

Hurtig metodevurdering

Eribulin (Halaven) til behandling av lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst to kjemoterapikurer mot avansert sykdom.

07-04-2014

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.

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av 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 ved bruk av innsendt modell.

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

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

1 SIDES OPPSUMMERING

Bakgrunn

Eribulin (Halaven) er et legemiddel som brukes mot lokal eller metastatisk brystkreft (brystkreft med spredning utenfor den opprinnelige svulsten) når minst to andre behandlinger er forsøkt men har mistet sin effekt. Opp mot 600 pasienter kan være aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og helsetap

Lokalavansert eller metastaserende brystkreft er en alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Behandling med eribulin kan forlenge overlevelsen med 2,5 måneder (median) sammenliknet med annen standardbehandling ved brystkreft som blant annet inkluderte vinorelbin eller kapecitabin.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir og når vi sammenlikner med nytte og kostnader ved behandlingen som brukes i dag. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre anslaget på meroverlevelse ved behandling med eribulin i den opprinnelige analysen.

I den justerte analysen blir kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår for eribulin sammenliknet med annen standardbehandling om lag 650 000 kr og kostnad per vunnet leveår om lag 450 000 kr. Dette er innenfor det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling. Det er legemiddelkostnaden for eribulin og lengden på meroverlevelsen som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddel Halaven (eribulin). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av eribulin iht. godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis. Evalueringen er basert på dokumentasjon innsendt av produsent. I tillegg har vi vurdert prognosetap ved metastatisk eller lokalavansert brystkreft.

Pasientene

Brystkreft er en malign kreftsvulst som oppstår i brystkjertelen og som kan føre til spredning i omkringliggende vev. Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og utgjør 22 % av krefttilfeller blant kvinner. Ved metastatisk brystkreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett.

Alvorlighet og prognosetap

Lokalavansert eller metastatisk brystkreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy dødelighet. Tapet av leveår og livskvalitet for pasientene er stort sammenliknet med kvinner som ikke har sykdommen. Vi har anslått at pasientene i gjennomsnitt taper omkring 20 kvalitetsjusterte leveår på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer omtrent 95 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling

Ved lokalavansert brystkreft anbefales multimodal terapi, som inkluderer både optimal systemisk behandling, kirurgisk behandling (hvis mulig) og lokoregional strålebehandling (1a). Behandling av metastatisk brystkreft er komplekst og varierende, og avhenger av flere faktorer, blant annet tidligere behandling, pasientens preferanser og livskvalitet. Behandling har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. 1. og 2. linje behandling av brystkreft inkluderer kirurgi, samt ulike former for kjemoterapi, strålebehandling og hormonbehandling. Vinorelbin, kapecitabin, eller gemcitabin er aktuelle for 3. linje behandling, avhengig av hva som er benyttet i 2. linje (1a). Oppdaterte retningslinjer fra Norsk Bryst Cancer Gruppe oppgir eribulin, kapecitabin og vinorelbin som alternativer ved 3. linjebehandling (1b).

Eribulin er indisert hos pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst to kjemoterapikurer mot avansert sykdom, der tidligere behandling har omfattet et antracyklin og et taxan, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten. Eribulin gis intravenøst på dag 1 og 8 i hver 21 dagers behandlingssyklus.

Bivirkninger

Sikkerheten til eribulin ble evaluert hos 762 pasienter som deltok i fase III-studien EMBRACE, og to fase II-studier. De vanligste bivirkningene av alle grader var nøytropeni (55 %), tretthet/asteni (53 %), alopeci (45 %), perifer nevropati (32 %) og kvalme (35 %). (3) (4).

Effekt

Effektdokumentasjon er i hovedsak basert på fase 3-studien EMBRACE. Pasientene (N=762) hadde lokalt residiv eller metastaserende brystkreft og hadde tidligere fått minst to og maksimalt fem kjemoterapikurer, inkludert et antracyklin og et taxan. Pasientene måtte ha progrediert innen 6 måneder etter siste kjemoterapikur. De ble randomisert 2:1 enten til eribulin i en dose på 1,23 mg/m² på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus, eller behandling etter legens valg (TPC – Treatment of Physician's Choice). TPC var definert som kjemoterapi med ett legemiddel, hormonbehandling eller biologisk behandling godkjent til kreftbehandling, palliativ behandling eller stråling, i samsvar med lokal praksis. Andel pasienter i TPC-armen som fikk kjemoterapi var 97 % og 3 % fikk hormonbehandling.

Median totaloverlevelse (OS) i eribulin-armen var 13,1 måneder sammenlignet med 10, 6 måneder i TPC-gruppen dvs. en forbedring på 75 dager /2,5 måneder (HR=0,809, 95 % CI: 0,660, 0,991, p=0,041). Dette resultatet ble bekreftet i en oppdatert analyse der 77 % av hendelsene var inkludert.

