma experts.

The JGDG study was conducted in the US, where first-line treatment with gemcitabine plus docetaxel is common. Indeed 20% of the JGDG ITT population had previously received this regimen as first-line treatment, and a treatment pattern study conducted by Eli Lilly in the US found that 27% (325/1227) of advanced STS patients over the age of 65 received gemcitabine plus docetaxel as first-line treatment (Lorenzo et al., 2016). Consequently, a relatively high proportion of second and later line advanced STS patients in the US were DOX naïve and therefore eligible for the OLA+DOX regimen. The proportion of patients receiving second- or later-line therapy in Study JGDG was 35%. Performing the Norwegian cost-effectiveness analysis for entire (ITT) population of JGDG assumes the same proportion of Norwegian advanced STS patients would be eligible for, and treated with, OLA+DOX in later lines of therapy. This will not be the case in clinical practice in Norway based on Norwegian guidelines and clinical practice

To conclude; in current clinical practice, the vast majority of advanced STS patients in Norway receive DOX-based first-line regimens. Given the lifetime cumulative dose limit related to DOX, only a very few, if any, Norwegian STS patients will be eligible to receive DOX- regimens, including OLA+DOX, in 2nd or later lines in advanced/metastatic STS. This is also the case after DOX-based (neo)adjuvant treatments at earlier stages of their disease. Given these facts, the eligible patient population for OLA+DOX will be overwhelmingly first-line, and analysis should be done in line with Lilly's initial application.

"...attersom subgruppeanalyser er basert på et svært begrenset pasientantall" (Legemiddelverkets vurdering, section 3.1.)

NoMA argues that "the subgroup analyzes are based on a very limited patient sample" if only "first-line" is assessed. This is not correct as the first-line analysis was performed using data from the entire ITT population, but with line of treatment as a covariate. This allowed a first-line analysis to be performed, while reducing the uncertainty due to the smaller number (65% of the ITT population) of patients in first-line.

2. Kostnader for kirurgi og strålebehandling hentet fra JGDG-studien (Subsequent cost of surgery and radiotherapy as observed in JGDG study)

NoMA supports Eli Lilly on the use of health state costs as provided in Johnsons paper (Sabine study). However, for the cost of subsequent treatment with surgery and radiotherapy NoMA has changed the data source from Johnson's study (used in Eli Lilly's base case) to data observed in JGDG study. Eli Lilly cannot, from NoMA's report, find arguments and rational for this choice. Eli Lilly do not support the use of costs as observed in the JGDG study as this is inaccurate based on the differences in US and Norwegian clinical practice.

Detailed information about non-systemic anticancer therapeutic procedures received after discontinuation of study treatment in the phase 2 JGDG trial was not collected systematically. The study's electronic patients' reports only included a free text field with a general question for clinicians on which procedures were performed. No details about the intent or medical rationale for the procedures were solicited. Based on these limited data records some patients in JGDG received surgery and radiotherapy.

Further, using the JGDG study as the source of RT and surgery costs is not appropriate (as stated before) as it does not reflect Norwegian clinical practice. These costs were calculated based on the frequency of these procedures in US clinical practice (the JGDG trial was conducted exclusively in the US). Clinical practice in the US is different from practices in Norway, and US oncologists may take a more aggressive approach to treating STS patients. Norwegian STS experts confirm that the use of subsequent surgery in metastatic STS is very limited. They further describe that the use of these modalities is limited to intention of relieving the symptomatic burden for selected patients for the majority of the cases, and is less frequently done for life-longing purposes. Therefore, using the JGDG-based options for this aspect of the model will not be representative of Norwegian clinical practice and is expected to be a highly conservative approach.

3. Section 4.1.2 Kostnader (input data), Legemiddelverkets vurdering.

Senere behandling avhengig av overlevelse etter progresjon (Cost of subsequent active systemic anticancer therapy varies with survival post-progression)

«Legemiddelverket er ikke enig i Eli Lillys antakelse om at økt overlevelse som følge av behandling med olaratumab, ikke fører til økt forbruk av senere linjers behandling. Tiden pasientene sto på senere linjers behandling er imidlertid ikke analysert.»

This statement is incorrect since Eli Lilly have presented analyses, which address the duration of subsequent treatments. Table 13 in the model technical report shows the number of regimens of subsequent anticancer treatment that was received after study treatment in each arm of JGDG. These data reveal that similar proportions of patients in each arm received 1 (27% vs 30%), 2 (18% vs 21%), 3 (14% vs 9%), 4 (2% vs 3%) or more (6% vs 6%) subsequent regimens. The fact that patients in the OLD+DOX arm did not receive more subsequent regimens than the control arm patients in the JGDG study, despite having an average longer overall survival (OS), suggests that there is a limit to the number of treatment regimens that advanced STS patients receive and that patients in the control arm survived long enough to receive them. Since cancer regimens are typically administered until progression and since the time to progression for each subsequent regimen would be expected to be the same in both arms, it is reasonable to assume that both arms received similar durations and amounts of post-progression treatment.

Therefore, based on the JGDG trial data, there are no arguments supporting that longer post-progression survival leads to increased post-progression active systemic anticancer treatment.

We look forward to receive your comments to our response.

Kind regards,
Lidziya Vanahel Ulvenes