

Hurtig metodevurdering av

Brentuksimab vedotin (Adcetris) for
behandling av residiverende eller
refraktært CD30+ Hodgkins lymfom og
residiverende eller refraktært systemisk
anaplastisk storcellet lymfom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-10-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene. (<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Sider/default.aspx>)

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av nye legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet av et legemiddel samt vurdering av eventuelle konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser men kan også omfatte organisatoriske konsekvenser eller ressursbruk.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuell legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

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

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Brentuksimab vedotin (Adcetris) er et legemiddel for behandling av pasienter med residiverende eller refraktær CD 30+ Hodgkins lymfom (HL) og residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av produsenten Takeda Nycomed. Hovedvekt er lagt på indikasjonen HL der det er flest pasienter.

Alvorlighet

Residiverende eller refraktær CD30+ HL er en meget alvorlig sykdom. Få pasienter i Norge får i dag utført en allogen benmargstransplantasjon (alloSCT) som kan gi langtidsoverlevelse for enkelte pasienter.

Effekt av behandlingen

Bruk av brentuksimab vedotin viser god objektiv responsrate i studier og dette tyder på klinisk effekt av legemidlet sammenlignet med kjemoterapi +/- stråleterapi. Legemidlet har også en bedre bivirkningsprofil. Effekten av brentuksimab vedotin er undersøkt i fase II-studier uten kontrollarmer. Pasientpopulasjonen inkludert i studien består av både egnete og uegnete pasienter for alloSCT. Pasientene vil således ha ulik risiko og være forskjellige med tanke på sannsynlighet for overlevelse. Det er derfor vanskelig og meget usikkert å fastslå effektforskjeller mellom brentuksimab vedotin og standardbehandling.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener at det i hovedsak er to hovedanvendelser for Adcetris ved residiverende eller refraktær CD 30+ HL: 1) Adcetris brukt som et alternativ til kjemoterapi +/- stråleterapi hos pasienter ikke egnet for alloSCT. 2) Adcetris brukt som bro til alloSCT for pasienter egnet for alloSCT. Adcetris er da et alternativ til kjemoterapi +/- stråleterapi brukt som bro til alloSCT. Firmaet har levert inn en helseøkonomisk analyse for den første av disse anvendelsene, mens det er anvendelse nr. 2 Legemiddelverket anser som mest relevant. Klinisk dokumentasjon for Adcetris brukt som bro til alloSCT, finnes ikke per i dag og Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere om Adcetris er kostnadseffektiv benyttet i denne settingen.

For å beregne kostnadseffektiviteten av legemidlet trenger man å vite effektforskjellen mellom Adcetris og sammenligningsalternativet. For analyse 1 mener Legemiddelverket at pasientpopulasjonen inkludert i studiene på helt avgjørende måter ikke gjenspeiler populasjonen inkludert i analysen. Det er imidlertid ikke tvil at Adcetris har effekt, men hvor stor den kliniske fordel er i forhold til standardbehandling er usikkert. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvorvidt Adcetris er kostnadseffektiv behandling eller ikke for de få pasientene som er aktuelle for slik behandling i Norge. Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å bruke Adcetris vil være om lag 6-10 millioner kr per år.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlet Adcetris (brentuksimab vedotin). Legemiddelverket har vurdert data for klinisk effekt og sikkerhet samt kostnadseffektivitet av Adcetris i norsk klinisk praksis basert på dokumentasjon innsendt av produsent (Takeda Nycomed).

Legemiddelet er indisert til både residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom og systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Hovedvekten av rapporten er lagt på indikasjonen Hodgkins lymfom (HL) der det er flest pasienter. Det er totalt sett svært få aktuelle pasienter for Adcetris i Norge, mellom 8-13 pasienter per år.

Pasientene

Lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Maligne lymfomer utgjør ca. 4 % av alle nye krefttilfeller, og insidensen er økende. Om lag 7-10 pasienter med HL vil kunne være aktuell for behandling med Adcetris. For indikasjonen sALCL vil 1-3 pasienter årlig kunne få behandling med Adcetris.

Alvorlighet

Residiverende eller refraktær CD30+ HL er en meget alvorlig sykdom. Få pasienter i Norge får i dag utført en allogene benmargstransplantasjon som kan gi langtidsoverlevelse for noen pasienter.

Legemiddelverket har ikke beregnet prognosetap for denne pasientpopulasjonen da vi mangler tall som inngår i beregningene.

Behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer gir anbefaling om valg av behandling. Behandling har som mål å forlenge livet og å utsette sykdomsutvikling. Terapi omfatter både kjemoterapi, strålebehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) avhengig av sykdommens stadier og tidligere respons. Yngre pasienter kan vurderes for allogene stamcelletransplantasjon (alloSCT).

Legemidlet brentuksimab vedotin benytter seg av et nytt behandlingsprinsipp i langt kommet HL. Brentuksimab vedotin skal gis intravenøst hver 3. uke.

Bivirkninger

De mest vanligste bivirkningene ved bruk av brentuksimab vedotin var perifer sensorisk nevropati, kvalme og utmattelse. Hos populasjonen førte bivirkninger til avbrutt behandling hos 19 % av pasienter som fikk brentuksimab vedotin.

Effekt

Dokumentasjon for klinisk effekt av brentuksimab vedotin er basert på to fase II-studier uten sammenligningsalternativ. Studiene er gjennomført i pasientgruppene HL (003-studien) og sALCL (004-studien). I 003-studien er det vist objektiv responsrate på 75 %,

og i 004-studien er det vist objektiv responsrate på 86 %. Komplet respons ble sett hos henholdsvis 34 % 57 % av pasientene i 003-studien og 004-studien. Høy komplett respons i studiene og lengde på respons tilsier at legemidlet har klinisk effekt.

Inkluderte pasienter i 003-studien består av både egnete og uegnete pasienter for alloSCT. Disse pasientene har svært forskjellig risiko for overlevelse og for Legemiddelverket er det umulig å skille effektestimatene for den sammensatte pasientpopulasjonen fra hverandre. Hvor stor effektforskjellen er mellom brentuksimab vedotin og kjemo+/- stråleterapi blir spekulativt å anslå når det kun gjøres en intra-pasient sammenligning med en pasientpopulasjon bestående av svært ulike pasienter. En intra-pasient sammenligning vil si en sammenligning av PFS oppnådd med siste behandling versus brentuksimab vedotin.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener at det i hovedsak er to hovedanvendelser for Adcetris ved residerende eller refraktær CD 30+ Hodgkins lymfom: 1) Adcetris brukt som et alternativ til kjemoterapi +/- stråleterapi hos pasienter ikke egnet for alloSCT. 2) Adcetris brukt som bro til alloSCT for pasienter egnet for alloSCT. Adcetris er da et alternativ til kjemoterapi +/- stråleterapi brukt som bro til alloSCT. Firmaet har kun levert inn helseøkonomisk analyse for den første av disse anvendelsene, mens det er anvendelse nr. 2 Legemiddelverket anser som mest relevant. Det finnes per i dag ikke kliniske data hvor Adcetris blir benyttet som bro til alloSCT (analyse 2).

I analyse 1 mener Legemiddelverket at pasientpopulasjonen inkludert i studiene på helt avgjørende måter ikke gjenspeiler populasjonen inkludert i analysen ettersom dette er pasienter uegnet for alloSCT. Legemiddelverket mener også at det er urealistisk å kjøre modellen i et langt tidsperspektiv (40 år) ettersom de kliniske dataene som foreligger per i dag ikke viser at Adcetris er kurativ behandling og kan gi langtidsoverlevelse. For å beregne kostnadseffektivitet må effektforskjeller for relevant pasientpopulasjon være tilgjengelig. Grunlaget for å anslå kostnadseffektiviteten for analyse 1 blir for tynt ettersom det ikke er mulig å fastslå hvor mye mereffekt Adcetris har i forhold til kjemoterapi +/- stråleterapi i riktig pasientpopulasjon.

Takeda Nycomed har levert inn en forenklet analyse for behandling av pasienter med sALCL. Det mangler også her relevant klinisk dokumentasjon for pasientpopulasjonen som gjenspeiles i analysen. Den helseøkonomiske analysen innlevert av firma er en svært forenklet analyse.

Konklusjon

Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvorvidt Adcetris er kostnadseffektiv behandling eller ikke for de få pasientene i Norge som er aktuelle for slik behandling av denne meget alvorlige sykdommen.

For hovedanalysen, Adcetris brukt som bro, mangler det per i dag klinisk dokumentasjon. Etter det Legemiddelverket er kjent med, er det per i dag ikke utført studier hvor Adcetris blir brukt som bro.