Relevans for norske forhold

Studiepopulasjonen i EMBRACE anses å være representativ for pasienter som er aktuelle for behandling med eribulin i norsk klinisk praksis. Intervensjon i studien var monoterapi med eribulin. I kontrollarmen i studien mottok 97 % kjemoterapi, som oftest inkludert vinorelbin, gemcitabine eller kapecitabin, hvilket er i samsvar med anbefalt behandling i nasjonale retningslinjer for cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft. Dosering, behandlingsvarighet og sammenlikningsalternativ vurderes som relevant for norsk klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

Esai sin analyse

Produsenten har sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner eribulin med behandling etter legens valg (TPC). Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår er angitt i tabell 1.

Tabell 1 - Eribulin vs. behandling etter legens valg (TPC). Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Eribulin	TPC	Differanse
Totale kostnader	Kr 148 875	Kr 52 628	Kr 96 247
Antall QALYs	1,158	0,930	0,23
Antall leveår	1,87	1,50	0,36
Kostnad per vunnet QALY			Kr 463 040
Kostnad per vunnet leveår			Kr 283 107

Det er benyttet en tidshorisont i modellen som tilsvarer en gjennomsnittlig overlevelse på 1,8 år i eribulingruppen og 1,5 år for TPC-gruppen. Anslaget for gjennomsnittlig overlevelse er beregnet ut i fra estimerte overlevelsesfunksjoner basert på kliniske data fra EMBRACE-studien. Maksimal levetid for pasienter i modellen antas å være cirka 5 år.

Beregning av QALYs i modellen er basert på tre fase II-studier, der nyttevekter for ulike helsetilstander er kvantifisert uten sammenlikningsarm. Negativ nytte av bivirkninger er beregnet på bakgrunn av et vektet snitt fra tidligere studier, der kun de mest vanlige (det vil si forekomst > 10 %) er inkludert. Dette ekskluderer blant annet febril nøytropeni. Legemiddelverket anser QALY-beregningene som usikre.

Justert analyse

Estimert overlevelse er sensitiv for valg av matematisk funksjon og ved bruk av alternativ funksjonsform med like god statistisk tilpasning reduseres differansen i totaloverlevelse

Produsenten har på forespørsel fra Legemiddelverket utført nye beregninger basert på justerte forutsetninger. Resultatene er presentert i tabell 2. Med endret estimat for overlevelse øker kostnad per vunnet leveår for eribulin sammenlignet med TPC til 456 191 kr, og kostnad per QALY øker til 655 755 kr.

Tabell 2 – Justert analyse. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Eribulin	TPC	Differanse
Totale kostnader	146 596,24	41 672,74	104 924
Antall QALYs	0,928	0,770	0,16
Antall leveår			
Kostnad per vunnet QALY			655 755
Kostnad per vunnet leveår			456 191

Konklusjon

Eribulin har vist klinisk dokumentert effekt sammenlignet med behandling etter legens valg (TPC). Det er usikkerhet i den legemiddeløkonomiske analysen, blant annet i forbindelse med estimering av overlevelsesdata, legemiddelkostnader og beregning av nyttevekter. Legemiddelverket anser det sannsynlig at kostnad per kvalitetsjusterte leveår ved behandling med eribulin sammenlignet med TPC vil være om lag 650 000 kr mens kostnad per vunnet leveår vil være om lag 450 000 kr. Dette er innenfor det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet hvilken budsjettvirkning det vil ha hvis sykehusene tar i bruk eribulin i 3. linje-behandling og går fra dagens standardbehandling som i hovedsak er kapecitabin og vinorelbin. Budsjettvirkningen vil være om lag 13 til 15 millioner kroner per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLODFORTEGNELSE

FORORD	2
1 SIDES OPPSUMMERING	3
SAMMENDRAG	4
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 BRYSTKREFT	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.3 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTASERENDE BRYSTKREFT	11
1.3.1 <i>Behandling med eribulin (Halaven)</i>	11
1.3.2 <i>Behandlingsalternativer</i>	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ERIBULIN (HALAVEN)	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.1.1 <i>Relevans for norske forhold (PICO)</i>	15
2.1.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	15
2.1.3 <i>Oppsummering</i>	16
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ERIBULIN (HALAVEN)	16
3.1 <i>MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER</i>	16
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	17
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	17
3.1.3 <i>Intervensjon og sammenligningsalternativ</i>	17
3.1.4 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	17
3.1.5 <i>Kostnader (input data)</i>	21
3.2 RESULTATER	21
3.2.1 <i>Effekt/helsenytt/QALYs</i>	21
3.2.2 <i>Kostnader</i>	22
3.2.3 <i>Kostnadseffektivitet</i>	23
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	24
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	25
3.4.1 <i>Pasientpopulasjon i analysen</i>	25
3.4.2 <i>Intervensjon</i>	25
3.4.3 <i>Komparator</i>	26
3.4.4 <i>Modellstruktur</i>	26
3.4.5 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	26
3.4.6 <i>Kostnadsdata</i>	27
3.4.7 <i>Oppdatert analyse</i>	28
3.4.8 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	28
3.5 OPPSUMMERING	28
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	29

5	KONKLUSJON	31
	KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	33
	REFERANSER.....	37

LOGG

Bestilling: *ID-nr 2013_011: «Eribulin (Halaven) som 3. linje monoterapi ved metastatisk brystkreft. Likestilt med capecitabine (Xeloda) og vinorelbin (Navelbine)»*

