

Bevacizumab (Avastin) til
førstelinjebehandling av
fremskreden ovarialkreft

**Oppdatering av tidligere
helseøkonomisk vurdering**

07-10-2014
Statens legemiddelverk

Innhold

1 Oppsummering/konklusjon	3
2 Prosess	3
2 Oppdatert helseøkonomisk analyse	4
2.1 Bivirkninger.....	4
2.2 Nye legemiddelpriser	4
2.3 Nye vektdata - norske pasienter	5
2.4 Oppdaterte overlevelsesdata	5
4 Referanser.....	8
Appendix A	9

1 Oppsummering/konklusjon

Legemiddelverket utredet i 2013 kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab (Avastin) som førstelinjebehandling av høyrisikopasienter med ovarialkreft (1).

I opprinnelig analyse konkluderte Legemiddelverket at en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår på 492 000 kr var innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

Den oppdaterte analysen, med nye bivirkningskostnader, nye og mer modne overlevelsesdata samt nye legemiddelpriser viser at merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår har økt og nå ligger i størrelsesorden 650 000 kr. Økt pris på bevacizumab, økte kostnader ved bivirkninger samt redusert meroverlevelse ved bruk av bevacizumab er hovedårsakene til økningen.

Oppdatert analyse, basert på sikrere effektestimater, viser at merkostnaden pr vunnet kvalitetsjustert leveår ved bruk av bevacizumab hos høyrisikopasienter i lav dose (7,5 mg/kg) nå ligger i det øvre sjiktet av hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt.

2 Prosess

Legemiddelverket utredet i 2012/2013 kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab (Avastin) som førstelinjebehandling av høyrisikopasienter med ovarialkreft (stadium II suboptimalt debulket eller inoperable + stadium IV).

Basert på overlevelsesdata fra studiene konkluderte Legemiddelverket med at bruk av bevacizumab i lav dose (7,5 mg/kg) innebar en merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår på om lag 500 000 kr, noe som er innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling (1).

Legemiddelverket anbefalte at analysen burde gjennomføres på nytt når oppdaterte data for overlevelse foreligger.

Beslutningsforum besluttet i sitt møte 19. mai 2014 å ikke ta stilling til innføring av bevacizumab (Avastin) på daværende tidspunkt, og uttalte videre at det måtte gjennomføres en ny hurtig metodevurdering¹ så raskt som mulig for å gi et mer oppdatert beslutningsgrunnlag (2).

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket bedt Roche sende inn nytt kunnskapsgrunnlag/modell med gjeldende priser og oppdaterte overlevelsesdata.

Roche sendte inn nytt kunnskapsgrunnlag 23. juli 2014, og Legemiddelverket har vurdert dette. Roche har utover nye legemiddelpriser og nye overlevelsesdata også lagt til kostnader for behandling av enkelte bivirkninger som ikke var inkludert i forrige analyse.

¹ Opprinnelig helseøkonomisk analyse av bevacizumab (Avastin) ble ferdigstilt i mars 2013 dvs. før oppstart av nytt system for nasjonale metodevurderinger. Opprinnelig analyse ble vurdert i beslutningsforum i mai 2014. Oppdraget med oppdatert analyse har ikke fått tildelt formelt bestillingsnummer/ID.

2 Oppdatert helseøkonomisk analyse

2.1 Bivirkninger

Roche har i modellen lagt til kostnader ved enkelte bivirkninger som ikke var tatt med i opprinnelig innsendelse, ref. tabell 11 nedenfor.

Tabell 11 **Additional adverse event costs**

Adverse event	Grade	Source	Cost NOK
abdominal pain	3	DRG 188 Sykd. i fordøyelsesorganene ITAD > 17år m/bk	40 690
diarrhoea	3	Möller 2011*	1 335
dyspnoea	3	DRG 100 Funn og symptomer fra åndedretsorganer	17 287
embolism	3	DRG 78 Lungemboli	53 778
neuropathy periperhal	3	Möller 2011*	2 885
headache	3	DRG 901A Poliklinisk kons vedr hodepine	1 916
neurotoxicity	3	DRG 20 Infeksjoner i nervesystemet ekskl viral meningitt	103 316
neutropenia	3	Möller 2011*	5 770
neutropenia	3	Möller 2011*	9 222
pain	3	DRG 801R Lokal smertebehandling	2 202
thrombo-cytopenia	3	Möller 2011*	34 620

Kilde: Roche

Legemiddelverket har testet hvilke utslag disse nye bivirkningskostnadene gir i modellen ved å teste hvilke resultater som fremkommer med og uten disse kostnadene. Resultatene viste at det ble en beskjeden økning i merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår ved å ta inn disse kostnadene.

