

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Liposomal kombinasjons- formulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos Liposomal)

ID2021_104

Vyxeos Liposomal til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapi relatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi relaterte forandringer (AML-MRC).

01.11.2023

Statens legemiddelverk

Forord

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

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

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

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Vyxeos Liposomal (daunorubicin/cytarabin innkapslet i liposomer). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk, alvorlighet og usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Dette er en vurdering som tar utgangspunkt i ny dokumentasjon innsendt av Jazz Pharmaceuticals (Jazz), inkludert nye oppfølgingsdata fra studien og ny helseøkonomisk modell (ID2018_063).

Formalia	
Bestillingsordlyd	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterte forandringer (AML-MRC) (Revurdering).
Legemiddelfirma	Jazz Pharmaceuticals (Jazz)
Preparat	Vyxeos Liposomal
Virkestoff	Daunorubicin og cytarabine innkapslet i liposomer (CPX-351)
ATC-kode	L01XY01
Aktuell indikasjon	Vyxeos liposomal er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterte forandringer (AML-MRC)
Virkningsmekanisme	Vyxeos liposomal (CPX-351) er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av de to kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Ved at disse er innkapslet i liposomer vil de beskyttes mot nedbrytning etter intravenøs infusjon og være effektive over lengre tid.
Dosering	<u>Første induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5 <u>Andre induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1 og 3 <u>Konsolidering (post-remisjon)</u> : daunorubicin 29 mg/m ² og cytarabin 65 mg/m ² på dag 1 og 3
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Kommentar	Bestillingen er en revurdering av ID2018_063 og er basert på studiedata med lengere oppfølgingstid og en ny helseøkonomisk modell.

Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

Om sykdommen	Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Sekundær høyrisiko AML omfatter terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterte forandringer (AML-MRC). * Disse pasientene har dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi.
Pasientgrunnlag i Norge	Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig. For t-AML og AML-MRC er det rundt 29 aktuelle pasienter i året.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes ikke behandlingsretningslinjer spesifikke for undergruppene t-AML eller AML-MRC. Vanligvis består behandlingen av AML med intensiv induksjonsbehandling (kjemoterapi), og pasienter som oppnår remisjon, tilbys konsolideringskur som involverer kjemoterapi og/eller stamcelletransplantasjon. Hvis CPX-351 innføres vil den kunne erstatte dagens induksjonsbehandling med intensiv kjemoterapi.

*European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022, dvs. etter at metoden fikk MT. Diagnosegruppen terapirelatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	Tidligere ubehandlet pasienter med t-AML og AML-MRC. For ytterligere detaljer, se tabell over om sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML).
Intervensjon	Daunorubicin/cytarabin innkapslet i liposomer (CPX-351)
Komparator	Cytarabin og daunorubicin (3+7)
Utfall	QALYs, leveår
Hovedkilde til effektdata	Studie 301 (NCT01696084): Fase III, Randomisert 1:1, Aktiv kontroll-arm, Multisenter, Åpen
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 35 år

Legemiddelverkets hovedanalyse

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient og er basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Vyxeos liposomal (CPX-351)	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 337 320 NOK	707 296 NOK	630 024 NOK
Totale QALYs	1,69	0,86	0,83
Totale leveår	3,11	1,56	1,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		760 403 NOK	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		407 052 NOK	

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Vyxeos liposomal (CPX-351) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). I metodevurderingen vurderes relativ effekt og sikkerhet av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis.

Effekt og sikkerhet av Vyxeos liposomal (CPX-351) sammenlignet med dagens standardbehandling som er cytarabin og daunorubicin (3+7) er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase 3 studien Studie 301. Studien inkluderte 309 pasienter med sekundær høyrisiko AML. Komparator er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt.

Resultatene fra studien viste at Vyxeos liposomal (CPX-351) forlenger median overlevelse med 3,4 måneder sammenlignet med cytarabin og daunorubicin (3+7) armen. Median OS var 9,33 måneder for Vyxeos liposomal (CPX-351) armen versus 5,95 måneder i cytarabin og daunorubicin (3+7) armen (HR = 0,70, 95% KI: 0,55-0,91). Innsendt dokumentasjon inneholder oppdaterte data for 5-års overlevelse som var høyere i Vyxeos liposomal (CPX-351) armen (18 %) versus cytarabin og daunorubicin (3+7) armen (8 %).

Legemiddelverket har ikke vurdert sikkerhetsprofilen til Vyxeos liposomal (CPX-351) i denne revurderingen siden sikkerhetsdata ikke ble samlet inn i oppfølgingsperioden. Reduksjon i livskvalitet som følge av bivirkninger er inkludert som et nyttetap i den helseøkonomiske modellen og kostnader forbundet med bivirkninger er hensyntatt.

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med Vyxeos liposomal (CPX-351) i gjennomsnitt får 0,8 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med cytarabin og daunorubicin (3+7) regimet.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Den gjennomsnittlige legemiddelkostnaden for behandling med Vyxeos liposomal (CPX-351) er om lag 500 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med innleggelse på sykehus, stamcelletransplantasjon, oppfølging, bivirkninger og ved livets slutfase. Gjennomsnittlig total kostnad for et behandlingsløp med Vyxeos liposomal (CPX-351) er ca. 1,34 mill. NOK per pasient (diskontert). Dette er ca. 630 000 NOK mer per pasient sammenlignet med total kostnadene estimert for behandling med 3+7.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for CPX-351 sammenliknet med cytarabin og daunorubicin (3+7) basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

760 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

410 000 NOK per vunnet leveår

Forhandlede, rabatterte priser på legemidlene vil inngå i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Sekundær høyrisiko AML, med undergruppe t-AML eller AML-MRC, er en alvorlig tilstand.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at t-AML eller AML-MRC for denne populasjonen behandlet med cytarabin og daunorubicin (3+7) har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 15-18,5 QALY.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Vyxeos liposomal (CPX-351) til behandling av t-AML eller AML-MRC vil være om lag 18 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

De største usikkerhetsmomentene som ble trukket frem i den forrige metodevurderingen er nå redusert ved at Jazz har sendt inn en enklere helseøkonomisk modell og benyttet framskrivning av effektdata basert på Kaplan-Meier kurver. I tillegg inneholder denne innsendingen oppdaterte data for 5-års overlevelse, som fremstår stabil i begge armene i tidsrommet 36-60 måneder.

Vyxeos liposomal (CPX-351) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en åpen, randomisert fase 3 studie med modne overlevelseshdata. Det at studien var åpen og at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT) kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos liposomal (CPX-351). To medisinske fagekspertene påpeker at det er benyttet en lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Hvilke pasienter som har gått videre til stamcelletransplantasjon og dosering av kjemoterapi fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.

Undersøkelse av enkeltparametere viser at valg av framskrivingskurve og kostnader knyttet til oppfølging post hendelse har betydning på resultatet (IKER).

I den forrige metodevurderingen kommenterte de medisinske fagekspertene at pasientanslaget (29 pasienter) var noe høyt, men at det ikke var sikre anslag på pasientgrunnet i Norge. I tillegg er klassifiseringen av AML endret siden CPX-351 fikk markedsføringstillatelse og diagnosegruppene t-AML og sekundær AML etter MRC falt bort. Disse pasientene defineres i dag gjennom genetiske forandringer. Dette innebærer at det vil kunne være utfordringer knyttet til indikasjonsordlyden for Vyxeos liposomal (CPX-351) når det gjelder å identifisere de pasientene som er aktuelle for behandling, og gir dermed usikkerhet til pasientestimatene som ligger til grunn for budsjettberegningene.

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
LISTE OVER TABELLER	11
LISTE OVER FIGURER	12
LOGG	13
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	15
1.1 Oversikt over oppdraget	15
1.1.1 Intervensjon.....	15
1.1.2 Oppdragsramme.....	16
1.1.3 Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)	16
1.1.4 Dokumentasjon for å vise relativ effekt	18
1.1.5 Tidligere helseøkonomisk analyse.....	19
2 HELSEØKONOMISK ANALYSE OG INPUT DATA	20
2.1 Helseøkonomisk modell	20
2.1.1 Legemiddelverkets vurdering.....	22
2.2 Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator	22
2.2.1 Legemiddelverkets vurdering.....	22
2.3 Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell	23
2.3.1 Relativ effekt	24
2.3.2 Sikkerhet.....	30
2.3.3 Helsenytte/helsetap	31
2.4 Ressursbruk, kostnader og input i helseøkonomisk modell	32
2.4.1 Legemiddelkostnader til behandling	32
2.4.2 Sykehuskostnader ved behandling av AML	34
2.4.3 Stamcelletransplantasjon	34
2.4.4 Oppfølgingskostnader ved behandling og post hendelse	35
2.4.5 Kostnader ved behandling av bivirkninger	36
2.4.6 Kostnader i livets slutfase	37

3	HELSEØKONOMISK ANALYSE - RESULTATER	38
3.1	Kostnad-per-QALY analyse	38
3.1.1	Firmaets grunnanalyse	38
3.1.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	38
3.1.3	Analysen av usikkerhet	39
3.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	41
3.3	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	41
4	BUDSJETTBREGNINGER	43
4.1	Introduksjon/bakgrunn	43
4.1.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	43
4.1.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	43
4.2	Budsjettkonsekvenser	44
4.2.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	44
4.2.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader	44
	REFERANSER	46
	APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER FOR CPX-351	47
	APPENDIKS 2: UNDERSØKELSE AV KURVETILPASNING	48
	Totaloverlevelse	48
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBREGNINGER	50

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	15
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.	16
Tabell 3. Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML).	17
Tabell 4. Oversikt over Studie 301.	18
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	21
Tabell 6. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av OS for begge behandlingsarmene (kilde: Jazz).	25
Tabell 7. Bivirkninger som er inkludert i modellen (Kilde: Jazz).	30
Tabell 8. Nyttevekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Jazz).	31
Tabell 9. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	33
Tabell 10. Sykehuskostnader ved behandling av AML (Kilde: Jazz)	34
Tabell 11. Sykehuskostnader per behandlingsrunde.	34
Tabell 12. Kostnader ved oppfølging av pasienter ved behandling og post hendelse, kostnad per måned for induksjon og konsolidering, per uke/syklus for støttebehandling (BSC) (Kilde: Jazz).	35
Tabell 13. Ressursbruk og kostnader ved behandling av bivirkninger (Kilde: Jazz).	37
Tabell 14. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	38
Tabell 15. Enkeltvis virkning på IKER av endringene Legemiddelverket gjør i Jazz sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	39
Tabell 16. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	39
Tabell 17. Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	40
Tabell 18: Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).	41
Tabell 19: Antall pasienter de første fem årene.	43
Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av CPX-351 til behandling av t-AML og AML-MRC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	44
Tabell 21. AIC og BIC verdier for begge behandlingsarmene for OS (kilde: Jazz).	48

Liste over figurer

Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen (Kilde: Jazz).	21
Figur 2. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse i ITT populasjonen, 5-års oppfølging (kilde: Jazz).	24
Figur 3. Observert OS (Kaplan-Meier kurve i turkis) og ulike alternative framskrivningsmuligheter for CPX-351-armen (kilde: Jazz).	26
Figur 4. Observert OS (Kaplan-Meier kurve i rosa) og ulike alternative framskrivningsmuligheter for 3+7-armen (kilde: Jazz).	26
Figur 5. Observert OS og framskrivning ved bruk av Gompertz funksjon. Stiplet linje representerer framskrivning justert for bakgrunnsdødelighet i den norske populasjonen (kilde: Jazz).	27
Figur 6. Kaplan-Meier kurve for EFS i ITT populasjonen (kilde: Jazz).	29
Figur 7. Log-kumulativ hasardplott for OS (kilde: Jazz)	48
Figur 8. Glattet hasardplott for CPX-351-armen for OS (kilde: Jazz)	49
Figur 9. Glattet hasardplott for 3+7-armen for OS (kilde: Jazz)	49

Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	23-08-2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-09-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10-06-2022
Saken tildelt saksutreder(e)	28-11-2022
Medisinske fageksperter kontaktet for første gang	21-12-2022/29-03-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	06-06-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	0 dager
Rapport ferdigstilt:	01-11-2023
Saksbehandlingstid:	507 dager. Dette innebærer 170 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Anne Jorunn Stokka Malene Nerland
Medisinske fageksperter:	Andrea Lenartova Anne Sophie von Krogh
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

AML	Akutt myelogen leukemi
AML- MRC	AML med myelodysplasirelaterte forandringer
t-AML	Terapirelatert-AML
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
EFS	Hendelsesfri overlevelse
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
HrQoL	helserelatert livskvalitet
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

Statens Legemiddelverk gjennomførte en metodevurdering av liposomt cytarabin/daunorubicin til behandling av nydiagnostisert sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML) i 2019 (ID2018_063) (1). Beslutningsforum vedtok 27.01.2020 å ikke innføre metoden. Jazz Pharmaceuticals (Jazz) sendte 25.06.2021 inn forslag om revurdering av metodevurderingen basert på oppdaterte 5-års data, samt en ny enklere helseøkonomisk modell. Basert på dette ble det besluttet å bestille en ny metodevurdering hvor bestillingen fra Bestillerforum la spesielt vekt på at den oppdaterte innsendte helseøkonomiske analysen fra Jazz måtte være i tråd med de tilbakemeldingene som ble gitt av Statens legemiddelverk siste gang saken ble vurdert, inkludert en ny og enklere helseøkonomisk modell.