I analyse 1 mangler det relevante kliniske data som gjenspeiler relevant pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener det blir spekulativt og svært usikkert å anslå merkostnad per kvalitetsvunne leveår. Det er imidlertid ikke tvil om at Adcetris har klinisk effekt og en bedre bivirkningsprofil enn kjemo +/- stråleterapi. Basert på tilgjengelig informasjon, er størrelsen på denne effektforskjellen vanskelig å anslå.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å bruke Adcetris på 8-13 pasienter vil være om lag 6-10 millioner kr per år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
LOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 MALIGN LYMFOMER	9
1.2 HODGKINS LYMFOM (HL)	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD.....	10
1.4 BEHANDLING AV HODGKINS LYMFOM.....	10
1.4.1 <i>Pasientgrunnlaget i Norge</i>	11
1.4.2 <i>Behandling med brentuksimab vedotin (Adcetris)</i>	11
1.4.3 <i>Behandling med komparator</i>	12
2 INNSENDT DOKUMENTASJON FOR BRENTUKSIMAB VEDOTIN (ADCETRIS)	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	18
3.1 RELEVANS AV PICO	18
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	19
4 HELSEØKONOMISKE ANALYSER FRA TAKEDA NYCOMED	20
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	20
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	20
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen i modellen</i>	20
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	20
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	21
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	21
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	23
4.2 RESULTATER	24
5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	24
5.1 RELEVANS AV ANALYSEN MHT SØKT PICO	24
5.2 EFFEKT- OG HELSENYTTEDATA I MODELLEN	25
5.3 OPPSUMMERING.....	26
6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	26
7 SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM (SASCL)	27
7.1 BEHANDLING	27
7.2 INNSENDT DOKUMENTASJON	28
7.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING.....	29
8 BUDSJETTEFFEKT	29
9 KONKLUSJON	30
REFERANSER	31
VEDLEGG: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	33

LOGG

Bestilling: ID-nr 2014_02 «*Brentuximab vedotin (Adcetris) ved tilbakefall av CD30 positiv Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkin lymfom* »

Bestiller: Bestillerforum RHF

Forslagsstiller: Helsedirektoratet

Legemiddelfirma: Takeda Nycomed AS

Preparat: Adcetris

Virkestoff: Brentuksimab vedotin

Indikasjon: Adcetris er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

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

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

ATC-nr: L01XC12

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 29-04-2014
Rapport ferdigstilt: 22-10-2014
Saksbehandlingstid: 176

Kliniske eksperter:

- *Harald Holte, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet*
- *Peter Meyer, Stavanger Universitetssykehus*

Legemiddelverket har vært i kontakt med flere kliniske eksperter, men ikke fått svar på kliniske spørsmål fra disse.

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetak. Ved sammensetting av gruppen tas hensyn til både bredde- og spisskompetanse, og til regional forankring. Kliniske eksperter har bidratt med avklaring av sentrale forutsetninger i innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.

1 BAKGRUNN

Adcetris (brentuksimab vedotin) er indisert både til behandling av CD30+ Hodgkins lymfom (HL) og systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Rapporten er todelt, hvor første del, kapittel 1-6, omfatter den største indikasjonen Hodgkins lymfom, og kapittel 7 omfatter indikasjonen sALCL.

1.1 Maligne lymfomer

Lymfekreft er en kreftform som utvikles i lymfocytter. Lymfocytter utvikles fra benmarg og utgjør ca. 1/3 av de hvite blodcellene i blodet. De fleste lymfocytene befinner seg i lymfatisk vev, som lymfeknuter, milt, tonsiller og peyerske plakk. Lymfocytene er hovedansvarlig for kroppens evne til å reagere mot kroppsfremmede inntrengere som bakterier og virus.

Lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Den oppstår i kroppens lymfeceller overalt i kroppen. Maligne lymfomer utgjør ca. 4 % av alle nye krefttilfeller, og insidensen er økende. Mange pasienter blir helbredet, men der er også et stort antall som lever med sykdommen over lang tid.

Lymfom deles inn i to hovedgrupper:

- Hodgkins lymfom (HL)
- Non-Hodgkins lymfom (NHL)

HL og NHL deles videre inn i mer enn 30 undergrupper, med ulik behandling og prognose. Det finnes fem undergrupper av HL, resten er undergrupper av NHL.

Bedring i diagnostikk og klassifikasjon av lymfomer har ført til en 10-15 % skifte fra Hodgkins lymfom (HL) til non-Hodgkins lymfom (NHL). Hodgkins lymfom (HL) er langt sjeldnere enn non-Hodgkins lymfom (NHL). I de fleste tilfeller kjenner man ikke til årsaken til lymfekreft. Forskning viser til noen mulige årsaksfaktorer som HIV-infeksjon, svekket immunforsvar og mikrober som blant annet er virus og bakterier. Både for HL og NHL er høy alder, B-symptomer og nedsatt allmenntilstand funnet å være forbundet med redusert kreftspesifikk overlevelse. Behandling for begge grupper er først og fremst kjemoterapi alene eller i kombinasjon med immunterapi og stråleterapi, avhengig av undergruppe og utbredelse.

1.2 Hodgkins Lymfom (HL)

Hodgkins lymfom er en sjelden type lymfom definert ved CD30 positiv Hodgkins-Reed-Sternberg celler og er definert som en sjelden (orphan) kreftform.

Insidensen av HL er noe høyere blant menn enn kvinner. Det har skjedd en endring i aldersinsidensen i de nordiske landene, nye tilfeller av HL har sunket for voksne ≥ 40 år, samtidig har insidensen økt for yngre pasienter i alderen 15- til 35-år.

Det diagnostiseres ca. 120 nye tilfeller per år og insidensen har vært relativt stabil over tid. Overlevelsen ved HL har bedret seg betydelig gjennom de siste 50 årene og samlet 5-års overlevelse er på nærmere 90 % og bedre for pasienter under 60 år. Dette anses å skyldes effektive cytostatikaregimer og bedret bruk av strålebehandling, men også en mer fullstendig utredning slik at pasientene kommer i riktig behandlingskategori.

1.3 Alvorlighetsgrad

Residiverende eller refraktær CD30+ HL er en meget alvorlig sykdom. Få pasienter i Norge får i dag utført en allogen benmargstransplantasjon som kan gi økt langtidsoverlevelse for noen pasienter.

Legemiddelverket har ikke beregnet helsetap for denne pasientpopulasjonen. Vi mangler data for livskvalitet og overlevelse med dagens standardbehandling. Dette omtales nærmere senere i rapporten.

1.4 Behandling av Hodgkins lymfom

Tidligere ble det ved Hodgkins lymfom gitt mest strålebehandling ved begrenset sykdom. I dag brukes regimer der cytostatikabehandling kombineres med mindre strålefelt og lavere doser. Behandlingen av nodulær lymfocyttrik HL og klassisk HL er noe forskjellig.

Behandling av nodulær lymfocyttrik HL avhenger av hvor utbredt sykdommen er hos pasienten. Behandling av senere stadier (IIB-IV) følger stort sett de samme retningslinjer som ved klassisk HL. Dokumentasjon angående hvilket regime som er å foretrekke er foreløpig sparsomt, i utgangspunktet anbefales kjemoterapi (ABVD) som standard.

Behandlingen av klassisk lymfom avhenger av hvilket stadium pasienten har. Pasienter med stadium I og II uten risikofaktorer har fått strålebehandling alene (stort sett kappefelt), de med risikofaktorer har fått kombinert kjemoterapi og samme strålefelt som pasienter uten risikofaktorer. Behandlingen ved stadium III og IV har basert seg på kjemoterapi, eventuelt supplert med mindre strålefelt. Det er i dag vanligere å kombinere 2–6 cytostatikakurer med mindre strålefelt og lavere stråledoser ved stadium I og II. Det henvises til retningslinjene for nærmere beskrivelse av behandling av tidligere stadium (1).

Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingen residivet oppstår. Pasienter med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) innen to år etter diagnosepunktet eller med andre senere residiv er aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte. Det finnes to former for stamcelletransplantasjon. Autolog

stamcelletransplantasjon (ASCT), hvor pasientens egne stamceller brukes, og allogen stamcelletransplantasjon (alloSCT), hvor pasienten får stamceller fra en annen person (donor). Pasienter som får tilbakefall eller ikke responderer etter ASCT, har dårlig prognose, det finnes heller ingen klare standarder for behandling av disse pasientene. For pasienter som tidligere har fått ASCT, er alloSCT et alternativ. I Norge er det «Reduced Intensity Conditioning» (RIC) alloSCT som anbefales til kjemosensitive og yngre pasienter med god allmenntilstand. Pasienter som ikke responderer godt på ASCT, kan få behandling med kjemoterapi.

AlloSCT er forbundet med risiko for pasienten i form av økt morbiditet, og det er ikke alltid lett å finne en passende donor. I tillegg er alloSCT kostbart. AlloSCT er anbefalt hvis sykdommen progredierer etter ASCT i yngre pasienter med god helsetilstand og som samtidig er kjemosensitive.