2.2 Nye legemiddelpriser

Roche har lagt inn nye priser på legemidlene som brukes i behandlingen av disse pasientene. Pris på Avastin brukt i den helseøkonomiske analysen gjengis nedenfor:

Pakning	4 ml/100mg	16ml/400mg
LIS AUP ex mva, NOK	2 387,84	9 214,96

Kilde: Roche

Prisene på de to Avastin-pakningene (LIS pris 2014) har gått opp med 2-3% siden forrige analyse (LIS pris 2012).

Resultatet av denne prisøkningen viste en økning i kostnad pr vunnet godt leveår på mellom 12 000 og 13 000 kr.

2.3 Nye vektdata - norske pasienter

I opprinnelig analyse var det lagt til grunn en vekt for pasientene som var 10% høyere enn for pasientene i studien (64,95 kg). Doseringen av bevacizumab er vektavhengig, og Legemiddelverket ba derfor i sin tid Roche om å fremskaffe vektdata for norske pasienter siden de kliniske studiene var gjort også i Norge. Roche kunne den gang ikke fremskaffe dataene.

Roche har nå fremskaffet data fra den kliniske studien (ICON7). Den viser at de norske pasientene veide 67,2 kg i gjennomsnitt, eller 3,46% mer enn gjennomsnittspasienten. Hvis en oppdaterer modellen faller gjennomsnittsforbruket av bevacizumab til ca 510 mg pr pasient pr administrasjon. Når gjennomsnittlig forbruk per pasient rundes opp til nærmeste hele pakning vil det fortsatt brukes : 600 mg bevacizumab pr pasient grunnet pakningsstørrelse/styrke (1 stk 16 ml, 2 stk 4 ml) og forutsetningen om at pasientene ikke deler pakninger. De nye vektdataene påvirker derfor ikke de opprinnelige kostnadsanslagene.

2.4 Oppdaterte overlevelsedata

Roche har sendt inn en oppdatert analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) fra ICON7 studien. ICON 7 var en fase 3, to-armet, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie som sammenlignet effekten av bevacizumab med standard kjemoterapi (karboplatin og paklitaxel) med standard kjemoterapi alene. Pasientene hadde ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft etter kirurgi i følgende stadier: Høy-risiko tidlig stadium; FIGO stadium I eller IIA, og kun grad 3 eller tydelig cellehistologi (n = 142) eller avansert stadium; FIGO stadium IIB - IV, alle grader og alle histologiske typer (n = 1386). Studien ble utført i Europa.

Den opprinnelige legemiddeløkonomiske analysen (1) har vært basert på studiedata fra en subpopulasjon i ICON7 med en median oppfølgingstid på 24 måneder (basert på data cut-off 30.11.2010). Tabell 1 viser opprinnelige og oppdaterte resultater fra Roche.

Tabell 1: PFS og OS i måneder i høyrisikogruppen fra ICON7

	Cut-off 30-11-2010			Cut-off 31-05-2013		
	Kjemoterapi	Kjemoterapi + Avastin	Gevinst	Kjemoterapi	Kjemoterapi + Avastin	Gevinst
Median PFS	10,12	15,80	5,68	10,40	15,90	5,50
Median OS	27,76	35,12	7,36	30,10	39,50	9,40
Mean PFS	14,5 ^(a)	18,1 ^(a)	3,6	14,75	18,91	4,16
Mean OS	NA	NA	NA	36,00	40,76	4,76

(a) «Restricted mean» 24 måneder

Median oppfølgingstid har økt fra 24 måneder til 55 måneder i de oppdaterte dataene (data cut-off 31.05.2013). Der er liten forandring i PFS basert på de oppdaterte dataene. Dette skyldes at store deler av pasientene hadde progrediert allerede før første data cut-off. I tillegg

er mange pasienter i de oppdaterte dataene sensurerte. OS dataene er betydelig mer modne nå, men også her er en del av den nye informasjonen ikke relevant siden det er mye sensurering etter ca. 45 måneder.