Oppdatert innsendt dokumentasjon som er aktuell for denne metodevurderingen, beskrives og utredes i kapittel 2, 3 og 4.

I de neste seksjonene introduseres rammen for denne metodevurderingen og en kort oppsummering av den opprinnelige metodevurderingen for aktuell indikasjon, ID2018_063, datert 14.11.2019 (1).

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Liposomt cytarabin/daunorubicin (CPX-351)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Vyxeos liposomal er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapi relatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi relaterte forandringer (AML-MRC).
Virkningsmekanisme	Vyxeos liposomal (CPX-351) er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av de to kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Ved at disse er innkapslet i liposomer vil de beskyttes mot nedbrytning etter intravenøs infusjon og være effektive over lengre tid.
Dosering ved relevant indikasjon	<u>Første induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5 <u>Andre induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1 og 3 <u>Konsolidering (post-remisjon)</u> : daunorubicin 29 mg/m ² og cytarabin 65 mg/m ² på dag 1 og 3

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2021_104: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cytarabin/daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Bestillingen er en revurdering av ID2018_063 (1).	
Analysetype levert	CUA (kostnad-per-QALY), budsjettkonsekvensanalyse	
PICO (fra innsendt dokumentasjon)		Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).*	Se tidligere metodevurdering ID2018_063, Kapittel 2.2
Intervensjon	Daunorubicin/cytarabin innkapslet i liposomer, heretter kalt CPX-351	Se tidligere metodevurdering ID2018_063
Komparator	Cytarabin og daunorubicin, heretter kalt 3+7	Se tidligere metodevurdering ID2018_063
Utfallsmål	Totaloverlevelse (OS) Hendelsesfri overlevelse (EFS) Uønskede hendelser (AE)	Kapittel 2.3

*European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022, dvs etter at metoden fikk MT. Diagnosegruppen terapirelatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik.

1.1.3 Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

Tabell 2 gir en kort oppsummering over sykdommen, pasientgrunnlag og behandling i norsk klinisk praksis. For mer utfyllende bakgrunn om sykdommen og behandling i norsk klinisk praksis, se opprinnelig metodevurdering (1).

Tabell 3. Sekundær høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML).

Om sykdommen	<p>Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte delingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale blodceller (røde og hvite blodceller samt blodplater), og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Det skilles mellom de novo AML hvor årsaken stort sett er ukjent, terapi-relaterte AML (t-AML) som utvikles etter eksponering for stråle- eller kjemoterapibehandling og sekundær AML (sAML) hvor sykdommen oppstår som følge av progresjon av en annen sykdom som myelodysplastisk syndrom (AML-MRC) eller myeloproliferativ neoplasm (MPN).*</p> <p>Høyrisiko sekundær AML som omfattes av aktuell indikasjon, inkluderer t-AML og AML-MRC. Disse pasientene har dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnositidspunkt er i underkant av 70 år (2). For estimat av antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med CPX-351, se kapittel 4.1.1.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist revidert i 2021 (2). Dette handlingsprogrammet beskriver ikke spesifikt behandling for undergruppene t-AML eller AML-MRC. Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling (kjemoterapi), og pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolideringskur etter gitte prinsipper som involverer kjemoterapi og/eller kan inkludere stamcelletransplantasjon.</p>
Forventet plassering av CPX-351 i behandlingsalgoritmen	<p>CPX-351 er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av de to kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Ved at disse er innkapslet i liposomer vil de beskyttes mot nedbrytning og være effektive over lengre tid etter intravenøs infusjon sammenlignet med komparator som er intensiv kjemoterapi (for utfyllende informasjon, se preparatomtale (3)). Hvis CPX-351 innføres vil den kunne erstatte dagens induksjonsbehandling med intensiv kjemoterapi.</p>

*European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022, dvs etter at metoden fikk MT. Diagnosegruppen terapi-relatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik.

1.1.4 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Tabell 4. Oversikt over Studie 301.

Studie 301	
Studie ID	NCT01696084
Design	Fase III Randomisert 1:1 Aktiv kontroll-arm Multisenter Åpen
Studielokasjon	USA/Canada
Populasjon	Tidligere ubehandlede pasienter med følgende undergrupper av AML inkludert: t-AML, AML-MRC eller tidligere kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML AML) og de novo AML med karyotypiske endringer karakteristisk for MRC.* Alder 60-75 år ECOG status 0-2 Pasienten kan tolerere intensiv behandling N (randomisert) = 309
Intervensjon	CPX-351 <u>Første induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5 <u>Andre induksjon</u> : daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1 og 3 <u>Konsolidering (post-remisjon)</u> : daunorubicin 29 mg/m ² og cytarabin 65 mg/m ² på dag 1 og 3
Komparator	3+7 <u>Første induksjon</u> : Cytarabin 100 mg/ m ² /dag i 7 dager pluss daunorubicin 60 mg/ m ² / dag på dag 1, 2 og 3 <u>Andre induksjon</u> : Cytarabin 100 mg/ m ² /dag i 5 dager pluss daunorubicin 60 mg/ m ² / dag på dag 1 og 2 <u>Konsolidering (post-remisjon)</u> : Cytarabin 100 mg/ m ² /dag i 5 dager pluss daunorubicin 60 mg/ m ² / dag på dag 1 og 2
Primært endepunkt	Total overlevelse (OS), målt fra randomisering til død
Viktige sekundære endepunkter	Hendelsesfri overlevelse (EFS) Sikkerhet
Oppfølgingstid (oppdatert)	5 år

* European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022 Diagnosegruppen terapi-relatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik.

Relevante pågående studier for intervensjonen er beskrevet i Appendiks 1.

1.1.5 Tidligere helseøkonomisk analyse

I den tidligere metodevurderingen av CPX-351 til behandling av sekundær høyrisiko AML (1) baserte den innsendte dokumentasjonen seg på populasjon og pasientkarakteristika, intervensjon og komparator fra den pivotale studien Studie 301 som beskrevet i Tabell 4. Legemiddelverket la til grunn populasjonen fra den kliniske studien som effektgrunnlag for norske pasienter i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket aksepterte komparator som ble benyttet i den kliniske studien, men påpekte samtidig at det var avvik mellom kjemoterapidosen gitt i Studie 301 (cytarabin 100 mg/m²/dag) og hva som angis i retningslinjene (cytarabin 200 mg/m²/dag). Det er foreløpig ikke vist at andre doser og intensitet med kjemoterapi gir økt overlevelse, og Legemiddelverket godtok derfor forskjell i dosen av kjemoterapi mellom Studie 301 og norsk klinisk praksis i den forrige metodevurderingen av CPX-351.

I den tidligere metodevurderingen ble data på klinisk dokumentasjon benyttet fra Studie 301 med datakutt 31.12.2015 og median oppfølgingstid på 20,7 måneder. Effektdata viste meroverlevelse i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen. Legemiddelverket vurderte den gang at den helseøkonomiske modellen var unødvendig komplisert, og flere av antagelsene i forhold til valgt parametrisering av effektdata var det ikke mulig å endre. Det var derfor ikke mulig for Legemiddelverket å vurdere hvordan disse påvirket resultatene, og usikkerheten rundt resultatene i den helseøkonomiske analysen var derfor stor. Framskrivningen ble utført med antagelse om forskjell i overlevelse etter stamcelletransplantasjon (HSCT) basert på resultater fra en post hoc analyse fra Studie 301 der Jazz la til grunn at behandling med CPX-351 gir bedre overlevelse også etter HSCT enn 3+7. Basert på innsendt helseøkonomisk modell var overlevelsen etter HSCT av stor betydning for kostnadseffektiviteten til CPX-351 sammenliknet med 3+7. Legemiddelverket mente i den tidligere metodevurderingen av CPX-351 at forskjellen i dødelighet etter HSCT som lå til grunn i Jazz sin grunnanalyse ikke var godt nok dokumentert og presenterte to scenarier i sin analyse; en hvor det antas lik overlevelse i begge armene etter HSCT og en hvor det legges til grunn økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen.

Legemiddelverket godtok ikke nyttevektene som var basert på vignetter og endret disse i den helseøkonomiske analysen til å være i samsvar med andre metodevurderinger av behandling for AML.

2 Helseøkonomisk analyse og input data

Denne metodevurderingen bygger på den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1) og innsendt klinisk dokumentasjon er den samme bortsett fra oppdaterte 5-års data fra Studie 301 Tabell 4.

Legemiddelverket legger derfor til grunn vurdering av populasjon, intervensjon og komparator fra forrige metodevurdering. Legemiddelverket påpekte den gang at dosering av komparator er noe ulik norsk klinisk praksis, men valgte å legge innsendt dokumentasjon til grunn i den helseøkonomiske analysen (kapittel 0).

I egnethetsvurderingen (4) og ny bestilling la Legemiddelverket og Bestillerforum vekt på at den oppdaterte innsendelsen bør basere seg på en ny og enklere helseøkonomisk modell.

I innsendt dokumentasjon har Jazz svart på bestillingen med å levere en ny, enklere helseøkonomisk modell, samt at Kaplan-Meier kurvene fra Studie 301 benyttes direkte i framskrivning av effekt. Videre er ressursbruk og andre kostnader gjennomgått i henhold til ny innsendelse. Legemiddelverket legger til grunn vurderingene som ble gjort i forrige metodevurdering der det er hensiktsmessig, men oppdaterer kostnader og andre parametere der det er relevant. Dette belyses og diskuteres i kapitlene under.

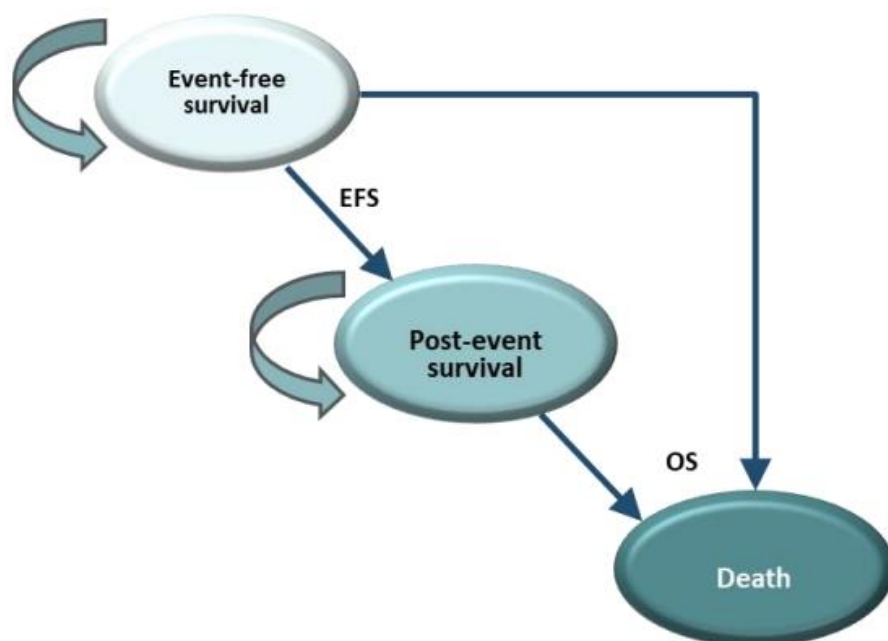
2.1 Helseøkonomisk modell

Jazz har, etter innspill fra Legemiddelverket, sendt inn en annen type helseøkonomisk modell i denne revurderingen enn det som ble sendt inn i den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1).