Bestiller: Norsk Bryst Cancer Gruppe

Legemiddelfirma: Eisai AB

Preparat: Halaven

Virkestoff: Eribulin

Indikasjon: Halaven monoterapi er indisert til behandling av pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst to kjemoterapikurer mot avansert sykdom, og der tidligere behandling har omfattet et antracyklin og et taxan, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten

ATC-nr: L01XX41

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 02-10-2013
Rapport ferdigstilt: 07-04-2014
Saksbehandlingstid: 187 dager

Kliniske eksperter:

-Erik Wist, Professor, Kreftsentret, OUS

-Reino Hakkilä, Seksjonsleder, Avdeling for Kreftbehandling, OUS

-Jürgen Geisler, Kreftavdelingen, Akershus Universitetssykehus

-Ivar Tor Jonsson, Avdelingssjef, Akershus Universitetssykehus

-Ingvild Mjaaland, Seksjonsoverlege, Helse Stavanger HF

-Sunil Xavier Raj, Overlege, Kreftklinikken, St. Olavs hospital

Kliniske eksperter oppnevnes av helseforetakene.

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen bl.a. forventet levetid for pasientene, dosering og behandlingsvarighet av eribulin og relevans av sammenlikningsalternativene. Legemiddelverket er ansvarlig for innholdet i rapporten. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

MBK	Metastatisk brystkreft
LABK	Lokalavansert brystkreft
NBCG	Norsk Bryst Cancer Gruppe
EMBRACE	Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389
TPC	Treatment of Physician's Choice - Behandling etter legens valg
OS	Totaloverlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
QALD	Kvalitetsjusterte levedager
LY	Leveår
LD	Levedager
LYG	Vunne leveår
PFS	Progresjonsfri overlevelse
ORR	Objektiv Responsrate
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
HR	Hazard Ratio
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
ITT	Intention – to – treat
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Q-TWIST	Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity
AIC	Akaike Informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse

1 BAKGRUNN

1.1 Brystkreft

Brystkreft er en malign kreftsvulst som oppstår i brystkjertelen og som kan føre til spredning i omkringliggende vev. Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge og utgjør 22 % av krefttilfeller blant kvinner. Den kumulative risiko for å utvikle brystkreft ved 75 års alder er 8 %. I 2009 fikk 2745 kvinner denne diagnosen. Til sammenligning rammet sykdommen 1235 kvinner i 1970. Den aldersjusterte forekomsten har økt fra 37,3 per 100 000 i perioden 1956-60 til 70,7 i 2009 hvilket er nær en fordobling. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år, men utgjør 34 % av all kreft hos kvinner i alderen 25 – 49 år (1). Andre risikofaktorer enn alder er arvelig genfeil som mutasjoner i de svulsthemmende BRCA1 og BRAC2 og høy alder ved graviditet (2).

Brystkreft er klassifisert etter dens type (histologisk utseende/anatomi), grad (abnormalitet) og stadium (utstrekning eller alvorlighet). Lokalt avansert brystkreft (LABK) og metastatisk brystkreft (MBK) er de mest avanserte formene for brystkreft. Med MBK har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kur ved nåværende tidspunkt og prognosen er dårlig for disse pasientene.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

At metastatisk brystkreft er en meget alvorlig tilstand underbygges også av følgende tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Beregninger tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i EMBRACE studien som fikk behandling med eribulin var i gjennomsnitt 55 år og hadde en forventet levetid på 1,88 år tilsvarende 1,165 QALYs.

For en 55-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 21,18 år. Resultatene oppsummeres i tabell 3.

Tabell 3 – Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	55	60	65
Forventet QALE (udiskontert)	21,19	17,63	14,24
Forventet QALE iht. EMBRACE (udiskontert)	1,165	1,165	1,165
Antall mistede QALYs ved metastaserende Brystkreft (absolutt prognosetap)	20,02	16,47	13,07
Mistet i % pga. sykdom (relativt prognosetap)	95 %	93 %	92 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. Både det absolutte og det relative prognosetapet er høyt.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012 (7).

Lokalavansert og metastaserende brystkreft er en meget alvorlig sykdom som krever livslang behandling og dermed tilfredsstillende prioriteringskriterier for alvorlighet og langvarighet.

1.3 Behandling av lokalavansert eller metastaserende brystkreft

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsalternativer til pasienter med brystkreft. Ved LABK anbefales multimodal terapi, som inkluderer både optimal systemisk behandling, kirurgisk behandling (hvis mulig) og lokoregional strålebehandling (1). Behandling av MBK er kompleks og varierende, og avhenger av flere faktorer, blant annet tidligere behandling, pasientens preferanser og livskvalitet. Behandling har som mål å øke overlevelse og utsette sykdomsprogresjon, men det finnes ingen kurativ behandling. 1. og 2. linje behandling av brystkreft inkluderer kirurgi, samt ulike former for kjemoterapi, strålebehandling og hormonbehandling. Anbefalingen for 3. linje behandling av MBK er kapecitabin, vinorelbin og gemcitabin iht. nasjonale retningslinjer (1a). Oppdaterte retningslinjer fra Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) oppgir eribulin, kapecitabin og vinorelbin som alternativer ved 3. linjebehandling (1b).