For å kunne estimere PFS og OS utover den observerte studieperioden bruker Roche metoder for parametrisk estimering. Valg av funksjonsform for PFS og OS er først og fremst basert på en analyse av beste statistiske tilnærming. I opprinnelig analyse viste en Loglogistisk funksjon beste statistiske tilnærming for PFS mens man valgte Gamma funksjon for OS. I den oppdaterte analysen gir fortsatt Loglogistisk funksjon den beste statistiske tilpasningen for PFS mens Loglogistisk gir her litt bedre statistisk tilpasning for OS enn Gamma.

I den opprinnelige analysen valgte legemiddelverket å bruke reelle studiedata for første del av overlevelseskurvene frem til tidspunktet der 50% av pasientene fortsatt er 'at risk', mens det etter dette tidspunktet benyttes parametrisk estimering. Dataene for PFS viste at antagelsen om proporsjonal hasard sannsynligvis ikke var gyldig. Kliniske eksperter innen ovarialkreft støttet bruk av faktiske studiedata, og Legemiddelverket vurderte at reelle studiedata bør brukes så fremt kurvene er basert på et tilstrekkelig antall observasjoner.

Roche har i oppdatert analyse bekreftet at i høy risiko gruppen er det ikke grunnlag for å forutsette at PFS har såkalt proporsjonal hasard. Legemiddelverket mener derfor at bruk av faktiske studiedata med overgang til parametriske estimering fortsatt er mest relevant.

SLV velger Gamma funksjon for OS fordi den Loglogistiske funksjonen er kjent for å overestimere en mulig gevinst utover i tid siden kurvene ikke konvergerer etter hvert. Dette er biologisk usannsynlig og mangler også støtte fra kliniske data. Frem til nå har ikke kliniske studier hos pasienter med ovariekreft vist en overlevelsesgevinst etter at behandling med Avastin er stoppet. Siden nesten alle pasientene progredierer i studieperioden er det derfor mer realistisk å anta at også OS kurvene konvergerer etterhvert i analysens tidshorisont. Gamma funksjonen viser også god statistisk tilpasning samtidig som den gir et estimat for gjennomsnittlig meroverlevelse som er i samsvar med overlevelsesdata fra studien.

Base case Roche:

Helseøkonomisk modell bruker en tidshorisont på 10 år og estimerer både PFS og OS loglogistisk over hele datasettet.

Base case Legemiddelverket

Tidshorisont 10 år. Det benyttes studiedata i første del av forløpet både for PFS og OS. Så benyttes, Loglogistisk estimering for PFS etter 17 måneder for Avastin arm og 14 måneder i kontroll arm. Gamma estimering for OS etter 38 måneder for Avastin arm og 29 måneder for kontroll arm.

Tabell 2: Oppsummering resultater

	Cut-off 30-11-2010	Cut-off 31-05-2013	
	Base case SLV	Base case Roche	Base case SLV
	Gevinst bevacizumab	Gevinst bevacizumab	Gevinst bevacizumab
Gjennomsnittlig antall leveår	0,63	0,50	0,47
Gjennomsnittlig antall år progresjonsfri	0,52	0,34	0,45
Gjennomsnittlig antall år progrediert	0,12	0,17	0,02
Gjennomsnittlig antall QALYs	0,49	0,38	0,38
Gjennomsnittlig antall QALYs progresjonsfri	0,41	0,27	0,36
Gjennomsnittlig antall QALYs progrediert	0,08	0,11	0,02
Kostnad per vunnet leveår	380 404,76	511 726,46	516 989,23
Kostnad per vunnet QALY	491 508,10	682 915,30	650 264,65

Som en ser viser resultatene med de oppdaterte overlevelsesdataene at overlevelsesgevinsten er redusert fra 0,63 til 0,47 år. Antall vunnete kvalitetsjusterte leveår er redusert, og sammen med økte kostnader (legemiddelpris og bivirkningskostnader) innebærer dette at merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår øker fra 492 000 kr til 650 000 kr. Merkostnaden pr vunnet leveår øker fra 380 000 kr til 517 000 kr.