Den innsendte helseøkonomiske analysen bruker en areal under kurven-modell (partitioned survival model). Modellen (se Figur 1) består av hendelsesfri overlevelse (EFS), post hendelse overlevelse (PE) og død som inngår som ulike helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved nylig diagnostisert, t-AML eller AML-MRC:

- **EFS:** Pasienten er i en stabil sykdomsfase og uten progresjon. EFS er definert som tid fra randomisering til første forekomst av behandlingssvikt, tilbakefall etter komplett respons (CR) eller komplett respons med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi) eller død. Alle pasienter starter i dette stadiet. I denne helsetilstanden mottar alle pasientene en første behandling. I intervensjonsarmen gis det CPX-351 og i komparatorarmen gis det 3+7. Hvis pasienten ikke har respons ved første induksjon, vil pasienten motta en ny induksjonsrunde.
- **PE:** Pasienten har progrediert i sin sykdom eller fått stamcelletransplantasjon. Andelen som er i dette stadiet er forskjellen mellom de pasientene som fortsatt lever basert på OS-kurven, og andelen pasienter som er i EFS. Pasientene i PE vil motta støttebehandling.
- **Død:** En absorberende helsetilstand. Alle pasientene i modellen ender opp i denne helsetilstanden i løpet av modellforløpet.

Pasienter i live og uten en av de nevnte EFS hendelsene ble sensurert ved dato for siste studievisitt (for eksempel fordi de stoppet studiebehandling eller fikk stamcelletransplantasjon).



Figur 1. Oversikt over den helseøkonomiske modellen (Kilde: Jazz).

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Areal under kurven-modell (partitioned survival model)
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	35 år. Hele perioden hvor legemiddelet kan ha en effekt og det er overlevende pasienter
Kroneår i modellen	2022

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata med 5 års oppfølging fra den pivotale fase 3 studien Studie 301. De kliniske effektdataene fra EFS og totaloverlevelse OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere andel pasienter i helsestadiene EFS, PE og død i den helseøkonomiske modellen gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Eksponensiell, Weibull, gamma, Gompertz, generalisert gamma, log-normal og log-logistisk. For EFS er det mulig å bruke Kaplan-Meier data fra studien direkte i den helseøkonomiske modellen.

Jazz sin generelle metode for vurdering av parametrisert kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra Studie 301, sett opp mot Legemiddelverkets retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

2.1.1 Legemiddelverkets vurdering

Den helseøkonomiske modellen som er sendt inn er en enklere modell enn den som ble vurdert i tidligere metodevurdering av CPX-351 (1). Modellen er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for modellering av kreftbehandling. Modellen er transparent, og det er enkelt å endre inputdata. Formalitetene i modellen er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Modellen er levert med tilstrekkelig valgfrihet for å velge mellom ulike framskrivningsmuligheter med mulighet for både avhengig og uavhengig parametrisering. Jazz har ikke levert all dokumentasjon for kurveframskrivning i tråd med krav i retningslinjene (5). Dette er ikke ideelt, men siden effektdata for begge armene er modne anser Legemiddelverket at den innsendte dokumentasjonen likevel er tilstrekkelig for å vurdere framskrivning av relevante effektendepunkter og har ikke etterspurt manglende i dokumentasjonen.

Legemiddelverkets konklusjon om modellstruktur

Legemiddelverket vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av CPX-351 til behandling av pasienter med t-AML og AML-MRC. Analyseperspektivet og diskonteringsraten fra Legemiddelverkets retningslinjer ved helseøkonomiske analyser er fulgt. Jazz har i innsendelsen levert tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

2.2 Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator

2.2.1 Legemiddelverkets vurdering

2.2.1.1 Pasientpopulasjon

I den tidligere metodevurderingen av CPX-351 ble det vurdert at populasjonen fra Studie 301 var tilstrekkelig lik populasjonen i norsk klinisk praksis (1). Det ble da kommentert at pasientene i Studie 301 var noe eldre enn norske pasienter samt hadde en mer høyrisikoprofil sammenlignet med norske pasienter. Gitt den dårlige prognosen for den relevante pasientgruppen, estimerte kliniske eksperter den gang median alder til å ligge mellom 60-65 år. Studie 301 inkluderte pasienter i alderen 60-75 år som ble vurdert tilstrekkelig representativt i norsk klinisk praksis, noe som også bekreftes av to medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med i denne metodevurderingen.

I den tidligere metodevurderingen var startalder for pasientene i den helseøkonomiske modellen basert på data fra Studie 301 der 64 % av pasientene var i aldersgruppen 60-69 år, og 36 % av pasientene var i aldersgruppen 70-75 år. Det ble i den tidligere metodevurderingen brukt en gjennomsnittsalder ved start i modellen på 68 år. I denne revurderingen har Jazz levert en helseøkonomisk modell med startalder 62,5 år, et gjennomsnitt av 60 og 65 år. Legemiddelverket endrer startalder i modellen til 68 år slik det var i den tidligere metodevurderingen av CPX-351. Dermed reflekterer alder i modellen effektdataene fra Studie 301.

European Leukemia Net (ELN) kom med oppdaterte retningslinjer i 2022 som blant annet inneholdt en revidert genetisk risikoklassifisering (6). Diagnosegruppen terapirelatert AML (t-AML) og sekundær AML etter myelodysplastisk syndrom (MRC) som kliniske diagnoser er falt bort og disse gruppene defineres i dag primært gjennom genetiske avvik. Medisinske fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at dette fører til utfordringer når det gjelder å sammenligne studiepopulasjonen fra Studie 301 med dagens kliniske praksis. Dette betyr også at indikasjonsordlyden ikke er like relevant lenger når det gjelder å definere pasientene som er aktuelle for behandling med CPX-351. Både ESMO (7) og ELN (6) anbefaler i sine retningslinjer CPX-351 som et behandlingsalternativ for pasientgrupper innenfor godkjent indikasjon. Basert på dette mener Legemiddelverket populasjonen fra Studie 301 er relevant og legger denne til grunn for metodevurderingen.

2.2.1.2 Intervensjon

Legemiddelverket legger til grunn intervensjon som vurdert i den forrige metodevurderingen (1).

2.2.1.3 Komparator

Legemiddelverket påpeker at det er noe avvik mellom kjemoterapidosen gitt i Studie 301 (cytarabin 100 mg/m²/dag) og hva som angis i nasjonale retningslinjer (cytarabin 200 mg/m²/dag) (2). En medisinsk fagekspert har gitt innspill på at en lavere dose mulig kan ha ført til at komparatorarmen underpresterte noe i den kliniske studien sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette igjen kan ha påvirket effektstørrelsen mellom CPX-351 armen og 3+7 armen i Studie 301. Ifølge medisinske fagekspert baserer norsk klinisk praksis seg på behandlingsprotokoll fra HOVON konsortium under induksjonsbehandling.

Legemiddelverket vurderte i forrige metodevurdering at komparator fra Studie 301 var tilstrekkelig lik og relevant for metodevurderingen. De nasjonale behandlingsretningslinjene (2) er ikke endret på dette feltet siden den gang, og Legemiddelverket gjør ingen ny vurdering av komparator og legger til grunn det samme som i forrige metodevurdering, men anerkjenner at norsk klinisk praksis avviker. Dette fører til usikkerhet i overførbarheten av effektestimaterne til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets konklusjon om pasientpopulasjon, intervensjon og komparator

Legemiddelverket legger til grunn Studie 301, som vurdert i forrige metodevurdering. Dette innebærer å justere alder som beskrevet over.

2.3 Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for CPX-351 sammenlignet med 3+7 regime er basert på resultater fra Studie 301 (se kapittel 1.1.2).

I opprinnelig innsendt dokumentasjon fra Jazz, var resultatene fra Studie 301 hentet fra primæranalysen med datakutt fra 31.12.2015. Median oppfølgingstid var 20,7 måneder. Den nye, oppdaterte innsendingen er basert på data fra 5 års oppfølging for overlevelse, med median overlevelse på 60,9 måneder i CPX-351 armen og 59,9 måneder i 3+7 armen. Det er ikke samlet inn sikkerhetsdata utover primæranalysen.

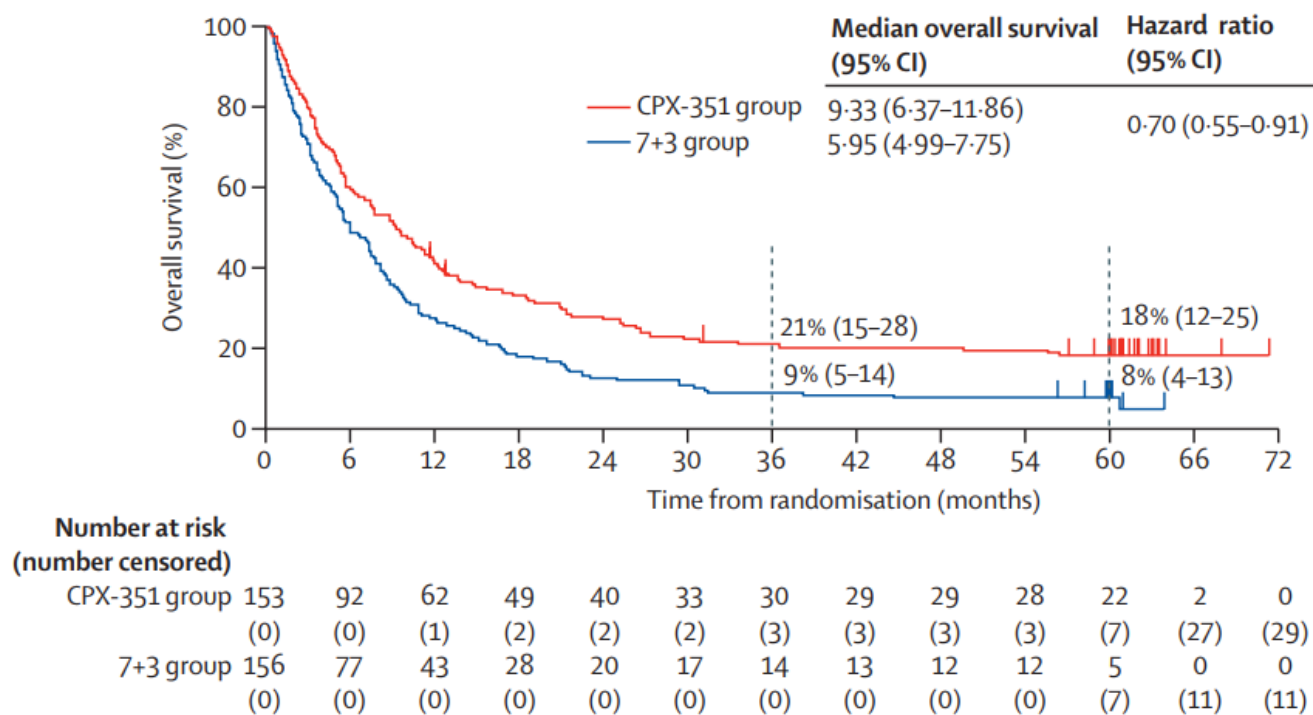
2.3.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: primærendepunktet totaloverlevelse (OS) og sekundærendepunktet hendelsesfri overlevelse (EFS), begge målt i ITT populasjonen. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon, og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell for de to utfallsmålene er beskrevet og vurdert i avsnittene under.