Pasientgrunnet i Norge er usikkert men klinikere har gitt et grovt anslag på at ca. 200 pasienter kan være aktuelle for ikke-endokrin 3. linjebehandling av MBK per år. Produsenten har estimert med et høyere pasientantall, dvs. om lag 600 per år (Kap 4).

1.3.1 Behandling med eribulin (Halaven)

Indikasjon

Halaven monoterapi er indisert til behandling av pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst to kjemoterapikurer mot avansert sykdom, og der tidligere behandling har omfattet et antracyklin og et taxan, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten (3).

Virkningsmekanisme

Eribulin er en hemmer (ikke taxan) av mikrotubulidynamikk tilhørende halikondringgruppen av antineoplastiske midler. Det er en strukturelt forenklet syntetisk analog av halikondrin B, et naturprodukt isolert fra den marine svampen *Halichondria okadai*. Eribulin hemmer mikrotubulis vekstfase uten å påvirke avkortningsfasen og sekvenserer tubulin til ikke-produktive aggregater. Eribulin utøver sin effekt via en tubulinbasert antimitosemekanisme som medfører blokkering av G2/M cellesyklus, brudd i mitosestråder og til slutt celledød ved apoptose etter langvarig mitoseblokkering (3).

Dosering

Anbefalt dose av eribulin som bruksferdig oppløsning er 1,23 mg/m² som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.

Bivirkninger

Sikkerheten til eribulin ble evaluert hos 762 pasienter som deltok i fase III-studien EMBRACE, og to fase II-studier. De vanligste bivirkningene av alle grader var nøytropeni (55 %), tretthet/asteni (53 %), alopesi (45 %), perifer nevropati (32 %) og kvalme (35 %). (3) (4).

1.3.2 Behandlingsalternativer

Nasjonale retningslinjer indikerer at vinorelbin, kapecitabin og gemcitabin er aktuelle for 3. linje behandling av LABK/MBK, avhengig av hva som ble benyttet i 2. linje (1a) Det antas at eribulin i hovedsak vil fortrenge vinorelbin eller kapecitabin i 3. linjebehandling (1b).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR ERIBULIN (HALAVEN)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den kliniske dokumentasjonen består av tre fase II studier og en fase III studie. Den avgjørende effektdokumentasjonen for eribulin stammer fra den pivotale fase III studien EMBRACE. Videre tilfører tre fase II studier (Studie 201, 211 og 221) ytterligere dokumentasjon for effekt og sikkerhet av eribulin. Alle fase II studiene er enkelt-arms effekt og sikkerhetsstudier som ved ulik doseringssyklus siktet på å evaluere OS (total overlevelse), PFS (progresjonsfri overlevelse), ORR (objektiv responsrate), og responsvarighet. Studie 201 og 211 inkluderte også vurdering av livskvalitet.

EMBRACE

I fase III studien EMBRACE sammenlignes effekt og sikkerhet for eribulin med behandling etter legens valg (TPC). 762 kvinner ble randomisert med en fordeling på 2:1 til eribulin (n=508) eller TPC (n=254). En dose eribulin på 1,4 mg/m² ble administrert intravenøst i 2-5 minutter på dag 1 og 8 i en 21 dagers syklus. Pasientene hadde tidligere mottatt mellom 2 og 5 kjemoterapibehandlinger inkludert et antracyklin og et taxanpreparat og hadde en forventet levetid på 3 måneder eller mer. Randomiseringen ble stratifisert for å oppnå balanse mellom behandlingsarmene etter region, tidligere kapecitabin-behandling og HER2-status.

53 % av pasientene hadde blitt behandlet med 4 eller flere kjemoterapikurer før inklusjon. Gjennomsnittsalder var 55 år for eribulin, og 56 år for TPC. 64 % av pasientene var fra region Nord-Amerika/Vest-Europa/Australia, 25 % fra Øst-Europa og 11 % fra Latin-Amerika/Sør-Afrika. Behandlingsarmene hadde en tilnærmet lik fordeling av ECOG PS hvor 42 % hadde en ECOG PS på 0, 49 % på 1 og 9 % på 2. HER2 status i eribulin-armen var 16 % positive, 73 % negative og 10 % ukjent eller ikke testet. I TPC armen var 16 % positive, 76 % negative og 9 % ikke testet.

Det viktigste eksklusjonskriteriene var tidligere deltagelse i eribulin-studie, nylig benyttet eksperimentell behandling 4 uker før studien, kjemoterapi, stråling, trastuzumab eller hormonterapi siste 3 uker.

Primært endepunkt

Det primære endepunktet var total overlevelse for pasienter behandlet med eribulin sammenlignet med TPC. Totaloverlevelse er definert som tid fra randomiseringsdato til dødsfall eller til siste dato oppført i live (sensurerte data).