Sensitivitets/scenarioanalyser

SLV har brukt forskjellige scenarier for å kontrollere hvor robuste resultatene er.

1. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med Gamma over hele datasettet
2. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med transisjon til Weibull
3. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med Weibull over hele datasettet
4. PFS som i base case Roche og OS med Gamma over hele datasettet

Resultatene av scenarioanalyse vises i Tabell 3.

Tabell 3: Scenarioanalyse

	<i>Scenario 1</i>	<i>Scenario 2</i>	<i>Scenario 3</i>	<i>Scenario 4</i>
Kostnad per vunnet leveår	616 022,75	460 216,36	561 082,24	638 445,96
Kostnad per vunnet QALY	743 166,71	593 196,42	692 432,59	818 289,15

Scenario 4 representerer et 'worst case scenario' der OS kurvene konvergerer allerede etter 85 måneder. I scenario 1 konvergerer kurvene litt senere men fortsatt under 100 måneder. SLV anser begge scenarios som mindre sannsynlig basert på det datagrunnlaget vi har i dag.

Scenario 2 bruker Weibull i stedet for Gamma. Weibull er en ofte brukt funksjon og anses som et trygt valg for å estimere overlevelse. Weibull estimerer at kurvene konvergerer mye senere, ved 110 måneder. Det samme gjelder scenario 3. Begge scenarioene anser Legemiddelverket som like sannsynlige som valgte base-case.

Figurene for OS og PFS for begge base-case og i de forskjellige scenarioene vises i Appendix A.

3 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslø i opprinnelig vurdering at merkostnaden ved å ta i bruk bevacizumab for de angitte pasientene ville koste anslagsvis 17-21 mill. kr. Prisøkningen på Avastin på 2-3 % endrer bare dette anslaget marginalt.

4 Referanser

1. Statens Legemiddelverk; Legemiddeløkonomisk vurdering av Bevacizumab (Avastin) til førstelinjebehandling av fremskreden ovarialkreft, 12.03.2013.
(http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Halaven_brystkreft_2014.pdf)

2. Helsedirektoratet; Protokoll, Beslutningsforum for nye metoder, 19.05.2014.
<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Beslutningsforum%2020140519%20-%20protokoll.pdf>

Statens Legemiddelverk, 07-10-2014.

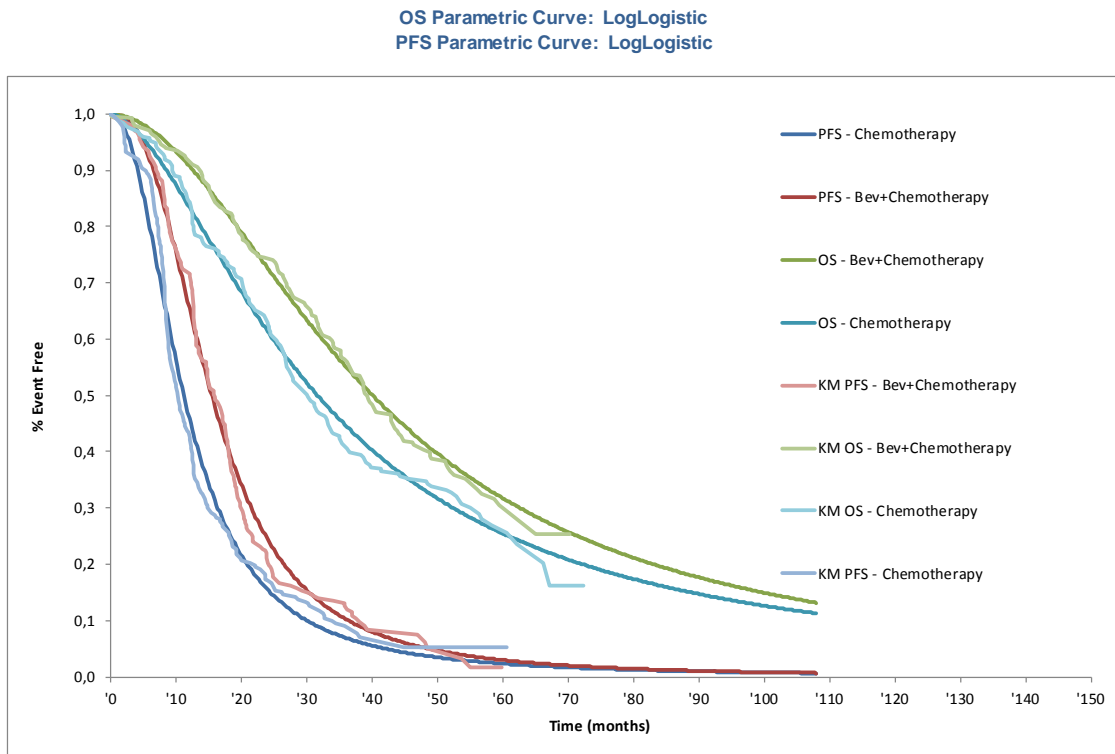
Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Erik Stene
Anja Schiel
Hilde Røshol
saksbehandlere