2.3.1.1 Totaloverlevelse (OS)

2.3.1.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Totaloverlevelse er målt fra randomiseringstidspunkt til død. Innsendelsen inneholder oppdaterte data for 5-års overlevelse. 5-års overlevelsesraten var høyere i CPX-351 armen (18 %) versus 3+7 armen (8 %) (Figur 2). Median OS var 9,33 måneder for CPX-351 armen versus 5,95 måneder i 3+7 armen (HR = 0,70, 95% KI: 0,55-0,91).



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse i ITT populasjonen, 5-års oppfølging (kilde: Jazz).

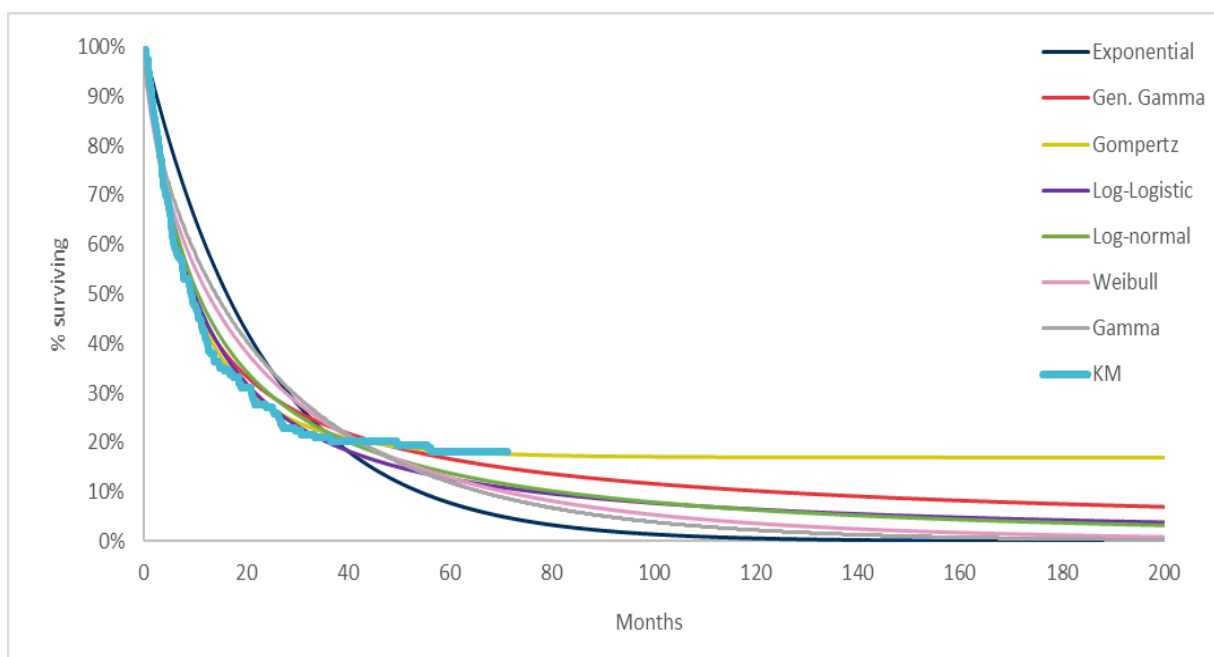
2.3.1.1.2 Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Tabell 6. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av OS for begge behandlingsarmene (kilde: Jazz).

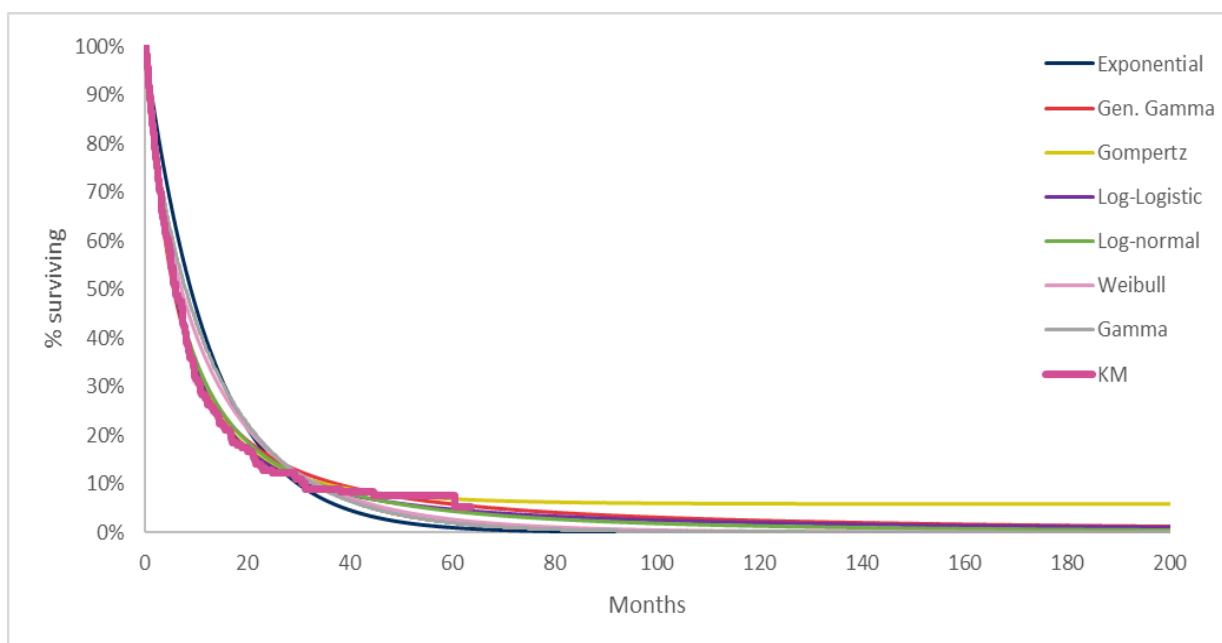
Valg og argumentasjon – Jazz sin analyse	
Grunnanalyse	Uavhengig modellering av behandlingsarmene og fullparametrisering av Kaplan-Meier kurven ved bruk av Gompertz funksjon.
Proporsjonal hasard	Testing av antagelsen om proporsjonal hasard gjennom log-kumulativ hasard plott.
Ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon av kurvene samt vurdering av glattet hasardplott ga grunnlag for valget av fullparametrisering ved hjelp av Gompertz funksjon. Figurer er vist i Appendiks 3.

Ut fra inspeksjon av log-kumulativt hasardsplott (Appendiks 3) konkluderte Jazz med at antagelsen om proporsjonal hasard ikke holdt, og valgte derfor å tilpasse OS kurvene uavhengig av hverandre. Basert på AIC (Akaike information criterion) og BIC (Bayesian information criterion) verdiene alene, vurderte Jazz at generalisert gamma, Gompertz, log-logistisk og log-normal har lignende statistisk tilpasning for begge armene og anser det derfor som vanskelig å velge framskrivningskurve kun basert på disse parameterne. Ut fra visuell inspeksjon av CPX-351 for de ulike parametriske modellene konkluderte Jazz med at Gompertz skilte seg ut med en bedre tilpasning i begge armene, spesielt etter 30 måneder hvor Kaplan-Meier kurven stabiliserte seg på et platå (Figur 3 og Figur 4). Glatte hasardplott ble benyttet for å støtte opp om valg av framskrivningskurve, og Jazz vurderte også for denne analysen at Gompertz var den funksjonen som viste hasard estimat over tid lignende som for Kaplan-Meier kurven for begge armene. Basert på overnevnte analyser og vurderinger konkluderte Jazz med at Gompertz ga best kurvetilpasning for begge armene.

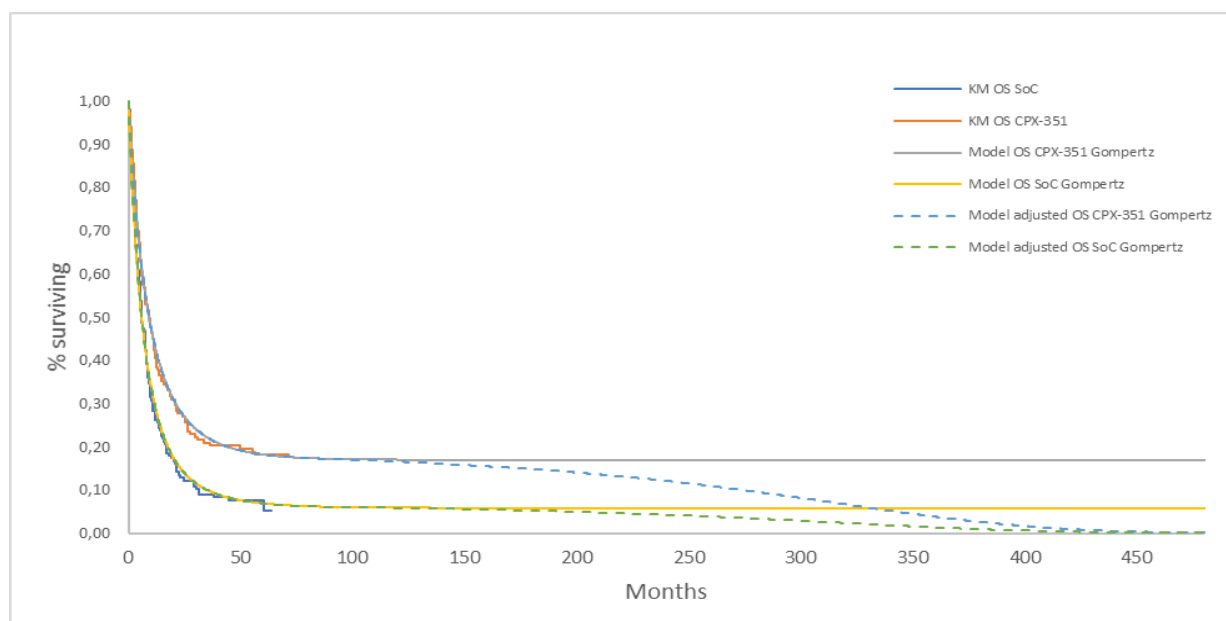
Jazz har aldersjustert modellert overlevelse slik at den ikke kan overstige bakgrunnsdødeligheten for den norske populasjonen.



Figur 3. Observert OS (Kaplan-Meier kurve i turkis) og ulike alternative framskrivningsmuligheter for CPX-351-armen (kilde: Jazz).



Figur 4. Observert OS (Kaplan-Meier kurve i rosa) og ulike alternative framskrivningsmuligheter for 3+7-armen (kilde: Jazz).



Figur 5. Observert OS og framskrivning ved bruk av Gompertz funksjon. Stiplet linje representerer framskrivning justert for bakgrunnsdødelighet i den norske populasjonen (kilde: Jazz).

2.3.1.1.3 Legemiddelverkets vurdering

OS data er modne. Etter omtrent 30 måneder når Kaplan-Meier plottene for begge armene et platå og ved 36 måneder er henholdsvis 21 % og 9 % av pasientene i CPX-351 armen og 3+7 armen i live. Ved 60 måneder er denne andelen 18 % og 8 %, som betyr en stabil overlevelse i dette tidsrommet.

Legemiddelverket vurderer andelen pasienter som er overlevende etter 36 måneder som kurerte, og disse pasientene har derfor ikke behov for videre oppfølging med konsultasjoner og tester. Kapittel 2.4.4.2 beskriver hvordan kostnader i oppfølging etter post hendelse påvirkes av at disse pasientene antas som kurerte.