Der kurativ siktemål ikke lenger er mulig hos pasienter som ikke responderer på kjemoterapi eller hos pasienter hvor passende donor ikke er funnet, vil regimer med cytostatika være aktuell med hensikt å gi responser, palliasjon og evt. livsforlengelse. Lokal strålebehandling er også en mulighet ved kjemoresistent behandling.

1.4.1 Pasientgrunnlaget i Norge

Årlig oppstår det i Norge 600 nye tilfeller av lymfom. I 2012 var det 141 som fikk diagnosen HL. Fem års overlevelse er høy, ca. 90 %. Adcetris er indisert til pasienter med tilbakefall eller refraktær CD30+ Hodgkins lymfom som ikke har respondert på tidlige behandling. I 2010 responderte om lag 90 % av pasientene på førstelinjebehandling, hvor om lag 10 % fortsatt hadde progresjon. Pasientgrunnlaget som kan være aktuelt for Adcetris er om lag 10 % av pasientene med HL.

Etter innspill fra firma og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antas det at behandlingen med Adcetris vil være aktuell for om lag 7-10 pasienter med HL årlig.

1.4.2 Behandling med brentuksimab vedotin (Adcetris)

Indikasjon

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

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

Adcetris er også indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Vi vurderer indikasjonen sALCL i kapittel 7.

Virkningsmekanisme

Brentuksimab vedotin (Adcetris) er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30-uttrykkende tumorceller. Binding av ADC til CD30 på celleoverflaten initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter entrer det lysosomale kompartimentet. Inne i cellen frigjøres ett virkestoff, monometyl auristatin E (MMAE), som bindes til tubulinet. Binding til tubilinet forstyrrer mikrotubulinetverket i cellen og induserer cellesyklusstans, som igjen fører til apoptotisk død av den CD30-uttrykkende tumorcellen.

Brentuksimab vedotin har høy aktivitet og gunstig toksisitetsprofil selv ved residiv etter høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS) og allogen benmargstransplantasjon

Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke.

Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose av denne behandlingen administreres. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år).

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til brentuksimab er i hovedsak basert på fase II-studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. I studien rapporterte 16 % av pasientene en bivirkning som viste seg å være relatert til en infeksjon. Alvorlige bivirkninger hos fase II-populasjonen var blant annet nøyтроpeni, trombocytopeni, og forstoppelse. De hyppigst observerte bivirkningene hos fase II-populasjonen var: perifer sensorisk nevropati, fatigue, kvalme, diaré, nøyтроpeni, brekninger, pyreksi og øvre luftveisinfeksjon.

1.4.3 Behandling med komparator

Firmaet har i innsendt dokumentasjon gjort to helseøkonomiske analyser med Adcetris versus ulike komparatorer (sammenlikningsalternativ):

- *Analyse 1. Adcetris versus kjemoterapi +/- stråleterapi*

Pasienter som er uegnet for alloSCT. Pasientpopulasjon består av pasienter hvor alloSCT ikke er aktuelt, de kalles uegnet alloSCT-pasienter videre i rapporten. Her vil kjemoterapi +/- stråleterapi være relevant komparator. Kurativ siktemål er ikke lenger mulig.

- *Analyse 2. Adcetris versus kjemoterapi +/- stråleterapi med intensjon om alloSCT.*

Adcetris (pasientene består av en blanding av egnet/uegnet alloSCT-pasienter) versus

Kjemo +/- stråleterapi med intensjon om alloSCT (kun en andel av pasientene her vil få mulighet til alloSCT)

Adcetris blir ikke benyttet som bro til alloSCT i denne analysen. Adcetris kommer i stedet for «kjemoterapi +/- radioterapi etterfulgt av alloSCT, for de som responderer godt nok på kjemoterapi +/- radioterapi». I denne analysen er pasienter i kjemoterapi-armen aktuelle for behandling med alloSCT, og intensjonen er at de senere skal kunne gjennomføre slik behandling. Ikke alle pasienter vil oppnå intensjonen med behandlingen (dvs. respondere godt nok på pre-behandling) slik at de faktisk kan få utført en alloSCT. Dette vet man ikke på det tidspunktet behandlingen settes i gang. Det er derfor lagt til grunn i analysen at en andel av disse pasientene når målet om å kunne gå videre med alloSCT, og at en andel ikke når målet.

Legemiddelverket har etter en nøye vurdering kommet frem til at det i dagens praksis vil hovedsakelig være to alternative pasientpopulasjoner som kan få Adcetris. Den ene pasientpopulasjonen tilsvarende firmaets innsendte analyse 1, den andre er Legemiddelverkets analyse, kalt analyse 3 videre. Vi går ikke nærmere inn på firmaets analyse 2 ettersom vi ikke anser denne som en av de mest relevante analysene.

• *Analyse 3: Adcetris med intensjon om alloSCT versus kjemoterapi med intensjon om alloSCT*

En pasientpopulasjon hvor Adcetris vil bli bruk som en bro til alloSCT (egnet alloSCT-pasienter). Legemiddelverket tror at flere pasienter vil kunne få en alloSCT ved bruk av Adcetris. Det er mulig at en del av pasientene som ikke før responderte godt på kjemoterapi, vil ved bruk av Adcetris kunne få utført en alloSCT.

Bruken av Adcetris vil trolig kun skje i en relativ kort periode, før en alloSCT eller i den palliative settingen for pasienter som ikke kan få en alloSCT. En livslang behandling med Adcetris etter en alloSCT anses ikke som realistisk i denne settingen.

Legemiddelverket har i forbindelse med valg av sammenligningsalternativ vært i kontakt med kliniske eksperter. Der støttes Legemiddelverkets antagelser om relevant bruk av Adcetris. Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har også gjort en helseøkonomisk vurdering av Adcetris (2) og de vurderte at Adcetris først og fremst vil bli brukt som en bro til alloSCT. Antatt bruk av Adcetris ble også diskutert under godkjenningen av legemidlet. En forventer at bruken av Adcetris begrenses til en midlertidig periode, der pasienter som responderer godt på behandling vil få mulighet til en alloSCT eller en ny ASCT(3). Innspill fra firmaets kliniske ekspert, er noe annerledes og støtter opp om opprinnelig innsendte dokumentasjon fra firmaet, og vurderer ikke Adcetris som bro til alloSCT som en sentral analyse.

Det finnes mange reelle sammenligningsalternativer til Adcetris, dvs undergrupper av pasienter der Adcetris kan brukes istedenfor annen behandling, og det ville vært urimelig å forvente helseøkonomiske modeller som var tilpasset alle slike relevante sammenligninger. Det er svært få pasienter totalt for HL indikasjonen, og for hver relevant sammenligning vil det kunne være 1-3 pasienter årlig i Norge. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette konkludert med at det som trolig vil være mest relevant er Legemiddelverkets analyse 3, og for en del av pasientene vil innsendt analyse 1 fra firmaet være aktuell.

2 INNSENDT DOKUMENTASJON FOR BRENTUKSIMAB VEDOTIN (ADCETRIS)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den kliniske dokumentasjonen for brentuksimab vedotin består kun av en fase II-studie, SG035-003. Denne blir videre omtalt som 003-studien. Effektdata som brukes i den helseøkonomiske modellanalysen stammer blant annet fra fase II studien 003 som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Studiepopulasjon

102 pasienter med dokumentert CD30 positiv sykdom og diagnosen refraktær eller residiverende HL etter høydose kjemoterapi og ASCT ble inkludert mellom februar 2009 og august 2009. Pasientene var over 12 år og hadde god allmenntilstand (ECOG performance score 0-1). Median alder var 31 år, omtrent like mange menn som kvinner var inkludert i studien, mens 89 % av pasientene i studien hadde tidligere fått én ASCT. Inkluderte pasienter hadde dårlig prognose hvorav 58 % hadde tilbakefall og 42 % var refraktære til tidligere behandling.

Eksklusjonskriterier var blant annet pasienter som tidligere hadde fått brentuksimab vedotin eller fått alloSCT, samt pasienter med kognitiv hjertefeil eller kjent cerebral sykdom.

Studie	SG035-003; brentuksimab vedotin
Design	Singel-arm, open-label, multisenter fase II studie. Utført ved 25 sentre i USA, Canada og Europa.
Pasientpopulasjon	N = 102 pasienter, 53 % kvinner, refraktær eller residiv HL, ECOG =0-1, median antall tidligere kjemoterapier var 3,5
Intervensjon (arm 1)	Adcetris 1,8 mg/kg intravenøs infusjon (IV) på dag 1 av hver 21-dagers syklus. Dose-utsettelse inntil 3 uker og dose-reduksjon til 1,2 mg/kg tillat ved toksisitet. Pasienter som oppnådde stabil sykdom eller bedre fikk minimum 8 sykluser, men maksimalt 16 sykluser.
Komparator* (intrapasient)	Sammenligning av PFS oppnådd med den siste systemiske terapien etter ASCT

Behandlingstid i studien	Aktiv behandling inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger. <i>Respons:</i> CT-scan ved syklus 2,4,7,10,13 og 16 til progresjon eller død, PET-scan ved syklus 4 og 7
Median oppfølgingstid	18,5 mnd. (ITT populasjon) Inntil 23,5 måneder (lengst oppfølging)
Primære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> Objektiv Respons Rate (ORR)
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> Total overlevelse (OS) Varighet av tumorrespons Progresjonsfri overlevelse (PFS) Maksimum tumor reduksjon Sikkerhet
Resultat	Effektdata ble analysert ved Intention To Treat (ITT) populasjonen (n = 102).