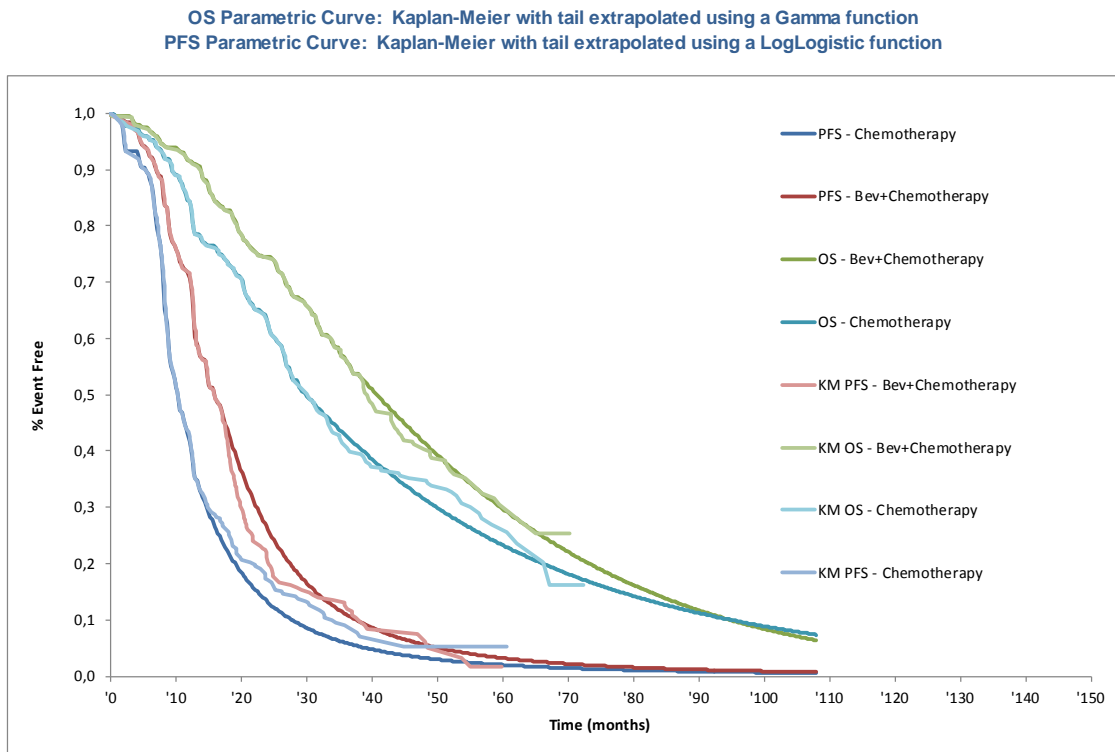
Appendix A

KM og estimerings kurvene for OS og PFS