Sekundære endepunkter

- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Objektiv responsrate
- Responsvarighet
- Sikkerhet

Progresjonsfri overlevelse ble vurdert fra randomisering til tidligste dato for sykdomsprogresjon eller død (uansett årsak) eller sensurering. PFS, ORR og responsvarighet er basert på en uavhengig, blindet vurdering av svulstendringer basert på RECIST-kriteriene. Det ble også foretatt sensitivitetsanalyser for disse vurderingene basert på utprøvernes gjennomgang. Primæranalysen for totaloverlevelse inkluderte "Intention-to-treat" (ITT)- populasjonen.

Effektresultat

Studien møtte primært endepunkt med hensyn til økt totaloverlevelse for eribulin sammenlignet med TPC.

Tabell 4 - Effekteresultat EMBRACE

	Eribulin (n=508)	TPC (n=254)
Median totaloverlevelse (mnd.)	13,1	10,6
Hazard Ratio [95 % CI]	0,81 [0,66-0,99] (p=0,041)	
Median PFS (mnd.)	3,7	2,2
Hazard Ratio [95 % CI]	0,87 [0,66-1,05] (p=0,137)	
Objektiv responsrate	10 % (n=57)	5 % (n=10)

Tabell 4 opplyser om effekter fra interim analysen etter 422 dødsfall, (54 % for eribulin gruppen og 58 % for TPC). Median totaloverlevelse (OS) i eribulin-gruppen var 13,1 måneder sammenlignet med 10,6 måneder i TPC-gruppen dvs. en forbedring på 75 dager /2,5 måneder. Effektdata ble vurdert fra to ståsteder, en uavhengig vurdering og av utprøvere i studien. Effektene fra tabell 4 er fra uavhengig vurdering. Ved tidspunkt for «data-cut-off» hadde 95,5 % av pasientene i eribulin gruppen og 96,1 % av pasientene i TPC gruppen stoppet behandling av studiemedisin (hovedårsak var sykdomsprogresjon). Resultatet ble bekreftet i en oppdatert analyse der 77 % av hendelsene var inkludert; En forbedring på 82 dager/2,7 måneder i eribulin gruppen sammenliknet med TPC, HR=0,805, 95 % CI: 0,677, 0,958, nominell p=0,014.

Hazard ratio for PFS er ikke signifikant. PFS vurderingene av utprøverne i studien inneholder færre sensureringer og forskjellen blir her statistisk signifikant.

Hos pasienter med evaluerbar respons som fikk eribulin var objektiv responsgrad etter RECIST-kriteriene 12,2 % (95 % CI: 9,4 %, 15,5 %) ved uavhengig vurdering og 13,2 % (95 % CI: 10,3 %, 16,7 %) ved utprøvernes vurdering. Uavhengig vurdering viste en median responsvarighet hos denne populasjonen på 128 dager (95 % CI: 116, 152 dager) (4,2 måneder).

Livskvalitet ble ikke målt i EMBRACE, men i to enkelt-arms fase II studier med eribulin.

Bivirkninger

Den mest vanlige bivirkningen i begge behandlingsarmene var asteni eller utmattelse (270 [54 %] av 503 pasienter på eribulin og 98 [40 %] av 247 pasienter i TPC blant alle grader) og nøyropeni (260 [52 %] av pasienter på eribulin og 73 [30 %] av pasienter i TPC i alle grader). Perifer nevropati var den mest vanlige bivirkningen som førte til behandlingsavslutning av eribulin. De vanligste alvorlige bivirkningene av grad ≥ 3 i eribulin-gruppen var nøyropeni (21 %) og leukopeni (12 %).

2.1.1 Relevans for norske forhold (PICO)¹

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis

Pasientpopulasjon i EMBRACE samsvarer med godkjent indikasjon for eribulin.

Det er også utført kliniske studier i tidlige behandlingslinjer (1. og 2. linje). Foreløpig foreligger ikke godkjent markedsføringstillatelse eller «positiv opinion» hos europeiske legemiddelmyndigheter for denne bruken. Det er 3. linje behandling som dekkes av den helseøkonomiske analysen, og det er dette bruksområdet som foreløpig er vurdert av Legemiddelverket.

Studiepopulasjonen i EMBRACE gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon som er aktuell for behandling.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Intervensjon i studien var monokjemoterapi med eribulin. Dosering og behandlingsvarighet i EMBRACE samsvarer med preparatomtalen for eribulin.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

EMBRACE bruker "TPC" som komparator for eribulin, det vil si en samlebetegnelse for enhver monokjemoterapi, hormonbehandling eller biologisk behandling godkjent for behandling av kreft og til å administreres i henhold til lokal praksis; strålebehandling; eller symptomatisk behandling alene (4). Av pasienter som ble randomisert til TPC fikk 29 % vinorelbin, 22 % gemcitabin, 21 % kapecitabin, 5 % docetaxel, 12 % paclitaxel, 2 % nab-paclitaxel, og 9 % fikk doxorubicin. Totalt mottok 97 % kjemoterapi i TCP armen, som oftest vinorelbin, gemcitabin eller kapecitabin, hvilket samsvarer med gjeldene nasjonale retningslinjer for 3. linje behandling (1a).