* En predefinert sammenligning av PFS oppnådd med den siste systemiske terapien etter ASCT versus PFS (vurdert av investigator) med Adcetris ble utført ved hjelp av en overlevelsesanalyse. 57 av 102 pasienter hadde fått systemisk terapi og ble inkludert i denne analysen.

Definisjon av endepunkter

- *Objektiv respons rate (ORR)*: komplett respons (CR) eller delvis respons (PR) vurdert av uavhengig ekspertgruppe (independent review facility, IRF) i henhold til Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (4)
- *Progresjonsfri overlevelse (PFS)*: Tid fra behandlingsstart til første dokumentasjon av objektiv tumorprogresjon eller død uavhengig av årsak. Det som skjer først. Vurdert av IRF
- *Total overlevelse (OS)*: tid fra randomisering til død uavhengig av årsak.
- *Varighet av tumorrespons*: periode fra bekreftet CR eller PR til bekreftet progresjon eller død uavhengig av årsak. Tumorrespons skal baseres på uavhengig (IRF) vurdering

Resultater

Tabell 1 oppsummerer resultater fra 003-studien med cut off data 1. august 2011 (april 2012 for OS), median oppfølgingstid 18,5 mnd. Da ble følgende resultat rapportert:

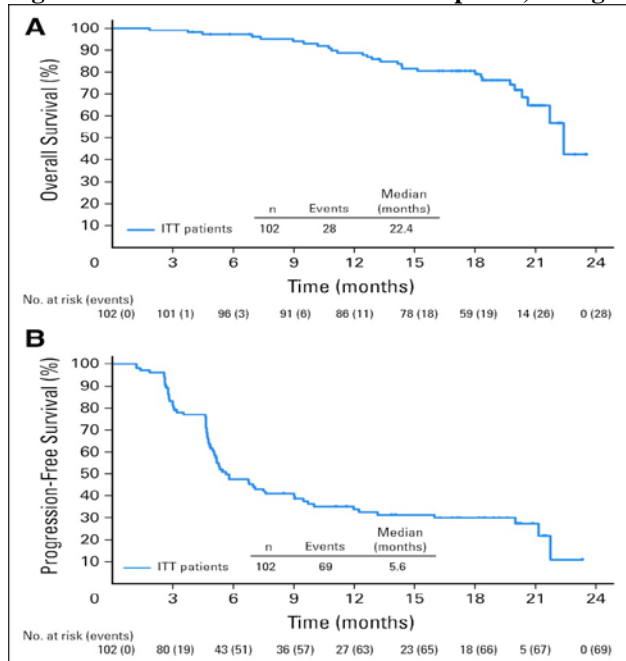
Tabell 1: Resultater, klinisk effekt (5)

Endepunkter (median)	Studie 003 N= 102	95 % CI
Primær endepunkt: Objektiv respons rate (ORR (%))	75	64,9 – 82,6
Komplett respons (%)	34	25,2 – 44,4
Delvis respons	40	-
Sekundære endepunkter		
PFS (IRF) *	5,6 mnd	5,0 – 9,0 mnd
OS **	27 mnd	23,9- NE
Stabil sykdom (%)	22	-
Progredierende sykdom (%)	3	-
Varighet av objektiv respons (IRF)	6,7 mnd	3,6 – 14,8 mnd

NE = not estimable

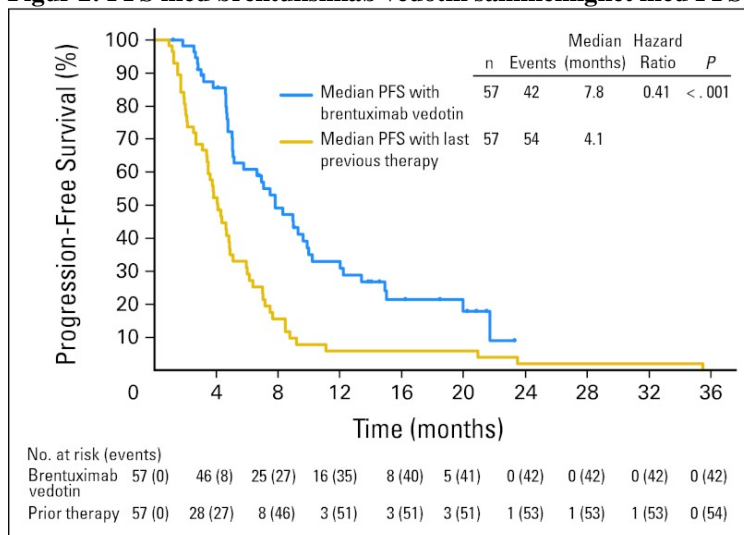
* Estimert median PFS av IRF ved Kaplan-Meier analyse

** Siste analyse (april 2012), 40 av 102 pasienter er kjent døde. Median OS ikke nådd, estimert ved Kaplan-Meier analyse.

Figur 1: Oversikt over sekundære endepunkt, OS og PFS (ITT populasjon)

En andel av pasientene (57 av 102 pasienter) hadde tidligere fått systemisk behandling ved tilbakefall etter ASCT. Det var ikke oppgitt i publikasjonene hvilke systemiske behandlinger pasientene hadde fått. En predefinert analyse ble utført med bakgrunn i denne pasientpopulasjonen. PFS oppnådd med siste systemiske behandling ble sammenlignet med PFS oppnådd med brentuksimab vedotin.

Median PFS med siste systemiske terapi var 4,1 måneder. Når disse pasientene fikk brentuksimab vedotin ble median PFS målt av utprøver til 7,8 måneder. Dette tilsvarer en hazard ratio på 0,41, noe som indikerer at PFS var signifikant forlenget med brentuksimab vedotin sammenlignet med siste systemiske behandling.

Figur 2: PFS med brentuksimab vedotin sammenlignet med PFS med siste behandling

Det henvises til Younes et al. (5) for ytterligere detaljer vedrørende effektestimater.

Median antall behandlingssykluser i 003-studien var 9 sykluser. Brentuksimab vedotin ble maksimalt administrert for 16 sykluser. Kun 18 pasienter fikk totalt 16 sykluser.

Det har i ettertid av innsendt dokumentasjon kommet nye oppdaterte kliniske effektdata, SPC har også blitt oppdatert. Per 19. juni 2013 var ORR fortsatt 75 %, men median overlevelse (OS) var på 40,5 måneder (median observasjonstid var 32,7 måneder) og 51 av de 102 pasientene i ITT-populasjonene hadde død. Intra-pasientanalysen viste at omtrent 64 % av pasientene behandlet med brentuksimab vedotin opplevde klinisk fordel målt ved lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med siste behandlingsterapi i motsetning til 60 % av pasientene før nye oppdaterte data.

Effektdata benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen inneholder oppdaterte tall fra 003 *follow-up* studien som ikke er publisert ennå. Data fra *follow-up* perioden strekker seg 3,7 år frem i tid.

Bivirkninger

De hyppigst observerte bivirkningene hos fase II-populasjonen var: perifer sensorisk nevropati (42 %), kvalme (35 %), fatigue (34 %), nøytropeni (19 %) og diaré (18 %). Hos populasjonen førte bivirkninger til avbrutt behandling hos 19 % av pasienter som fikk brentuksimab vedotin. Bivirkninger som førte til utsettelse av doser i inntil 3 uker hos over 5 % av pasientene, var nøytropeni (14 %) og perifer sensorisk nevropati (11 %).

3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans av PICO¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe (P)

Pasientene i 003-studien har en median alder på 31 år, alderen strekker seg fra 15- 77 år. Innspill fra klinikere og tall fra Kreftregisteret tyder på at dette er en representativ alder for norsk klinisk praksis. Median alder for pasienter med residiv HL ved ASCT i en nasjonal retrospektiv undersøkelse var 33 år.

Alle pasienter i studien hadde tidligere fått gjennomført en ASCT i tillegg til kjemoterapi. Antall median tidligere kjemoterapiregimer var 3,5. Dette passer med klinisk praksis, hvor pasienter vil få mange ulike kjemoterapiregimer før en ASCT. Pasienter som ikke er aktuell for ASCT er ekskludert fra 003-studien. Enkelte eldre pasienter i Norge med residiverende HL etter ulike terapiregimer vil kunne være aktuell for behandling med brentuksimab vedotin selv om de ikke er aktuelle for ASCT. Disse pasientene er ikke inkludert i studien. Det vil i klinisk praksis være snakk om et fåtall pasienter.