Studie 301 var åpen, og det var ikke definert felles kriterier for hvilke pasienter som kvalifiserte for en påfølgende transplantasjon. Data for andel som gikk videre til HSCT sammenstilt med CR/CRi status (se kapittel 2.3.1.2.1) kan tyde på pasientene i kontrollarmen i noe mindre grad ble transplantert ved oppnådd CR/CRi sammenlignet med pasienter i CPX-351 armen. En mulig bias i andel pasienter som gikk videre til HSCT til fordel for CPX-351, kan derfor ikke utelukkes. Basert på dette er det ikke mulig å konkludere rundt hvor stor del av den totale overlevelsesgevinsten i studien som skyldes at flere pasienter gjennomgikk transplantasjon i CPX-351 armen og hvorvidt behandling med CPX-351 også kan ha påvirket overlevelse etter transplantasjon.

To medisinske fageksperter påpeker at flere pasienter transplanteres i norsk klinisk praksis enn det som var tilfelle i Studie 301. Dette kan potensielt påvirke effektstørrelsen noe, men samtidig kommenterer fageksperterne at dette bør være proporsjonalt likt i begge armene.

Legemiddelverket er enig i Jazz sin analyse og konklusjon om at antagelsen om proporsjonal hasard ikke er oppfylt basert på log kumulativ hasard plott og forholder seg i analyser til uavhengig tilpasning av parameterfunksjonene.

For valg av framskrivingskurve støtter Legemiddelverket seg primært på AIC/BIC verdier (se Appendiks 3, Tabell 21), visuell tilpasning til Kaplan-Meier kurver (Figur 3 for CPX-351 armen, Figur 4 for 3+7 armen) samt kliniske forutsetninger. AIC/BIC verdier viser best kurvetilpasning for generalisert gamma og Gompertz i CPX-351 armen. Glattet hasardplott gir støtte til bruk av begge disse parametriseringsfunksjonene i framskrivningen (Appendiks 3, Figur 8). For 3+7 armen er de numeriske forskjellene i AIC/BIC-verdier mellom generalisert gamma, Gompertz, log-logistisk og log-normal små (Tabell 21) og alle funksjonene viser god visuell tilpasning til Kaplan-Meier kurven (Figur 4). Glattet hasardplott for Kaplan-Meier kurven (Appendiks 3, Figur 9) viser en avtagende hasard over tid og kurven er tilnærmet rett, noe som svekker tilpasning med bruk av log-logistisk og log-normal funksjonene som begge har en annen form.

Majoriteten av pasientene som fortsatt er i live fra studien har blitt transplantert og overlevelsen i begge armene er stabil i tidsrommet 36-60 måneder (Figur 2), som reflekteres i plataået/halen på Kaplan-Meier kurvene. Usikkerhet i framskrivningene er knyttet til dette plataået hvor det er relativt få pasienter igjen i studien. Samtidig gir stabil overlevelse frem til 60 måneder grunnlag for å benytte Gompertz for framskrivning av begge armene slik Jazz har modellert. Gompertz produserer en lang hale og med det et mer optimistisk scenario enn det som er tilfelle for framskrivning med generalisert gamma. Legemiddelverket aksepterer Jazz sitt valg av Gompertz parameterfunksjon for OS, men vil, for å belyse usikkerhet i langtidsoverlevelse, presentere framskrivning med generalisert gamma for begge armene i en scenarioanalyse.

Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av OS

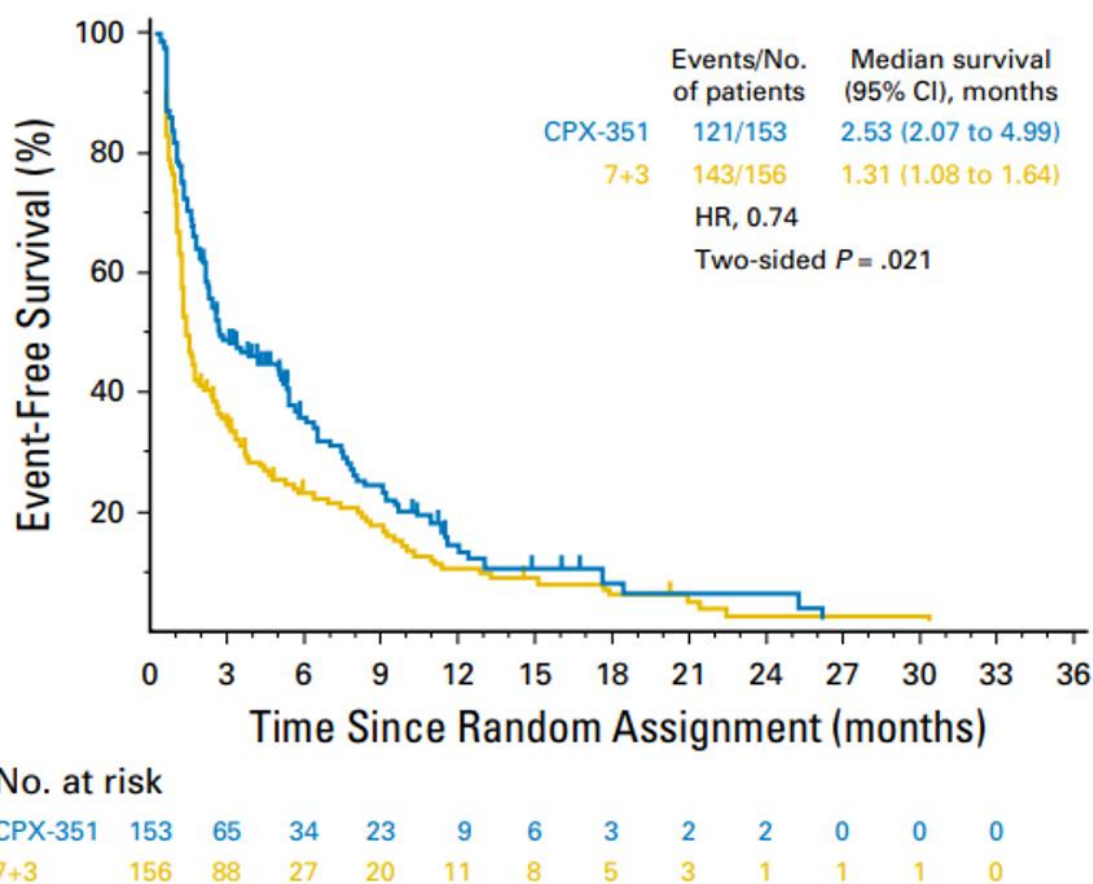
Legemiddelverket legger til grunn det samme som Jazz for framskrivning av OS, og beholder Gompertz i begge armene. Dette er basert på vurderinger av AIC/BIC, glattet hasardplott, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet.

2.3.1.2 Hendelsesfri overlevelse (EFS)

2.3.1.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

EFS ble rapportert for primæranalysen og er definert som tid fra randomisering til første forekomst av behandlingssvikt, tilbakefall etter komplett respons (CR) eller komplett respons med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi) eller død. Pasienter i live og uten en av de nevnte EFS hendelsene ble sensurert ved dato for siste studievisitt (for eksempel fordi de stoppet studiebehandling eller fikk stamcelletransplantasjon).

Ved primæranalysen hadde 121/153 pasienter i CPX-351 armen hatt en hendelse sammenlignet med 143/156 pasienter i 3+7 armen. Total responsrate (CR + CRi) var 47,7 % i CPX-351 armen mot 33,3 % i 3+7 armen.



Figur 6. Kaplan-Meier kurve for EFS i ITT populasjonen (kilde: Jazz).

2.3.1.2.2 Implementering av EFS i helseøkonomisk modell

Ved tidspunkt for primæranalysen av EFS var det ingen flere pasienter i dette helsestadiet. Jazz vurderte derfor at det ikke var nødvendig å ekstrapolere Kaplan-Meier kurven og valgte å benytte studiedata direkte i modellen, og i sin grunnanalyse. Jazz har likevel undersøkt antagelsen om proporsjonal hasard og inkludert ulike parametriske forløpskurver som er presentert i scenarioanalyser. Visuell inspeksjon av kurvene indikerer at ingen av funksjonene har en veldig god tilpasning til hverken CPX-351 armen eller 3+7 armen.

2.3.1.2.3 Legemiddelverkets vurdering

EFS data er modne og tilnærmet komplette. Legemiddelverket er enig i at Kaplan-Meier kurven benyttes direkte i den helseøkonomiske analysen. Det er en styrke at den helseøkonomiske analysen benytter studiedata direkte og dette reduserer også usikkerheten i analysen.

Siden Kaplan-Meier kurven dekker hele tidshorisonten er det ikke relevant å vurdere andre framskrivningskurver og med det også antagelsen om proporsjonal hasard.

Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av EFS

EFS data er modne og Legemiddelverket benytter Kaplan-Meier kurvene direkte i den helseøkonomiske analysen. Det er det samme som Jazz la til grunn i sin analyse.

2.3.2 Sikkerhet

2.3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Data for uønskede hendelser ble rapportert sammen med primæranalysen. Det ble ikke samlet inn data i oppfølgingsperioden.

2.3.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det inkludert uønskede hendelser fra primæranalysen av Studie 301. Kun bivirkninger av grad 3 og 4 som inntreffer hos flere enn 5 % av pasientene er inkludert i den helseøkonomiske modellen for å reflektere økte kostnader for helsevesenet og reduksjon i livskvalitet for pasientene som følge av bivirkningene. Det er inkludert et totalt nyttetap for CPX-351 armen og 3+7 armen, og ikke inndelt per bivirkning.

Tabell 7. Bivirkninger som er inkludert i modellen (Kilde: Jazz).

	CPX-351 (n=153)	7+3 (n=151)	All Patients (n=304)	Is the adverse reaction included in the model? Yes/No
Febrile neutropenia [n (%)]	104 (68)	107 (71)	211 (69)	Yes
Pneumonia [n (%)]	30 (20)	22 (15)	52 (17)	Yes
Hypoxia [n (%)]	20 (13)	23 (15)	43 (14)	Yes
Sepsis [n (%)]	14 (9.2)	11 (7.3)	25 (8.2)	Yes
Hypertension [n (%)]	16 (10)	8 (5.3)	24 (7.9)	Yes
Respiratory failure [n (%)]	11 (7.2)	10 (6.6)	21 (6.9)	Yes
Fatigue [n (%)]	11 (7.2)	9 (6.0)	20 (6.6)	Yes
Bacteremia [n (%)]	15 (9.8)	3 (2.0)	18 (5.9)	Yes
Ejection fraction decreased [n (%)]	8 (5.2)	8 (5.3)	16 (5.3)	Yes

Key: n = number of patients

I den helseøkonomiske modellen er det inkludert reduksjon i livskvalitet som et nyttetap og kostnader forbundet med bivirkninger, se kapittel 2.3.3 og 2.4.5.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger, frekvens og type er de samme som ble inkludert i den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1).

Legemiddelverkets konklusjon om sikkerhet

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

2.3.3 Helsenytt/helsetap

2.3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det ble ikke gjort direkte målinger av helserelatert livskvalitet (HrQoL) i Studie 301. Nyttvektene Jazz har benyttet er hentet fra den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1), hvor Legemiddelverket endret nyttevektene til å være i samsvar med andre metodevurderinger av AML.

2.3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte helseøkonomiske modellen er det brukt livskvalitetsvekter (nyttvekter) fra den tidligere metodevurderingen av CPX-351, se Tabell 2Tabell 8.

Tabell 8. Nyttvekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Kilde: Jazz).

Health state	Health state utility/disutility
AML (EFS)	0,710
Non-intensive therapy/salvage (Post-EFS)	0,530
Disutility of induction, SoC & CPX-351	- 0,062
Disutility of transplant, SoC & CPX-351	- 0,100

I modellen er det inkludert nyttetap ved bivirkninger, også hentet fra den tidligere metodevurderingen av CPX-351. Nyttetapet av bivirkningene for CPX-351-armen og 3+7-armen er antatt å vare i 28 dager. Nyttetapet for transplantasjon er antatt å vare i ett år. Livskvalitetsvektene ble ikke justert for alder.