Utfallsmål (O)

Følgende utfallsmål har betydning for beslutning om valg av aktuell behandling for pasienter med LABK/MBK: dokumentert total overlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), tumorrespons rate, tid til tumor progresjon, og bivirkninger/ sikkerhetsprofil. EMBRACE studien rapporterte resultater for alle disse utfallsmål.

2.1.2 Kvalitet av dokumentasjonen

EMBRACE studien var en randomisert, global, multisenterstudie med åpent design. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien. God randomiseringsprosedyre har sikret at prognostiske faktorer bl.a. ECOG PS og HER2 status, var lik fordelt mellom eribulin og TPC-gruppen. Inkluderte pasienter (hele studiepopulasjon) gjenspeiler relevant pasientgruppe. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene. OS er et objektivt utfallsmål som måler tid fra randomisering til dødsfall eller sensurering. Andel pasienter som stoppet behandling med studiemedisin (i hovedsak pga. av progresjon) og postprogresjonsbehandling var likt fordelt i de to gruppene.

For sekundærmålet PFS ble det benyttet standardiserte kriterier (RECIST) for radiologisk vurdering av størrelse på og endring i svulster hver 8 uke. Progresjonsfri overlevelse var i EMBRACE definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. EMBRACE var en åpen studie, det vil si at både deltagere og behandlere leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i utfallsvurderingen, blant annet for PFS.

Behandlingsarmen med TPC inneholder flere ulike kjemoterapier med varierende toksisitet, noe som vanskeliggjør sammenligningen av bivirkningsprofil vs. eribulin.

2.1.3 Oppsummering

Resultater fra EMBRACE utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruksområde ved lokalavansert eller metastaserende brystkreft for eribulin. EMBRACE studien vurderes generelt som en godt gjennomført studie med god metodologi og med effektresultater av god kvalitet.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV ERIBULIN (HALAVEN)

Produsenten har utført en kostnad-nytte analyse for eribulin sammenlignet med TPC, hvor utfallsmålene er kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og kostnader per vunnet leveår.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den presenterte modellen brukt i analysen er en Q-TWiST (The Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease and Toxicity) modell som estimerer kliniske og økonomiske livstidsutfall for en hypotetisk kohort av pasienter med LABK/MBK. Modellen innebærer oppdeling av overlevelsesvarigheten i klinisk relevante helsetilstander (f.eks. progresjonsfri tilstand med og uten bivirkninger og tid i sykdomsprogresjon). Det tildeles nyttevekter til helsetilstandene, og så beregnes livskvalitetsjustert vektete summe av den gjennomsnittlige varigheten av hver helsetilstand for å lage den samlede 'Q-TWiST score'.

Modellen inneholder fire helsetilstander:

- Tid med behandling og bivirkninger
- Tid med behandling og ingen bivirkninger
- Tid med behandling og respons (objektiv respons) men ingen bivirkninger

- Tid mellom progresjon og død.

Gjennomsnittlig tid i hver tilstand i hver av gruppene samt gjennomsnittlig tid med bivirkninger er beregnet.

Det antas at de mest sensitive variablene i modellen er totaloverlevelse, legemiddeldose og progresjonsfri overlevelse for henholdsvis eribulin og TPC (Kap 3.3)

3.1.1 *Analyseperspektiv*

Perspektivet for analysen er begrenset samfunnsperspektiv for å representere et offentlig finansiert helsesystem i Norge. Det er lagt til grunn et livstidsperspektiv i modellen (antas å være ca 5 år). Kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 %.

3.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Pasientpopulasjonen i modellen samsvarer med EMBRACE studien og godkjent bruksområde for eribulin.

3.1.3 *Intervensjon og sammenligningsalternativ*

Modellen sammenligner eribulin som monokjemoterapi med alternative monoterapier (TPC) inkludert de tre vanligste monokjemoterapiene, kapecitabin, vinorelbin og gemcitabin, som brukes for behandling av pasienter med LABK/MBK i Norge.

Ved beregning av legemiddelforbruk antas en gjennomsnittlig kroppsoverflate per pasient på 1,74 m² basert på data fra brystkreftpasienter i UK (12). Kliniske eksperter bekrefter at estimatet for kroppsoverflate er i samsvar med aktuell norsk pasientpopulasjon.

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i EMBRACE studien var 137 dager for eribulin og 99 dager for TPC. Behandlingsvarighet med eribulin og TPC i modellen er i samsvar med data fra EMBRACE.

3.1.4 *Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)*

Effektdataene gir et anslag for median forlenget overlevelse på 82 dager/2,7 måneder for eribulin vs. TPC og anslag for median forlenget PFS på 45 dager/ 1,5 måneder (Kap 2.1).