Pasienter inkludert i 003-studien består av både egnet og uegnet alloSCT-pasienter. Fordelingen av denne miksen er ukjent, og Legemiddelverket vet ikke hvor store de forskjellige pasientgruppene er. Pasientene i de to gruppene vil være forskjellige med tanke på ulik risiko for å overleve. Pasienter som responderer godt på kjemoterapi, er kjent å ha høyere overlevelse enn pasienter som ikke er kjemosensitive. Det er ikke mulig å skille effekten av de to ulike pasientpopulasjonene når studien ikke var designet for dette. Det er i studien 8 pasienter som får utført en alloSCT. Disse pasientene sensureres ikke i OS-tallene. Således vil dette lede til et uriktig estimat av OS ettersom vi ikke ønsker å se på effekten av en alloSCT i analyse 1 (Adcetris versus kjemoterapi for pasienter uegnet for alloSCT). Pasientpopulasjonen i 003-studien gjenspeiler ikke helt relevant pasientpopulasjon med tanke på hva Legemiddelverket mener er relevant for analyse 1.

For analysen hvor Legemiddelverket mener at Adcetris vil kunne danne en bro til alloSCT (analyse 3), finnes det ingen data. Det er ikke gjort studier på denne pasientpopulasjonen hvor en kan tenke seg at flere pasienter blir mottakelig for en alloSCT etter bruk av Adcetris.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Brentuksimab vedotin ble dosert i henhold til SPC. Median antall sykluser i studien var 9, og maksimalt 16 sykluser ble gitt. Innspill fra klinikere kan tyde på at det vil bli brukt færre sykluser, men det er usikkert ettersom man per i dag ikke med sikkerhet kan si hvordan brentuksimab vedotin vil bli benyttet i klinisk praksis. I den helseøkonomiske analysen innsendt av firmaet benyttes doseringen som ble brukt i 003-studien. Det virker

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

rimelig at analysen bygger på doseringen som ble brukt i 003-studien ettersom man har liten erfaring med bruk av legemidlet per i dag.

Komparator (C) og utfallsmål (O) i forhold til klinisk praksis

Søker har levert inn to analyser. I analyse 1, sammenlignes Adcetris mot kjemoterapi +/- stråleterapi for pasienter som ikke er egnet for alloSCT. Analyse 2, har Legemiddelverket vurdert til å være mindre relevant. Se kapittel 1.4.3

Legemiddelverket er enig i at kjemo +/- stråleterapi er en relevant komparator for pasientpopulasjonen som er uegnet for alloSCT, men ettersom studien ikke rendyrker denne pasientpopulasjonen blir det vanskelig å fastslå hvor stor effekten av Adcetris er for denne pasientpopulasjonen. For å estimere effekten av kjemo +/- radioterapi benyttes data fra 003-studien. I studien er det ingen kontrollarm, firmaet har i sin fase II-studie utført en sammenligning av PFS oppnådd med siste systemiske behandling versus PFS oppnådd med Adcetris. Ved søknad om markedsføringstillatelse ble det diskutert om det er mulig å trekke en konklusjon ved en slik sammenligning. Det ble konkludert med at en slik intra-pasient sammenligning hvor PFS sammenlignes med tidligere behandling ikke gav en sikker konklusjon på om legemidlet hadde bedre effekt enn systemisk kjemoterapi. Dette skyldes høy risiko for bias.

Primært endepunkt i studien er ORR. I studien ble ORR rapportert til å være 75 %, noe som er relativt høyt sett i andre kreftssammenhenger. Høy responsrate kan sannsynligvis linkes til høy klinisk fordel og man kan spekulere i om dette øker sjansen for å kunne få behandling med en potensiell helbredende alloSCT. Høy komplett respons i studien og lengde på respons tilsier at legemidlet har klinisk effekt. Hvor stor denne kliniske fordel er i forhold til kjemoterapi blir spekulativt å anslå, både totalt sett for hele pasientpopulasjon og på gruppenivå for hhv. egnet og uegnet alloSCT pasienter. Sekundære endepunkt som OS og PFS er også inkludert og rapportert i studien. Median OS har frem til nå ikke blitt nådd grunnet for kort oppfølgingstid i studien, men data skal leveres til europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) når det foreligger.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Legemiddelverket mener at pasientpopulasjon fra 003-studien ikke representerer relevant pasientpopulasjon for scenarioet hvor pasienter er uegnet for alloSCT (analyse 1). For analysen 3, hvor Adcetris kan bli brukt som en bro til alloSCT mangler det effektdata.

Det er vist at Adcetris har antitumor effekt (i form av ORR) og effekt på PFS og OS hos pasienter med HL. Det er ikke gjennomført en randomisert kontrollert studie hvor Adcetris sammenlignes mot kjemoterapi. Det er derfor ikke mulig å avgjøre med sikkerhet hvor mye bedre effekt Adcetris har i forhold til kjemoterapi basert på den ukontrollerte studien og de historiske sammenligninger som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

4 HELSEØKONOMISKE ANALYSER FRA TAKEDA NYCOMED

Firmaet har sendt inn legemiddeløkonomiske analyser der behandling med brentuksimab vedotin (Adcetris) monoterapi sammenliknes med hhv. 1) kun kjemoterapi og 2) kjemoterapi som bro til allogen stamcelletransplantasjon.

I analysene beregnes kostnader per vunne leveår (LYG) og per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Populasjonen i analysene er pasienter med Hodgkins lymfon med en mislykket autolog stamcelletransplantasjon..

I det følgende vil vi kort presentere søkers analyser. Vi vil fokusere på valg av komparatorer og modellering av behandlingseffekt på kort og lang sikt. Disse faktorene har avgjørende betydning for vår vurdering av dokumentasjonen.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

I analysen har Nycomed benyttet en såkalt arealet-under-kurven (AUC)-modell. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «PFS» (progresjonsfri), «Progresjon» og «Død». Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysecyklus, som er 1 dag. Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv.

Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene. Det er gjort analyser med og uten produksjonsvirkninger, dvs. virkninger på pasientenes yrkesdeltakelse og sykefravær.

Tidsperspektivet er 40 år, tilnærmet livstidsperspektiv.

4.1.2 Pasientpopulasjonen i modellen

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i 003-studien, dvs. HL-pasienter med tilbakefall etter kjemoterapi og en autolog stamcelletransplantasjon. Vi henviser til kapittel 2 for nærmere beskrivelse.

4.1.3 Intervensjon

Brentuksimab vedotin monoterapi: Dose 1,8 mg/kg i sykluser på 21 dager.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

I analyse 1 sammenliknes Adcetris med kjemoterapi +/- radioterapi, med og uten strålebehandling. Dette er pasienter som ikke er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon – fordi de ikke er medisinsk egnet eller de av andre grunner ikke ønsker slik transplantasjon.

I analyse 2 sammenliknes pasienter som får Adcetris med pasienter som får kjemoterapi +/- radioterapi, med intensjon om at de senere skal kunne få allogen stamcelletransplantasjon. I analysen brukes imidlertid ikke Adcetris som bro til alloSCT. Adcetris kommer i stedet for «kjemoterapi +/- radioterapi etterfulgt av alloSCT for de som responderer godt nok kjemoterapi +/- radioterapi».

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helse nytte (input data)

Effekt – og sikkerhetsdata i modellen for armen Adcetris er hentet fra 003-studien. For detaljert beskrivelse se kapittel. 2.

I innsendt dokumentasjon ble progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) ekstrapolert utover oppfølgingsperioden i 003-studien. Ekstrapoleringen av PFS ble basert på en studie utført med pasienter som fikk RIC alloSCT (Robinson et al. (6)). Ekstrapoleringen av OS ble basert på en retrospektiv analyse av registerdata for europeiske pasienter som har fått palliativ behandling mellom 1996 og 2005 (Martinez et al (7)).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

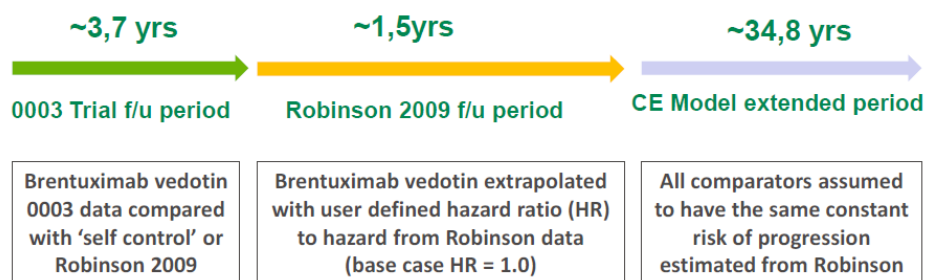
I de helseøkonomiske analysene ble utprøverdata benyttet og ikke IRF-data. Firmaet begrunner valget med at IRF-data fra 003-studien ikke er sammenlignbare med data benyttet for å estimere utfallene i komparatorarmene. For kjemoterapiarmen og for alloSCT-armen ble PFS estimert ved utprøver og ikke en uavhengig ekspertgruppe (IRF).