2.3.3.3 Legemiddelverkets vurdering

Jazz har benyttet samme nyttevekter som i Legemiddelverkets hovedanalyse i den tidligere metodevurderingen av CPX-351. Det var ikke inkludert aldersjustering i den helseøkonomiske modellen, noe som Legemiddelverket krever i tråd med retningslinjene (5). Aldersjustering inkluderes for å fange opp at helserelatert livskvalitet i den generelle befolkningen reduseres over tid. Legemiddelverket inkluderer aldersjustering i analysen, og det endrer IKER lite, dvs. den går opp ca. 11 500 NOK.

Legemiddelverkets konklusjon om helsenytt/helsetap

Legemiddelverket godtar nyttevektene som er benyttet i analysen. Legemiddelverket inkluderer aldersjustering.

2.4 Ressursbruk, kostnader og input i helseøkonomisk modell

Kostnadene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er listet opp under:

- Legemiddelkostnader til behandling
- Sykehuskostnader ved behandling av AML
- Stamcelletransplantasjon (HSCT)
- Oppfølgingskostnader ved behandling og post hendelse
- Bivirkninger
- Livets slutfase

En oversikt over hvilke kostnader som er inkludert i modellen er listet opp i videre delkapitler.

2.4.1 Legemiddelkostnader til behandling

2.4.1.1 Innsendt dokumentasjon

I Tabell 9 oppsummeres kostnadene for legemidlene som inngår i analysen for CPX-351. For 3+7 regimet er det antatt at kostnaden for cytarabin og daunorubicin, standardbehandling ved AML, er inkludert i DRG kode 473. Slik ble det også modellert i den tidligere metodevurderingen av CPX-351.

Behandlingsvarigheten er maksimalt fire behandlingssykluser, to induksjoner og to konsolideringer, avhengig av respons, progresjon og bivirkninger. Kostnaden for CPX-351 er basert på en kroppsoverflate på 1,73 m², og 100 mg per 1 m² for induksjon og 65 mg per 1 m² for konsolidering. Det er inkludert svinn av det gjenværende i hetteglasset. Behandling med CPX-351 skjer på dag 1, 3 og 5 ved den første induksjonen, og det blir brukt 2 hetteglass per behandlingsdag. Til sammen vil en pasient ved den første behandlingen med CPX-351 ha behov for 6 hetteglass. Avhengig av responsen etter første induksjon vil pasienten kunne motta en induksjonssyklus til (2. induksjon) for å oppnå komplett remisjon, inntil to runder med konsoliderings-behandling for pasienter med komplett respons eller gå direkte til stamcelletransplantasjon. Gjennomsnittskostnaden for behandling(en) med CPX-351 til en pasient vil bli 496 241 NOK.

Tabell 9. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Antall behandlinger	Antall hetteglass	Andel som får behandling	Kostnad pr. syklus (NOK)
Vyxeos liposomal (CPX-351, Daunorubicin/ Cytarabin)	1 hetteglass Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	44 mg / 100 mg	54 317,2	Dag 1, 3 og 5	6	1. induksjon: 100 %	325 903
				Dag 1 og 3	4	2. induksjon: 31,4 %	68 222 (217 268,8 *0,314)
						1. Konsolidering: 32 %	69 526 (217 268,8 *0,314)
						2. Konsolidering: 15 %	32 590 (217 268,8 *0,314)

2.4.1.2 Legemiddelverkets vurdering

En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med har gitt innspill på at andelen som mottar 2. induksjon og/eller konsolidering i norsk klinisk praksis, vil kunne være noe høyere enn det som er oppgitt for CPX-351 i Studie 301 (Tabell 9). I norsk klinisk praksis vil 2. induksjon velges for de som er aktuelle for videre intensiv kjemoterapi. En induksjonskur til vil være intermediær dose cytarabin og en konsolideringskur vil være mitoxantron og etoposid og avviker fra det som er gitt i studie 301. Hvis flere pasienter får behandling med kjemoterapi vil legemiddelkostnaden være noe høyere enn det som er modellert i denne metodevurderingen.

Det er lagt inn kostnader for CPX-351 med maksimal AUP uten mva. Det er lagt inn kroppsoverflate for å beregne antall hetteglass per behandling og det er antatt at restene i et hetteglass kastes. Antagelsen om at kostnaden for 3+7 regimet dekkes basert på DRG kode 473 er i tråd med den tidligere metodevurderingen av CPX-351.

2.4.2 Sykehuskostnader ved behandling av AML

2.4.2.1 Innsendt dokumentasjon

Behandlingskostnaden ved administrering av legemidlene og sykehusinnleggelse i CPX-351-armen og 3+7-armen er antatt representert med DRG koden 473, slik Legemiddelverket la til grunn i den tidligere metodevurdering av CPX-351. Det er lagt til grunn en enhetskostnad på ca. 145 000 NOK hentet fra DRG 473, se Tabell 10.

Tabell 10. Sykehuskostnader ved behandling av AML (Kilde: Jazz)

Administration cost	
	Cost
Hospitalisation	143 321,48 NOK
	Note
	DRG 2022 Somatik - 473 - Akutt leukemi >17 år

Sykehuskostnader ved behandling av AML er basert på andelene som mottar de ulike rundene med behandling fra den kliniske studien. De totale sykehuskostnadene er listet opp i Tabell 11.

Tabell 11. Sykehuskostnader per behandlingsrunde.

Behandlingsrunde	Sykehuskostnader	Andeler av pasientene som mottar behandling med CPX-351	Andeler av pasientene som mottar behandling med 3+7
1. Induksjon	143 321,48 NOK	100,00 %	100,00 %
2. Induksjon	143 321,48 NOK	31,40 %	33,80 %
1. Konsolidering	143 321,48 NOK	32,00 %	21,20 %
2. Konsolidering	143 321,48 NOK	15,00 %	7,90 %

Den totale sykehuskostnaden for en gjennomsnittspasient blir 255 686 NOK for CPX-351-armen og 233 471 NOK for 3+7-armen. Det er antatt at legemiddelkostnaden for 3+7 regimet dekkes basert på DRG kode 473, men legemiddelkostnaden for CPX-351 er ikke dekket, se forklaring i kapittel 2.4.1.

2.4.2.2 Legemiddelverkets vurdering

Det er antatt at administrasjonskostnaden for CPX-351 og standardbehandling av AML er ivaretatt av DRG kode 473, slik det ble lagt til grunn i den tidligere metodevurderingen av CPX-351.

2.4.3 Stamcelletransplantasjon

2.4.3.1 Innsendt dokumentasjon

Andelen pasienter som mottar stamcelletransplantasjon etter behandling med CPX-351 og 3+7 er hentet fra Studie 301. Det er 34 % som gjennomfører stamcelletransplantasjon i CPX-351-armen og 25 % i 3+7-armen. Det er antatt at 39 % av pasientene, i hver arm, som får stamcelletransplantasjon opplever

komplikasjoner. Det er lagt til grunn en enhetskostnad for stamcelletransplantasjon på ca. 990 000 NOK hentet fra DRG 481B, og for komplikasjoner etter stamcelletransplantasjon på ca. 90 000 NOK hentet fra DRG 452A. Kostnad per pasient blir ca. 370 000 NOK for CPX-351-armen og 280 000 NOK for 3+7-armen.

2.4.3.2 Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene som ligger til grunn for stamcelletransplantasjon er lik kostnadene som ble god tatt i den tidligere metodevurderingen av CPX-351. To medisinske fagekspertene i Legemiddelverket har vært i kontakt med og har anslått at andelen som får stamcelletransplantasjon i norsk klinisk praksis er opp mot 50 %, dvs. en del høyere enn i studien. Ifølge den ene medisinske fageeksperten kan det skyldes bedre tilgang på donorer, samt at en vurdering for transplantasjon allerede foretas ved oppstart av intensiv kjemoterapi behandling. En høyere andel som gjennomfører stamcelletransplantasjon vil føre til økte kostnader, men det er usikkert om det vil være noen kostnadsforskjeller mellom armene siden transplantasjonsraten i de to armene er ukjent. Det vil også være usikkerhet rundt effekten av en økt andel stamcelletransplantasjon. Utgangspunktet i norsk klinisk praksis er alltid å bringe flest mulig pasienter til transplantasjon, slik at de pasientene som vurderes for kjemoterapi umiddelbart også vurderes som kandidater for stamcelletransplantasjon. Tall for hvor mange pasienter som blir henvist til stamcelletransplantasjon i Norge finnes ikke.

2.4.4 Oppfølgingskostnader ved behandling og post hendelse

2.4.4.1 Innsendt dokumentasjon

I oppfølgingskostnadene inngår det kostnader for konsultasjoner og ulike tester. Behovet for oppfølging og tester er hentet fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Acute Myeloid Leukemia (8) og for støttebehandling (BSC) er det gjort antagelser for behovet for antall konsultasjoner og tester. Det er inndelt i behov for konsultasjoner, tester, biopsier, blodtransfusjoner etc., se Tabell 12 for totale kostnader. Kostnader for konsultasjoner og tester er hentet fra normaltariffen og DRG systemet.

Tabell 12. Kostnader ved oppfølging av pasienter ved behandling og post hendelse, kostnad per måned for induksjon og konsolidering, per uke/syklus for støttebehandling (BSC) (Kilde: Jazz).

Therapy	Monitoring cost (NOK) per four-week period
Induction Therapy	
CPX-351	28,518.00
3+7 (first induction)	30,090.00
2+5 (second induction)	28,518.00
Consolidation Therapy	
CPX-351	12,814.00
2+5	14,386.00
Best supportive care	
BSC	372.00

Key: BSC = Best supportive care, NOK = Norwegian krone

Den totale kostnaden for oppfølging under behandling for en gjennomsnittspasient blir ca. 44 000 NOK i begge armer og inntreffer i den første syklusen i modellen. Selv om ressursbruken er noe forskjellig i de to armene ved induksjon og konsolidering blir den totale kostnaden for en gjennomsnittspasient nesten lik siden det er ulike andeler som mottar behandlingene.

Det er modellert oppfølgingskostnader post hendelse på 372 NOK per uke/syklus. Pasienter som er i post hendelse (PE) vil motta behandling hele perioden de er i denne helsetilstanden.

2.4.4.2 Legemiddelverkets vurdering

I den tidligere metodevurderingen av CPX-351 var totalkostnaden for oppfølging før progresjon i samme størrelsesorden som de kostnadene som er modellert i denne revurderingen. Behovet for konsultasjoner og tester er lik, men kostnad per behandling er noe endret på grunn av oppdatert kroneår. Siden kostnadene for oppfølging før progresjon er i samme størrelsesorden, velger Legemiddelverket å ikke validere kostnadene nærmere.

Det er antatt støttebehandling med én blodprøve og én transfusjon hver tredje måned for pasienter som er i post hendelse, dvs pasienter som har progrediert i sin sykdom eller fått stamcelletransplantasjon. I den tidligere metodevurderingen av CPX-351 hadde Jazz modellert oppfølging med to blodprøver og én transfusjon i måneden, noe som avviker med antallet Jazz la til grunn i denne analysen hvor de antok et mye lavere antall. I den tidligere metodevurderingen ble det ikke gjort endringer i denne antagelsen. Legemiddelverket har fått innspill fra én medisinsk fagekspert på at én blodprøve og én transfusjon hver tredje måned er lavt, og hvis pasienten progredierer blir det raskt et hyppig behov for blodprøver og eventuelt transfusjoner (med eller uten annen behandling). Den medisinske fageksperten antar at behovet vil være tre ganger per måned for både blodprøve og transfusjon. Legemiddelverket legger i sin hovedanalyse til grunn antagelsen fra den medisinske fageksperten. Kaplan-Meier kurven (Figur 2) viser stabil overlevelse fra omtrent 36 måneder i begge armene og Legemiddelverket anser disse pasientene som kurert. Vi setter derfor et stoppunkt for oppfølging for disse pasientene ved 36 måneder. En endring i antall blodprøver og stoppunkt endrer IKER lite dvs. den reduseres med ca. 3 500 NOK.