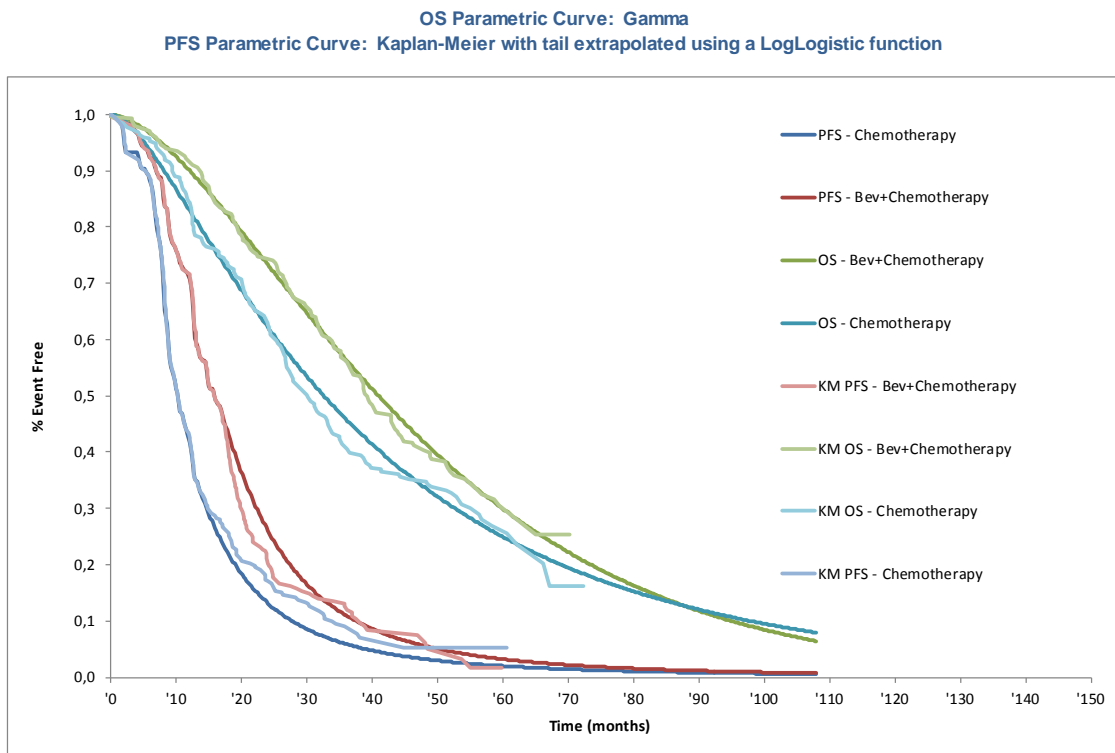
Base case Roche



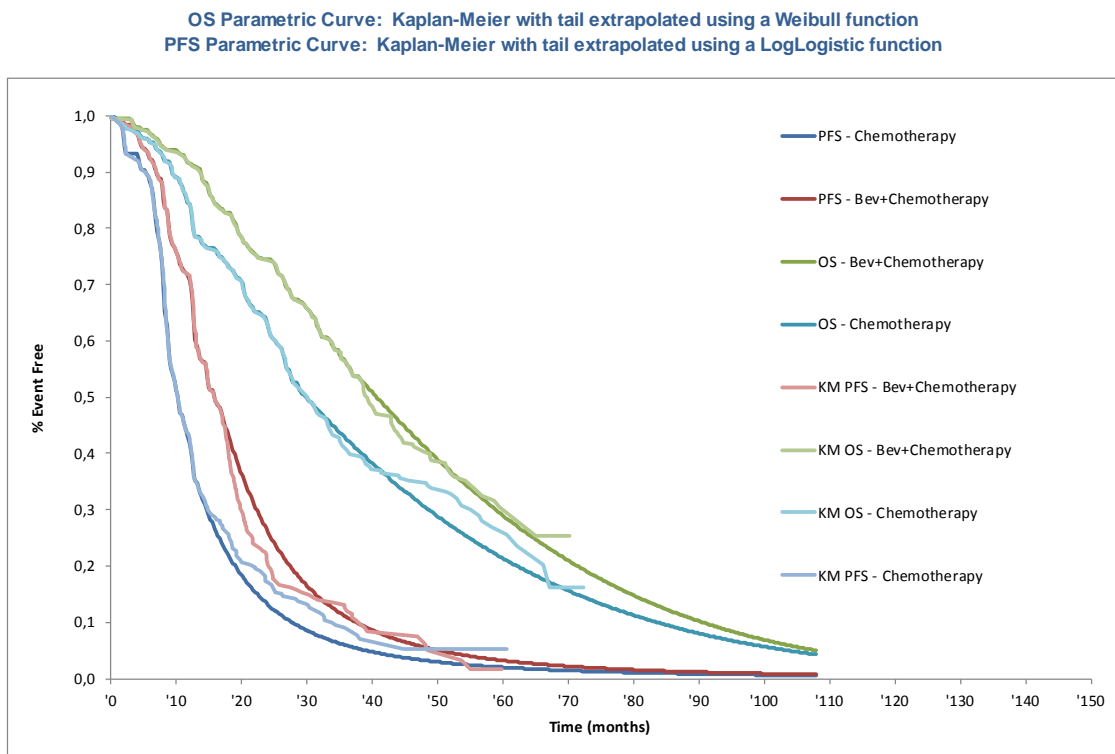
Base case SLV