I analysene benyttes det Kaplan-Meier data fra 003-studien direkte for «within trial»-perioden. For å estimere PFS utover studieperioden, ble PFS kurven ekstrapolert ved at Adcetris-armen får samme konstante risiko for progresjon som alloSCT-armen. PFS data for komparatorarmen alloSCT hentes fra Robinson 2009 (6).

For PFS i Adcetris-armen ble både Weibull, Exponential, LogNormal og LogLogistic funksjoner testet ut for å avgjøre best tilpasset ekstrapolering av PFS utover oppfølgingstiden. Best tilpasning ble kun testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criteria (AIC). Dette er valgmuligheter i modellen, men disse blir ikke benyttet i hovedanalysen ettersom søker mener ingen av kurvene hadde adekvat tilpasning til data. Valg av parameteriseringsmodell blir ikke begrunnet utfra et klinisk og biologisk ståsted. I hovedanalysen er altså KM-data, og ikke parameterisert funksjon, valgt for PFS i «within trial»-perioden

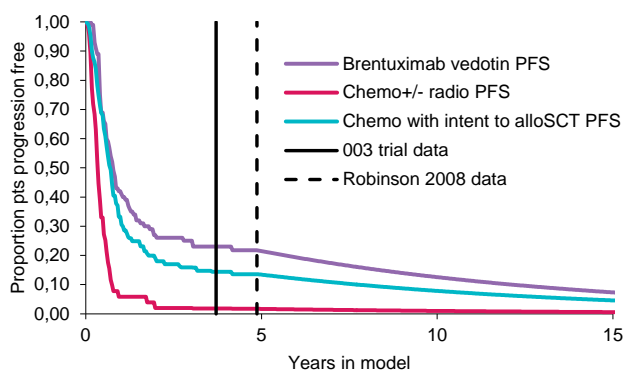
PFS for kjemoterapiarmen i «within trial»-perioden ble hentet utfra 003-studien. Her er det kun mulig å velge KM-data, og ikke parameteriserte funksjoner, i modellen.

Figur 1: Datakilder som ligger til grunn for ekstrapolering av PFS



Figur 2 viser kurvene for PFS i den helseøkonomiske analysen.

Figur 2: Estimerte distribusjoner for PFS brukt i modellen



Total overlevelse (OS)

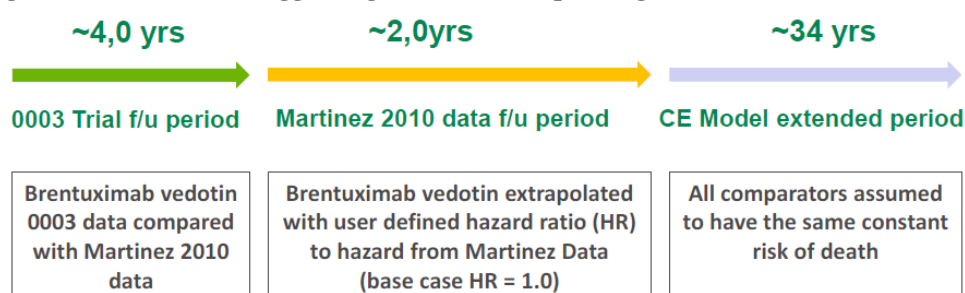
OS-data for Adcetris er hentet direkte fra 003-studien. Parametrisk intra- (innen studieperioden) og ekstrapolering (utover studieperioden) ble ikke utført ettersom data fra 003-studien var umodne og ikke tilstrekkelig antall pasienter har nådd endepunktet. I analysene benyttes KM kurven frem til uke 98 for Adcetris. Ekstrapolering gjøres ved at hazard ratio (HR) for Adcetris settes lik (dvs. HR=1) et vektet snitt av HR for alloSCT og kjemo +/- stråleterapi fra Martinez-studien.

For å estimere OS i komparatorarmene benyttes data fra Martinez 2010(7). AlloSCT gruppen inneholder kun pasienter hvor alt lå til rette for en transplantasjon. Estimering av kjemo +/- stråleterapi gruppen gjøres direkte fra kjemo-armen i Martinez. For estimering av kjemo +/- stråleterapi med mulighet for alloSCT vektet OS-kurven mhp hvor mange pasienter som fikk utført en transplantasjon, dette fordi kun en andel av kjemo+/- stråleterapi gruppen fikk utført en alloSCT. Firmaet begrunner at videre ekstrapolering av

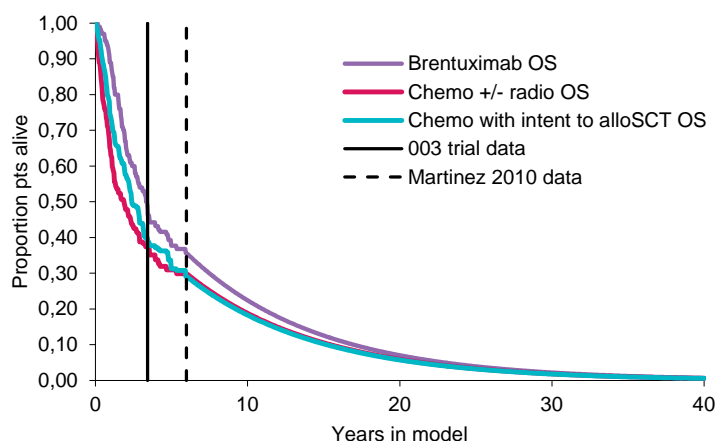
data vil være usikkert og det modelleres derfor ingen effektforskjeller mellom komparatorarmene utover 7 års perspektiv.

Figuren under viser hvordan OS-kurvene ekstrapoleres ved å benytte data fra ulike kilder.

Figur 3: Datakilder som ligger til grunn for ekstrapolering av OS kurver



Figur 4: Estimerte distribusjoner for OS brukt i modellen



Nyttevekter

Nyttevektene (QALY-vektene) for de ulike helsetilstandene i den helseøkonomiske analysen er hentet fra en vignett-studie fra Oxford Outcomes. Vi går ikke nærmere inn på disse her, idet de ikke har betydning for vår totalvurdering av kostnadseffektiviteten til Adcetris.

4.1.6 Kostnader (input data)

Legemiddelkostnadene (eks mva) brukt i Takeda Nycomeds analyser er gjengitt under.

- **Brentuximab vedotin:** 24 769 kr per hetteglass. I gjennomsnitt trengs 2,9 hetteglass per behandlingssyklus. Gjennomsnittlig antall sykluser per pasient: 9,7. Kostnad per pasient blir da ca 690 000 kr, eks mva. Det antas fullt svinn, dvs at ubrukt stoff i åpnet hetteglass kastes.

- **Kjemoterapi:** I Norge brukes ulike kjemoterapier for pasientgruppen, bl.a. avhengig av pasientens behandlingshistorie. Nycomed har benyttet klinisk ekspertise til å anslå andel pasienter behandlet med de ulike regimene. En vektet kostnad per pasient blir da ca 21 500 kr per år

Dette er basert på priser fra Legemiddelverkets prisdatabase og fra LIS (beregnet av Takeda Nycomed). I løpet av saksbehandlingen er prisene revidert, uten store utslag.

I tillegg inneholder modellen kostnader for: administrasjon av legemidlene; monitorering og langtidsoppfølging (Konsultasjoner, CT, PET m.m.) av behandlingen; behandling av bivirkninger, kostnad ved allogen stamcelletransplantasjon (i analyse 2).

4.2 Resultater

For analyse 1 er datagrunnlaget svært mangelfullt (se kapittel 3 og 5). Takeda Nycomeds resultater vil derfor være beheftet med så stor usikkerhet, og er dessuten basert på urealistiske forutsetninger. Resultatene er derfor misvisende, og vi gjengir kun resultatet av analyse 1 summarisk. Sammenlikningen i analyse 2 mener vi er lite relevant.

I analyse 1 sammenliknes Adcetris med kjemoterapi (+/- radioterapi) for pasienter som ikke er egnet for allogen stamcelletransplantasjon. I Takeda Nycomed sanalyse blir samlet merkostnad (per pasient) ved bruk av Adcetris 418 000 kr per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALYs), dersom virkning på sykefravær ikke inkluderes. Kostnader og QALYs er diskontert med 4 % per år. Med inklusjon av mulige virkninger på sykefravær blir merkostnaden 244 000 kr per vunnet QALY.