2.4.5 Kostnader ved behandling av bivirkninger

2.4.5.1 Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i minst én av behandlingsarmene for minst 5 % av pasientene i Studie 301. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp behandlingen av bivirkningene. Bivirkningene er modellert som en engangskostnad i første syklus og kostnaden per bivirkning er listet opp i Tabell 13.

Tabell 13. Ressursbruk og kostnader ved behandling av bivirkninger (Kilde: Jazz).

AE	DRG Code	DRG weight	Unit Cost (NOK) 2022	AE rates (%) - CPX-351	AE rates (%) – SoC ¹
Bacteraemia	917A	0.049	2,339	9.8	2.0
Diarrhoea	906O	0.038	1,814	1.3	5.3
Ejection Fraction Decreased	905D	0.038	1,814	5.2	5.3
Fatigue	917A	0.049	2,339	7.2	6.0
Febrile Neutropenia	916O	0.063	3,008	68.0	70.6
Hypertension	905B	0.04	1,910	10.5	5.3
Hypotension	905B	0.04	1,910	5.9	0.7
Hypoxia	904O	0.049	2,339	13.1	15.2
Pneumonia	904O	0.049	2,339	19.6	14.6
Respiratory Failure	904O	0.049	2,339	7.2	6.6
Sepsis	981X	0.16	7,639	9.2	7.3
CPX-351	Weighted average cost		4,510		
SoC			4,026		

Note: ¹cytarabine + daunorubicin

Key: AE = Adverse event, DRG = diagnosis-related group, NOK = Norwegian krone, SoC = Standard of care

Kostnadene for bivirkninger er multiplisert med andelen som opplever bivirkningene og resulterer i en total kostnad på 4 510 NOK for CPX-351-armen og 4 026 NOK for 3+7-armen.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene for bivirkninger er de samme som ble inkludert i den forrige metodevurderingen av CPX-351.

2.4.6 Kostnader i livets slutfase

2.4.6.1 Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert en engangskostnad for terminal pleie som inntreffer når en pasient er døende. Kostnader for livets slutfase er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og er estimert til 65 502 NOK (9).

2.4.6.2 Legemiddelverkets vurdering

Kostnaden i livets slutfase følger enhetskostnadsdatabasen fra Legemiddelverket.

Legemiddelverkets konklusjon om alle kostnadene i modellen

Legemiddelverket endrer behovet for oppfølging post hendelse, men ellers er kostnadene lik det Jazz har i modellen.

3 Helseøkonomisk analyse - resultater

3.1 Kostnad-per-QALY analyse

3.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 14. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Vyxeos liposomal (CPX-351)	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 281 853,00 NOK	649 230,08 NOK	632 622,92
Totale QALYs	1,88	0,93	0,96
Totale leveår	3,41	1,66	1,75
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		660 803	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		361 819	

3.1.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på vurderingene i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Forutsetningene er som i Jazz sin analyse bortsett fra følgende:

- Alder
- Aldersjustering
- Oppfølging post hendelse (PE)

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Jazz sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Hvordan endringene påvirker inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) er vist i Tabell 15. Et negativt tall under kolonne «IKER» betyr at IKER går ned og et positivt tall betyr at IKER øker. Hver forutsetning er endret uavhengig av hverandre, så endringen viser påvirkningen isolert på IKER. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i Tabell 15 for å regne seg frem til Legemiddelverkets hovedanalyse vist i Tabell 16.

Tabell 15. Enkeltvis virkning på IKER av endringene Legemiddelverket gjør i Jazz sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Jazz sin grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
Alder	62,5 år	68 år	2.2.1	739 685 (+ 78 881)
Aldersjustering	Ikke inkludert	Inkludert	2.3.3	672 328 (+ 11 525)
Oppfølging post hendelse (PE)	Blodprøve: 0,33 ganger i måneden Transfusjon: 0,33 ganger i måneden Stoppunkt: ingen	Blodprøve: 3 ganger i måneden Transfusjon: 3 gang i måneden Stoppunkt: 36 måneder	2.4.4	657 351 (-3 452)

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er som følger:

Tabell 16. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Vyxeos liposomal (CPX-351)	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 337 320 NOK	707 296 NOK	630 024 NOK
Totale QALYs	1,69	0,86	0,83
Totale leveår	3,11	1,56	1,55
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		760 403 NOK	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		407 052 NOK	

3.1.3 Analyser av usikkerhet

Legemiddelverket ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for om beslutningen om CPX-351 skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 17. Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± absolutt endring fra hovedanalysen)
	Hovedanalyse			760 403
1	Framskrivning OS	Gompertz i begge armene	Generalisert gamma i begge armene	864 629 (+ 104 227)
2	Oppfølging post hendelse (PE)	Blodprøve: 3 stk i måneden Transfusjon: 3 stk i måneden Stoppunkt: 36 måneder	Basert på tidligere metodevurdering, Blodprøve: 2 stk i måneden Transfusjon: 1 stk i måneden Stoppunkt: 36 måneder	739 716 (- 20 687)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Framskrivning av OS:** Det er knyttet noe usikkerhet til det modellerte plataet i langtidsoverlevelsen. Denne usikkerheten belyses ved å benytte generalisert gamma til å framskrive overlevelse i begge armene som resulterer i et mer pessimistisk, men plausibelt scenario. Som forventet øker IKER ved bruk av denne funksjonsformen fordi helsegevinsten blir lavere.
- Oppfølging post hendelse (PE):** Det er usikkert hvor mye støttebehandling pasienter etter progresjon og stamcelletransplantasjon trenger, og hovedanalysen er basert på innspill fra en medisinsk fagekspert knyttet til de som har progrediert. IKER er sensitiv for antall blodprøver og transfusjoner en pasient vil ha behov for og hvor lenge de vil ha behov for oppfølging.

3.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med 3+7 regimet. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger. I den innsendte helseøkonomiske modellen ble gjennomsnittsalder for pasientene endret til 68 år basert på data fra Studie 301. I den tidligere vurderingen av CPX-351 (1) ble det beregnet alvorlighet i et intervall basert på et aldersspenn på 60-65 år etter innspill fra medisinske fagekspert. I denne revurderingen legger Legemiddelverket til grunn samme alder for alvorlighetsberegning som i den tidligere vurderingen av CPX-351.

Tabell 18: Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	60-65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	19,5-16
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	18,4 – 14,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 – 18,5 QALY.

3.3 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for CPX-351 sammenlignet med 3+7 regimet, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

760 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

410 000 NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse.

CPX-351 er sammenlignet direkte med relevant komparator i en åpen, randomiserte fase 3 studie og overlevelsesdata er modne. Det at studien var åpen og at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til HSCT kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for CPX-351. To medisinske fagekspert påpeker at det er benyttet en lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Hvilke pasienter som har gått videre til stamcelletransplantasjon og dosering av kjemoterapi fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.

En scenarioanalyse med en alternativ framskrivning med et mer pessimistisk, men plausibelt scenario viser at valg av fremskrivningskurve for totaloverlevelse har betydning for resultatet (IKER).

Det er knyttet usikkerhet til behov og varighet av støttebehandling for oppfølging post hendelse. IKER er sensitiv for antall blodprøver og transfusjoner og varigheten av oppfølgingen en pasient vil ha behov for post hendelse.

4 Budsjettberegninger

4.1 Introduksjon/bakgrunn

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

4.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Fra den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1) ble det antatt basert på registerdata, at 29 nye pasienter per år ville være aktuelle for behandling med CPX-351. Det ble da kommentert av de medisinske fagekspertene at dette anslaget var noe høyt, men at det ikke var sikre anslag på pasientgrunnet i Norge. I tillegg er, som beskrevet i kapittel 2.2, diagnosegruppene t-AML og sekundær AML etter MRC falt bort og disse pasientene defineres i dag gjennom genetiske avvik. Dette betyr at indikasjonordlyden ikke er like relevant lenger når det gjelder å definere pasientene som er aktuelle for behandling med CPX-351 og kan være med på å knytte noe usikkerhet til pasientestimatene. Legemiddelverket mener det allikevel er rimelig å legge til grunn samme pasientestimat som i den tidligere metodevurderingen.

Tabell 19: Antall pasienter de første fem årene

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Vyxeos liposomal (CPX-351), dersom CPX-351 blir innført	29	29	29	29	29
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med cytarabin og daunorubicin (3+7), dersom CPX-351 blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med cytarabin og daunorubicin (3+7), dersom CPX-351 IKKE blir innført	29	29	29	29	29

4.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene per år er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de antagelsene som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelprisene er basert på maksimal AUP inkl. mva. uten diskontering.

Legemiddelkostnader i forbindelse med induksjon- og konsolideringsbehandling inntreffer i det første behandlingsåret.

Legemiddelkostnader per pasient blir følgende:

- Behandling med Vyxeos liposomal (CPX-351): 620 302 NOK inkl. mva.
- Behandling med cytarabin og daunorubicin (3+7): 0

4.2 Budsjettkonsekvenser

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

4.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 20.

Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av CPX-351 til behandling av t-AML og AML-MRC (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyxeos liposomal (CPX-351) blir besluttet innført	17 988 770	17 988 770	17 988 770	17 988 770	17 988 770
Vyxeos liposomal (CPX-351) blir besluttet ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	17 988 770	17 988 770	17 988 770	17 988 770	17 988 770

- **Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:**

De totale legemiddelbudsjettvirkningene er estimert til omtrent 18 millioner NOK med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Det er i samme størrelsesorden som i den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1). I den tidligere metodevurderingen mente de medisinske fagekspertene i Norge at et pasientanslag på ca. 29 nye pasienter per år i Norge virket høyt. Budsjettkonsekvensene er derfor sannsynligvis noe overestimert. Samtidig kan det være det knyttet noe usikkerhet til pasientantall basert på endring i definisjon av t-AML og sekundær AML etter MCD (se kapittel 2.2). Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

4.2.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader

I tillegg til legemiddelkostnader er det også kostnader forbundet med sykehusopphold ved behandling av AML og stamcelletransplantasjon. Kostnader relatert til sykehusopphold og stamcelletransplantasjon inntreffer også i det første behandlingsåret.

Kostnader ved sykehusopphold og stamcelletransplantasjon per pasient blir følgende:

- Behandling med Vyxeos liposomal (CPX-351): 626 240 NOK inkl. mva.
- Behandling med cytarabin og daunorubicin (3+7): 515 095 inkl. mva.

Kostnaden utover legemiddelkostnaden for å behandle 29 pasienter vil være ca. 18,2 millioner i Vyxeos liposomal (CPX-351) armen og 15 millioner i cytarabin og daunorubicin (3+7) armen. De totale budsjettkonsekvensene utover legemiddelkostnaden vil være på ca. 3,2 millioner.