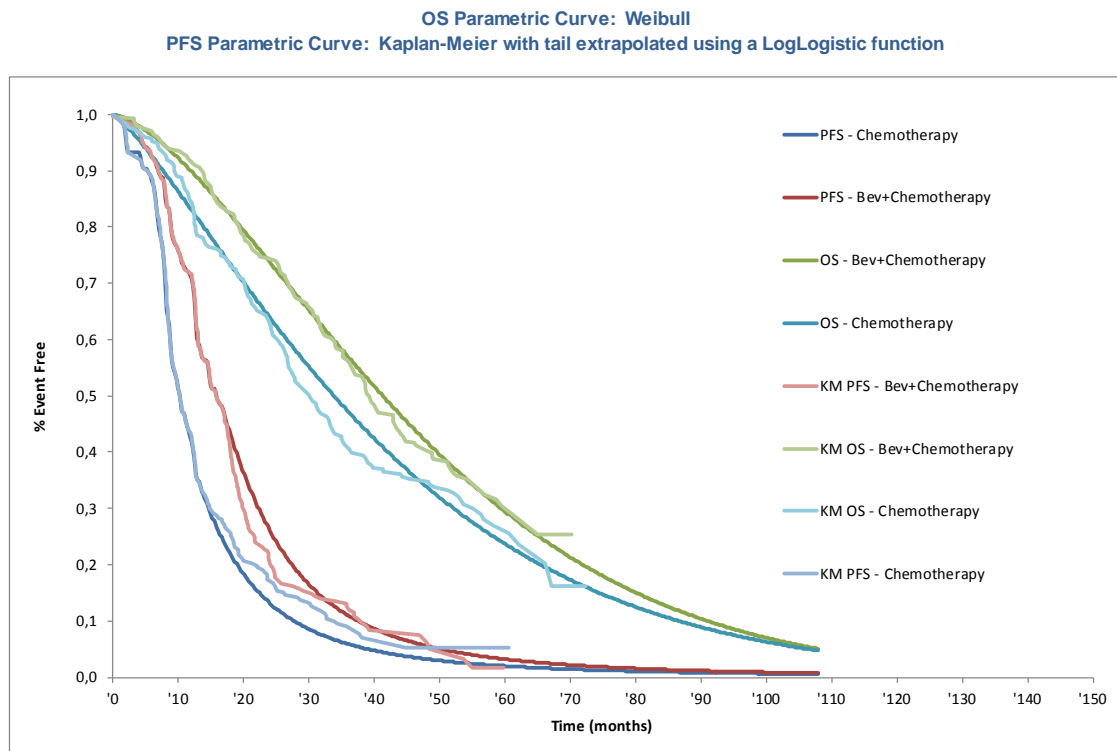
Scenario 1



Scenario 2



Scenario 3



Scenario 4