5 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

5.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Det mangler effektdata og analyse for scenarioet hvor Adcetris vil bli brukt som bro til alloSCT (analyse 3). Analyse 3 anses av Legemiddelverket som det mest relevante scenarioet.

Legemiddelverket vurderer at analyse 1 er mangelfull mht populasjon og utfallsmål. Analyse 1 inkluderer pasienter uegnet for alloSCT, og modellen kjøres i 40 år. For analyse 1 mangler det relevant effektdokumentasjon. Pasienter som uegnet for alloSCT vil trolig være eldre enn 31 år, som var median alder i studien. Biologisk sett vil de unge pasientene kunne være aktuelle for alloSCT. Yngre pasienter har ofte en annen risiko for overlevelse enn hva eldre pasienter har. Insidenskurven for HL er bimodal relatert til alder den første toppen observeres hos unge voksne i aldersgruppen 15-34 år, den andre hos de eldre (> 50

år). Modellen firmaet har levert inn tar ikke hensyn til den biologiske virkeligheten av sykdommen, dvs den bimodale fordelingen basert på risiko.

5.2 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Analyse 1: pasienter uegnet for en alloSCT

Total overlevelse (OS)

For å estimere OS hentes data fra Martinez et al. al. (7). Resultatene fra Martinez forteller at 4 års total overlevelse (OS) for pasienter som ikke har respondert på ASCT, som videre fikk kjemoterapi +/- radioterapi, er 32 % med en median overlevelse på 19 måneder. Modellen kjøres i et 40 års langt tidsperspektiv. Legemiddelverket mener at dette er urealistisk lang tidshorisont med tanke på at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for kurativt siktemål, pasientene kan ikke få utført en alloSCT. Ved å kjøre modellen i 40 år vil det overestimere effekten av de ulike terapiene. Det er ikke realistisk å tenke seg at pasienter som enten får Adcetris eller kjemoterapi +/- stråleterapi som palliativ behandling vil leve så lenge når data ikke tyder på det.

Estimering av OS for Adcetris og kjemoterapi-armen, gjøres ved å benytte data direkte fra 003-studien, altså «within trial» perioden. Data fra 003-studien blir vanskelig å benytte ettersom her inngår pasienter som er egnet for en alloSCT. Disse pasientene vil trolig ha en forlenget overlevelse ettersom de responderer godt på kjemoterapi. I OS estimatene har også 8 pasienter fått en alloSCT, som også vil gi en forlenget overlevelse sammenlignet med pasienter som ikke responderer godt på kjemoterapi.

For videre estimering utover studieperioden i 003-studien, benyttes data fra Martinez (7). Kjemoterapi-armen i Martinez inkluderes både uegnet pasienter (uten donor) og egnet pasienter for en alloSCT. Egnet pasienter som ikke responderer godt på kjemoterapi vil ikke få alloSCT. Pasientpopulasjonen i kjemoterapiarmen vil derfor bestå av en ukjent sammensetning av egnet og uegnet pasienter med ulik risiko for å overleve. Pasienter i alloSCT armen vil kun inneholde pasienter med passende donor og som har respondert godt på kjemoterapi. I analysen knyttes effekten av Adcetris utover studieperioden til et vektet snitt av effekten av kjemoterapi og alloSCT fra Martinez. Hazard ratio for Adcetris settes til 1,00 sammenlignet med vektet hazard for kjemo og alloSCT. Dette blir urealistisk for analysen 1 med pasienter uegnet for alloSCT.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

For å estimere PFS assosiert med Adcetris og kjemoterapi benyttes data fra «within-trial» periode fra 003-studien, deretter antas det at risikoen for progresjon følger pasienter i Robinson (6). Det samme problemet vil gjelde her som i estimering av OS. Pasientarmene består av ulike pasientpopulasjoner med forskjellig risiko for progresjon.

I modellen benyttes utprøver-data for å fastslå PFS. 003-studien rapporterer også IRF-data for PFS. IRF-data er basert på en uavhengig forskningsgruppe, som fastslår respons basert

på CT og PET scan for alle pasienter samt kliniske data. IRF-data gir ofte mer robuste anslag enn utprøver-data. Firmaet begrunner valg av utprøver-data med at PFS for komparatorarmene også er basert på utprøver-data. Ved å sammenligne IRF data for Adcetris med utprøver-data for kjemoterapi og alloSCT, vil Adcetris komme dårligere ut og således lede til bias mot Adcetris. Dette skaper en vesentlig usikkerhet i analysen. Det prefererte valget, IRF-data, kan gi en skjevhet i estimatet på effektforskjell mellom armene idet kontroll-arm ikke har IRF-data. Men, å velge de vanligvis mindre investigator-data for begge armene er heller ikke optimalt. Uansett valg bidrar dette problemet til usikkerheten i anslaget på effektforskjellen.

Hensikt med en parametriske modell er at man estimerer effekt utover den observerte studie perioden basert på eksisterende studie data eller andre relevante data. I den innsendte modellen bruker man bare parametriske estimering for data hentet fra andre studier som ikke har relevant sammensetning av pasientpopulasjoner. Problemet her er bias i framskrivingene og i tillegg problemer med PICO i «within trial»-perioden. Modellen må derfor anse som uegnet for å vurdere effekt av Adcetris utover den faktiske studie perioden.

Legemiddelverket har vurdert at søkers estimerte kurver/framskrivingsfunksjoner for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse ikke er realistiske.

5.3 Oppsummering

For å estimere langtidseffekter for PFS og OS har firmaet benyttet ulike kilder med ulike pasientpopulasjoner som har forskjellig risiko knyttet til overlevelse og PFS. Dette mener Legemiddelverket er metodisk feil å gjøre, man kan ikke estimere langtidsoverlevelse eller PFS ved å koble sammen kurver med ulik pasientpopulasjonssammensetning med ulike risikoer.

Estimering av PFS og OS over et tidsperspektiv på 40 år mener Legemiddelverket er urealistisk med tanke på at denne pasientpopulasjonen har dårlig prognose for å overleve. Ingen effektdata tyder på at en pasient kan få en langtidsoverlevelse i analyse 1. I tillegg benyttes utprøverdata i modellen, dette er ikke den prefererte metoden å måle utfall og vil kunne føre til skjevheter i estimatene.

6 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Legemiddelverket har ikke gjort egne beregninger for analyse 3, hvor Adcetris vil bli brukt som bro til alloSCT, pga manglende effektdata. Per i dag er effektdata for dette scenarioet ikke undersøkt i kliniske studier.

Legemiddelverket har heller ikke utført egne beregninger for analyse 1 med bakgrunn i at det mangler relevant effektdata for pasientpopulasjonen. Det er ikke mulig å skille ut effekten av relevant pasientpopulasjon som ikke er aktuell for alloSCT. Inkluderte pasienter i studie 003 består av både egnet- og uegnet alloSCT pasienter, fordelingen er ukjent. Resultatene i studien skiller heller ikke mellom disse to pasientgruppene. Pasientene i de to gruppene er forskjellige med tanke på overlevelse og PFS ettersom pasienter som er uegnet for alloSCT vil ha dårligere prognose enn egnet alloSCT pasienter.

Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvorvidt Adcetris er kostnadseffektiv behandling eller ikke for de få pasientene som er aktuelle for slik behandling i Norge. Mangel på data gir for stor usikkerhet. Det blir spekulativt å anslå merkostnad per kvalitetsvunne leveår.

7 SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM (SASCL)

Pasienter med anaplastisk lymfom utgjør ca. 10-15 % av pasienter med T-celle lymfom og utgjør omtrent 3 % av alle non-Hodgkins lymfom-pasienter. Anaplastisk lymfom kan være systemisk eller perifert.

Systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL) er en sjelden hematologisk sykdom som uttrykker antigenet CD30. sALCL har en aggressiv og rakt progressiv klinisk utvikling. Det finnes 2 varianter av sALCL, ALK-positiv og ALK-negativ lymfomer. De fleste lymfomer er positive for ALK-proteinet, spesielt hos menn under 40 år. Klinisk presenterer sykdommen seg ofte i stadium III eller IV ved B-symptomer (feber, nattsvette, kvalme, vekttap etc).

I Sverige antar man at mellom 5-6 pasienter per år kan få tilbakefall eller oppnå behandlingsresistent form av sykdommen (2). I Norge vil antall personer med residiverende eller refraktært sALCL være lavere. Firmaets kliniske ekspert indikerer at mellom 1-3 personer i Norge kan være aktuell for behandling med Adcetris. Med bakgrunn i at residiverende eller refraktær sALCL er en svært sjelden sykdom er det ikke utarbeidet noen egen fullstendig helseøkonomisk analyse. Firmaet har levert en forenklet analyse kun basert på overlevelse og priser kombinert med QALY-tall fra HL-analysen.