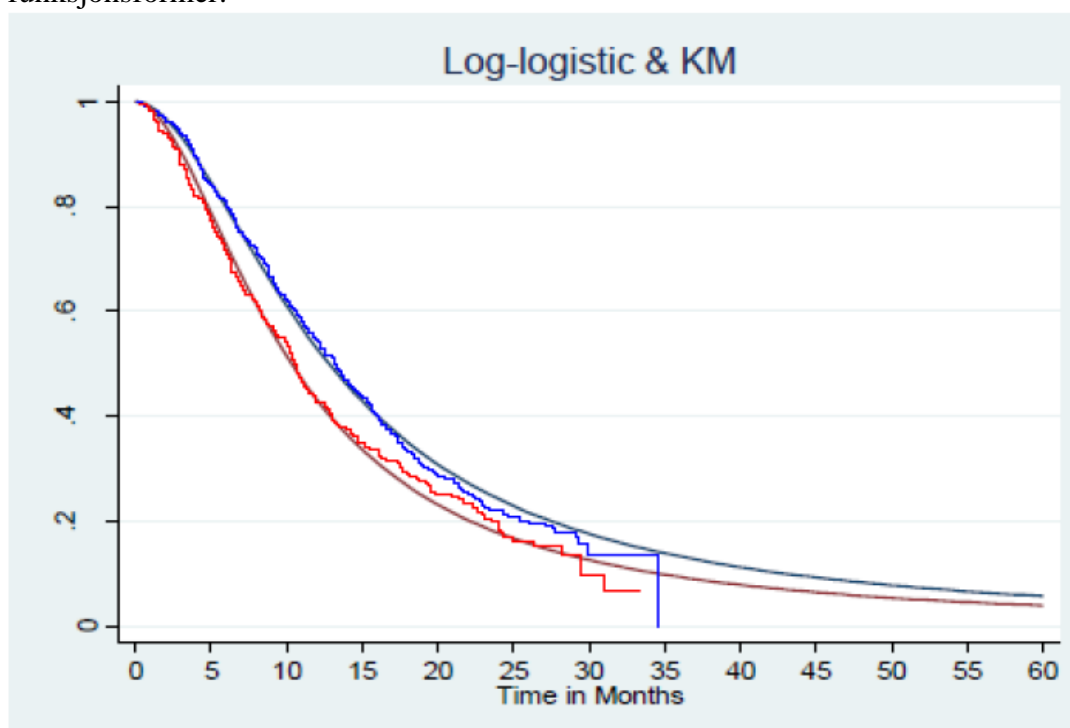
Estimering av effekt

Overlevedesdata i modellen er basert på parametriske funksjoner tilpasset de to behandlingsarmene i studien. For hver av armene i modellen er det testet overensstemmelse mellom studiedata (de faktiske Kaplan-Meier kurvene) og ulike funksjonsformer (hhv. log logistisk, weibull, log normal, gompertz, gamma og eksponentiell). Valg av funksjonsform er basert på statistiske tester, hhv. Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesiansk informasjonskriterium (BIC). Maksimal levetid for pasienter i modellen antas å være ca. 5 år.

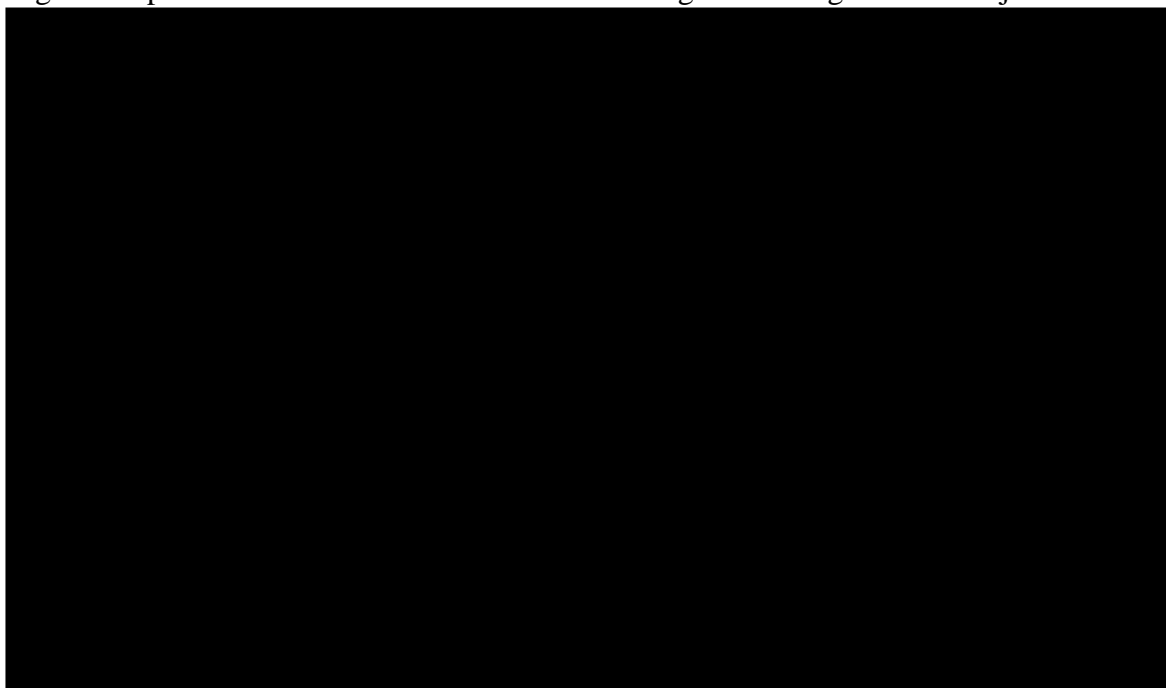
Total overlevelse (OS)