Statens legemiddelverk, 01-11-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Malene Nerland
Anne Jorunn Stokka
Saksutredere

Referanser

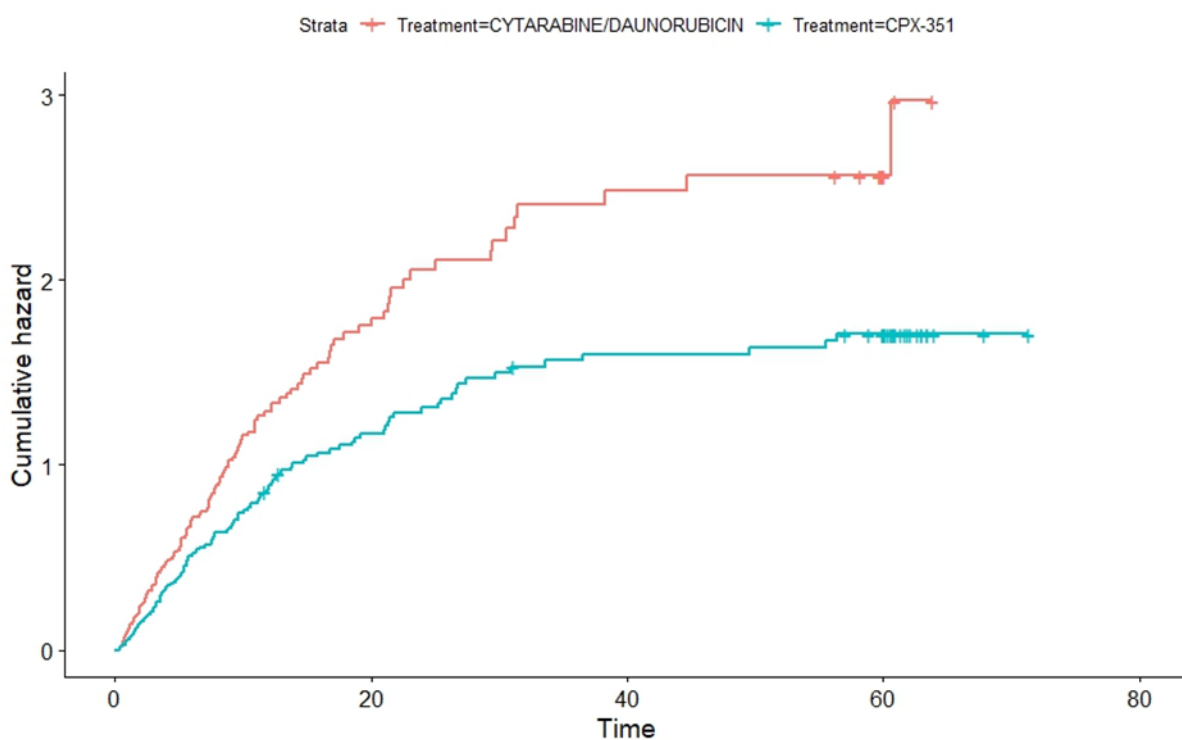
1. Statens Legemiddelverk. Hurtig Metodevurdering - Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) til behandling ved nydiagnostisert høyrisiko sekundær akutt myelogen leukemi (AML) (ID2018_063) 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Liposomal%20Daunorubicin%20og%20cytarabin_%20\(Vyxeos\)_%20ID2018_063-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Liposomal%20Daunorubicin%20og%20cytarabin_%20(Vyxeos)_%20ID2018_063-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf)].
2. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
3. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Vyxeos Liposomal [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information_no.pdf].
4. Metoder/Legemiddelverket N. Forslag: ID2021_104 Cytarabin/Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapi relatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi relaterte forandringer (AML/MRC). Revurdering (Sak 172-21) [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Sakspapirer%20Bestillerforum%20for%20nye%20metoder%2027.09.2021_OFFENTLIGE.pdf].
5. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
6. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.
7. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(6):697-712.
8. O'Donnell MR, Tallman, M. S., Abboud, C. N., Altman, J. K., Appelbaum, F. R., Arber, D. A., Bhatt, V., Bixby, D., Blum, W., Coutre, S. E., De Lima, M., Fathi, A. T., Fiorella, M., Foran, J. M., Gore, S. D., Hall, A. C., Kropf, P., Lancet, J., Maness, L. J., Marcucci, G., Martin, M. G., Moore, J. O., Olin, R., Pekar, D., Pollyea, D. A., Pratz, K., Ravandi, F., Shami, P. J., Stone, R. M., Strickland, S. A., Wang, E. S., Wieduwilt, M., Gregory, K., Ogba, N. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(7):926-57.
9. Legemiddelverk S. Enhetskostnadsdatabase.
10. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Pågående studier for CPX-351

Title of the study (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Starting date	Expected end date
Phase II Trial of CPX (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Patients >/=60 Years of Age With AML Previously Untreated By Intensive Chemotherapy (NCT03335267)	This is an open label study to assess the suitability of CPX-351 as first intensive therapy in elderly (age ≥60 years) patients with AML. Patients may have received prior AML treatment with non-intensive regimens, e.g. hypomethylating agents, low dose Ara C or lenolidomide, but may not have received intensive AML treatment with anthracyclines and/or cytarabine prior to enrollment on this trial. The outcome of elderly patients following intensive treatment with CPX-351 will be measured by clinical endpoints for efficacy and safety and by biological/functional response.	Drug: CPX-351 Cytarabine: Daunorubicin Liposome Injection	No comparator	October 19, 2017	December 2024

Appendiks 2: Undersøkelse av kurvetilpasning

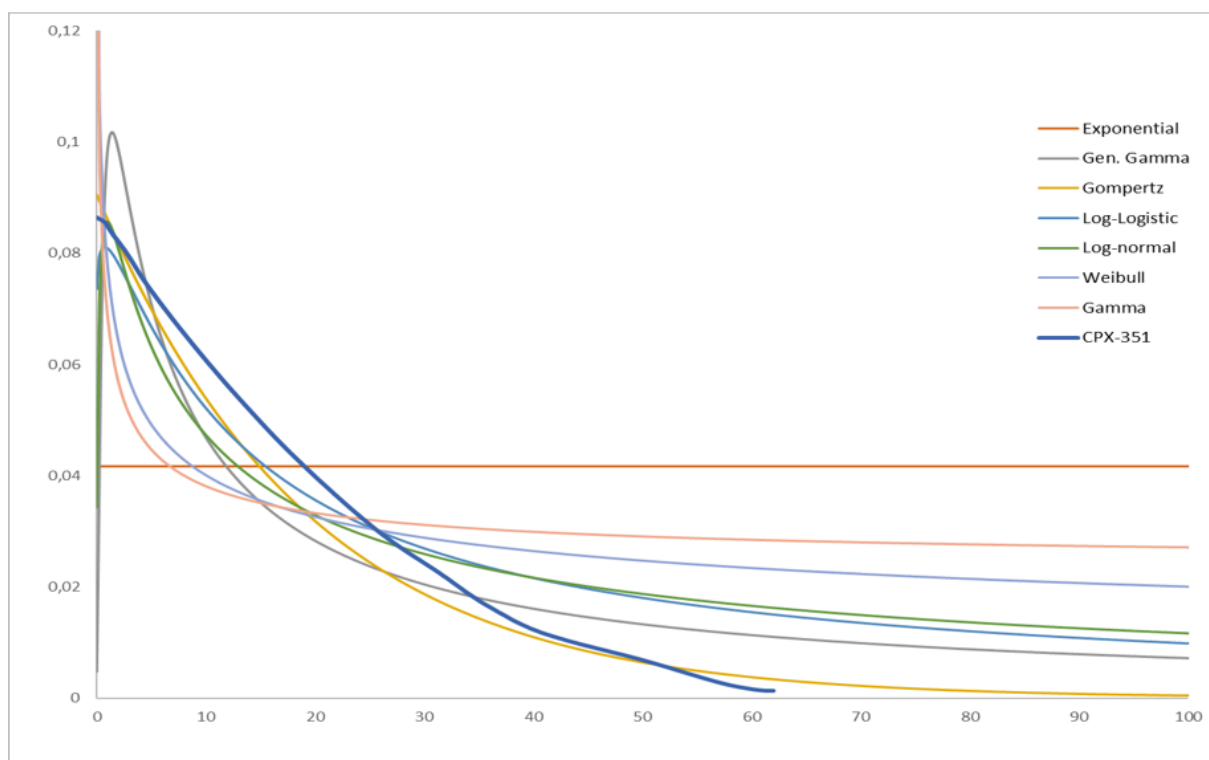
Totaloverlevelse



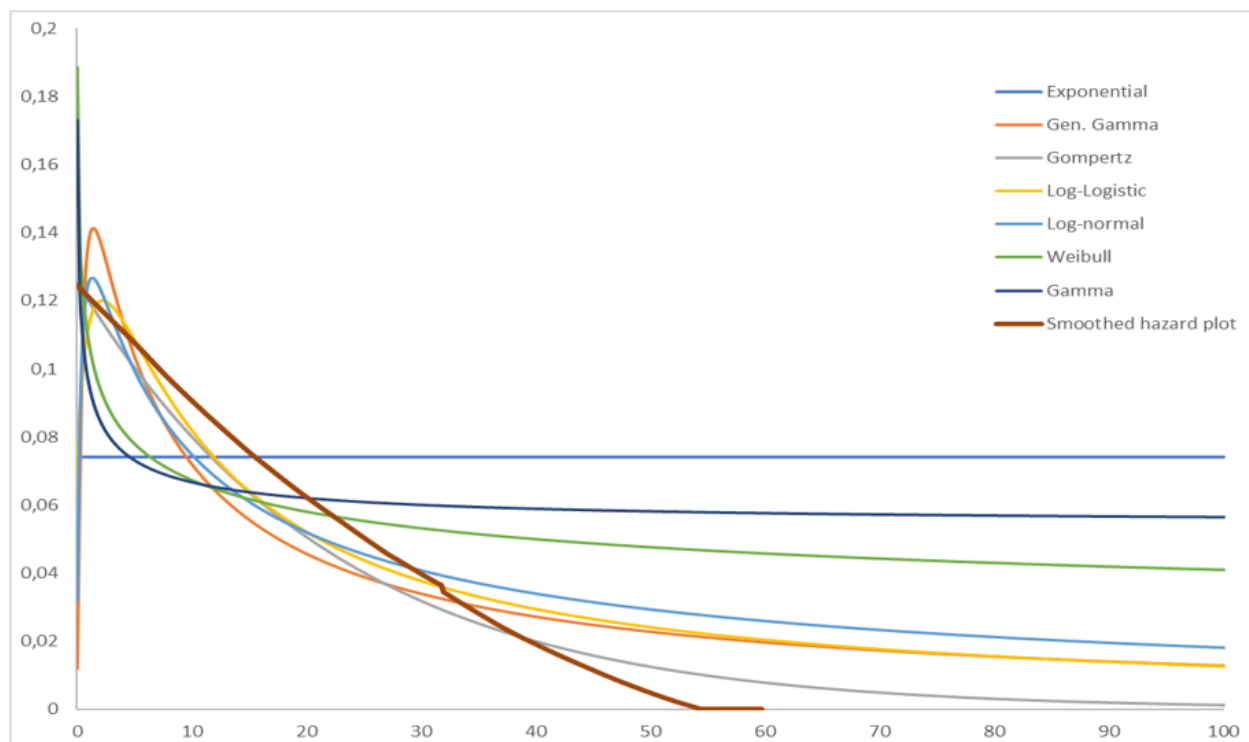
Figur 7. Log-kumulativ hasardplott for OS (kilde: Jazz)

Tabell 21. AIC og BIC verdier for begge behandlingsarmene for OS (kilde: Jazz).

Model	CPX-351		SoC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1032.9 (7)	1036.0 (7)	1035.9 (7)	1039.0 (7)
Gamma	1014.6 (6)	1020.6 (6)	1028.5 (6)	1034.6 (6)
Gen. Gamma	971.2 (2)	980.3 (2)	989.5 (1)	998.6 (4)
Gompertz	969.3 (1)	975.3 (1)	991.7 (4)	997.8 (3)
log-Logistic	977.8 (4)	983.8 (4)	990.0 (2)	996.1 (1)
log-Normal	976.5 (3)	982.5 (3)	990.0 (3)	996.1 (2)
Weibull	1004.4 (5)	1010.5 (5)	1019.6 (5)	1025.7 (5)



Figur 8. Glattet hasardplott for CPX-351-armen for OS (kilde: Jazz)



Figur 9. Glattet hasardplott for 3+7-armen for OS (kilde: Jazz)

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med 3+7 regimet. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er den tidligere metodevurderingen av CPX-351 (1) og alder fra Studie 301, 68 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)². Tabell A2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå³ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁴ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁵. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er

¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

³ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁴ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁶, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁷.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (10), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁸ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt⁹ av rådata fra Stavem *et al*¹⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹¹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁶ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2001;10(7):621-35.

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

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

⁸ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

¹¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes.* 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes.* 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			