7.1 Behandling

Valg av behandling avhenger av pasientens alder, ALK-subtype, kjemosensitivitet og stadium av sykdommen. Retningslinjene inkluderer behandling med kjemoterapi +/- stråleterapi, klinisk deltakelse i studier, palliativ stråleterapi, høydose autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og best supportive care.

ALK-positive lymfomer har god prognose med CHOP-analoge cytostatikaregimer alene. ALK-negative lymfomer har prognose som øvrige modne T-celle lymfomer og behandles som disse.

Kurativt behandlingsmål for yngre pasienter er allogene stamcelletransplantasjon ved oppnådd remisjon. Pasienter under 65 år med ALK+ sALCL vurderes for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved oppnådd remisjon på 2. linjeregime. For øvrige pasienter vil det realistiske behandlingsmålet være livsforlengende palliasjon.

7.2 Innsendt dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon baseres på studie SG035-004 (8). Dette var en enkeltarm, åpen, multisenter, fase II-studie. Studien inkluderte 58 CD-30+ systemisk ALCL pasienter, hvorav 16 (28 %) var ALK-positive og 42 (72 %) var ALK-negative. Alle pasientene hadde progrediert eller fått tilbakefall etter tidligere behandling med kurativt siktemål.

Primært endepunkt var objektiv respons rate (ORR) vurdert av en uavhengig gruppe. Responstid og komplett responsrate (CR), PFS og OS ble også vurdert. Median responstid, PFS og OS ble estimert via Kaplan-Meier kurve. En predefinert sammenligning av PFS oppnådd med siste brukte systemiske terapi versus PFS oppnådd med Adcetris ble også utført.

Resultater²

Objektiv responsrate var 86 % (50/58). En komplett respons ble sett hos 57 % pasientene og en delvis respons ble sett hos 29 % av pasientene. Estimert median varighet av respons var 13,2 måneder. ORR og CR var konsistens mellom ALK+ og ALK- pasienter. Tumorminskning ble sett hos 97 % av pasientene. Ved analysetidspunktet var ikke median OS nådd, estimert 12-måneders overlevelse var på 70 %. En oppdatert analyse og estimert OS ved 24 måneder viser at OS er 63 %.

En predefinert sammenligning av utprøver PFS for intra-pasienter ble utført. Det vil si PFS oppnådd med siste terapi (inkludert ASCT) sammenlignet med PFS oppnådd med Adcetris. Median PFS med Adcetris var på 14,3 måneder versus 5,9 måneder for samme pasient i det tidligere stadiet (HR = 0,48).

De mest vanlige bivirkningene for sALCL pasientene er blant annet perifer sensorisk neuropati (41 %), kvalme (40 %) og fatigue (38 %). Bivirkninger av grad 3 eller høyere opplevdes av 60 % av pasientene. Behandlingsavbrudd pga bivirkninger skjedde hos 14 pasienter (24 %).

² Basert på siste oppdaterte effektresultater juli 2011 (april 2012 for OS)

7.3 Legemiddelverkets vurdering

Objektiv responsrate i 004-studien er høy og dette viser at legemidlet har klinisk effekt. Ettersom studien ikke er en randomisert kontrollert studie med en komparatorarm, er det vanskelig å fastslå hvor mye bedre effekt Adcetris har i forhold til annen behandling.

Problemene vedrørende pasientpopulasjonen i 003-studien gjelder også for 004-studien. Her består pasientpopulasjonen av ulike pasienter med forskjellig risiko for overlevelse. I 004-studien hadde 20 % av de inkluderte pasientene tidligere fått ASCT, dette er trolig den mest potente behandlingen per i dag. Dette vanskeliggjør sammenligningen av tidligere behandling og Adcetris.

I innsendt forenklet analyse sammenlignes effektdata fra Mal et al (9) med de siste kliniske dataene fra 004-studien. Sammenligningen gjøres enkelt og det er ikke utført noen indirekte sammenligning. Det henvises til kap 3 for ytterligere beskrivelse av usikkerheten rundt pasientpopulasjoner og studiedesign.

Basert på innsendt dokumentasjon er det vist at Adcetris har effekt hos pasienter med sALCL. Pasientpopulasjonene inkludert i studiene består av ulike grupper som gjør det vanskelig å fastslå effekt for hele populasjonen sALCL. Det er heller ikke levert inn noen analyse som tar hensyn til at pasienter har ulik risiko for å overleve.

Legemiddelverket kan på bakgrunn av innsendt dokumentasjon ikke konkludere om hvorvidt Adcetris er kostnadseffektiv eller ikke for de svært få aktuelle pasientene som har residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

8 BUDSJETTEFFEKT

Legemiddelverket har anslått budsjettkonsekvensene for sykehusene samlet av å bruke Adcetris ved residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom (HL) og sALCL.

Etter innspill fra firma og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med antas det at behandlingen med Adcetris vil være aktuell for om lag 7-10 pasienter med HL og 1-3 pasienter med sALCL årlig i Norge.

Årlig Adcetris-kostnad per pasient ved HL er 828 000 kr (inkl mva). Det er basert på 9 sykluser på 3 uker per pasient, og 3 hetteglass per syklus. Årlig Adcetris-kostnad per pasient ved sALCL er 644 000 kr (inkl mva). Det baseres på 7 sykluser på 3 uker per pasient, og 3 hetteglass per syklus.

For 7 HL-pasienter og 1 sALCL-pasient vil samlet Adcetris-kostnad bli 6,8 millioner kroner. For 10 HL-pasienter og 3 sALCL-pasienter vil samlet Adcetris-kostnad bli 11 millioner kroner.

For å beregne netto budsjetteffekt må en trekke fra kostnader til legemidler og behandling som ville blitt brukt dersom ikke Adcetris ble brukt for disse pasientene. Årskostnaden per pasient anslås til 25 000 kr for kjemoterapi (vektet sum av legemiddelkostnaden for ulike terapier – vektene er anslått av klinisk ekspertise) og 3400 kr for radioterapi (antar 10 % får radioterapi).

Samlet sett vil da budsjetteffekten av å bruke Adcetris kunne være i størrelsesorden 6-10 millioner kroner per år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

9 KONKLUSJON

Analysen som Legemiddelverket anser som mest relevant, omfatter Adcetris benyttet som bro til alloSCT for pasienter med residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom. Her finnes det ikke effektdata, noe som medfører at det ikke foreligger noen helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket kan derfor ikke konkludere om Adcetris er et kostnadseffektivt alternativ i denne pasientpopulasjonen.

Takeda Nycomed har sendt inn en analyse for en annen relevant anvendelse av Adcetris, for pasienter som ikke er egnet for alloSCT: Her mangler det relevant effektdata for å kunne vurdere kostnadseffektiviteten av Adcetris.

For indikasjonen sALCL mangler det relevante effektdata for å vurdere kostnadseffektiviteten av Adcetris.

Slik Legemiddelverket ser det kan en ikke forvente effektdata for relevante pasientpopulasjoner når legemidlet allerede har fått markedsføringstillatelse og pasientpopulasjonen totalt sett er liten. I innsendt dokumentasjon er det vist at Adcetris har effekt og en bedre bivirkningsprofil, men hvor stor denne kliniske fordelene er i forhold til kjemoterapi +/- stråleterapi er usikkert. Ut fra dagens tilgjengelige informasjon blir det derfor spekulativt å komme med et anslag for kostnadseffektiviteten for Adcetris. Legemiddelverket kan ikke på bakgrunn av innsendte dokumentasjon konkludere om Adcetris er kostnadseffektiv behandling for de svært få aktuelle pasientene med meget alvorlig sykdom.

Statens legemiddelverk, 22-10-2014

Dette dokumentet er signert elektronisk

Elisabeth Bryn (e.f.)

avdelingsdirektør

Hilde Røshol
fung. seksjonssjef

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. 2012; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord>.
2. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Beslut for läkemedel Adcteris (brentuximab vedotin) för behandling av patienter med Hodgkins lymfom och storcellig anaplastisk lymfom 2013; Available from: <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/adcetris-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning/>.
3. European Medicines Agency. Assessment report Adcetris. 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf.
4. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai NC, Farol L, Nademanee A, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(26):6379-81. doi: 10.1182/blood-2012-03-418673. Epub 2012 May 18.
5. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-9. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.
6. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009;94(2):230-8. doi: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.
7. Martinez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2430-4. doi: 10.1093/annonc/mdt206. Epub 2013 May 26.
8. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2190-6. Epub 2012/05/23.
9. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1970-6. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7524. Epub 2013 Apr 22.

2014/06377 LØ/LR/MAA/
HE/AS/RK

22-10-2014

side
32/35

VEDLEGG: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

Legemiddelverket vurderer kostnader i forhold til effekt for nye legemidler i spesialisthelsetjenesten også. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

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

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

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

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenge dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektiv kun tar hensyn til kostnadene for helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv også inkludere andre kostnader som produktivitetstap osv. som følge av sykdom.

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

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

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

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

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

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