Valg av funksjonsform for overlevelseskurven er basert på Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesiansk informasjonskriterium (BIC), hvilket innebærer at kurven med de laveste AIC- og BIC- resultatene har den mest passende modellen (4). Basert på disse kriteriene er en log logistisk kurve anvendt. For denne funksjonen er BIC kriteriet oppfylt, men AIC er imidlertid lavest for gamma. Legemiddelverket har på forespørsel fått tilsendt resultater ved bruk av gamma. Resultatene fra de to funksjonsformene er oppgitt i figur 1 og 2, og oppsummert i tabell 2.

Figur 1 Kaplan-Meier kurver over totaloverlevelse og estimerte log-logistiske funksjonsformer.



Figur 2 Kaplan- Meier kurve over totaloverlevelse og estimerte gamma funksjonsformer



Tabell 5

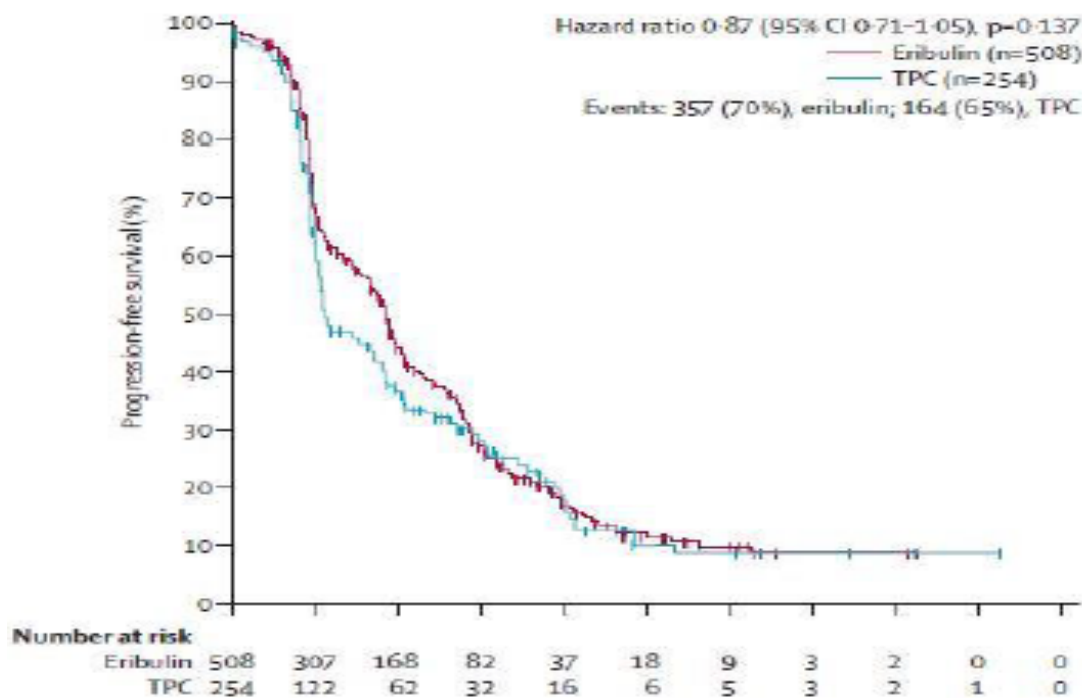
Funksjonsform	Eribulin (dager)	TPC (dager)	Differanse
Log-logistisk	686,12	549,91	136,21
Gamma			

Det fremkommer av tabell 5 at inkrementell totaloverlevelse av eribulin sammenlignet med TPC er 136,21 dager ved bruk av log-logistisk funksjonsform, [REDACTED]. Resultatene viser at valg av matematisk funksjon har stor betydning for estimering av totaloverlevelse.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

En log-logistisk overlevelsesfunksjon ble estimert direkte fra PFS data (figur 3) fra EMBRACE-studien (for PFS vurdert av uavhengige klinikere). En gjennomsnittlig forlenget PFS på 54,3 dager ble beregnet.

Figur 3 Progresjonsfri overlevelse.

*Tid med bivirkninger*

Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i EMBRACE ble kategorisert til en representativ undergruppe av bivirkninger i henhold til klinisk erfaring. Dette ble gjort for å forenkle, og for å redusere antall bivirkninger og kostnader nødvendig som input i modellen.

Helsenytt

Modellen rapporterer kostnadseffektivitet i form av merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Til hver av helsetilstandene i modellen er det vekt for helserelatert livskvalitet, også kalt nyttevekt. Helselatert livskvalitet for pasienter med MBK er basert på en studie (6) som har målt helserelatert livskvalitet hos pasienter behandlet med eribulin. Nyttene av hver helsetilstand er presentert i tabell 6.

Tabell 6 – Helselatert livskvalitet av MBK

Helsetilstand	Nytte
Respons uten bivirkning	0,85
Stabil uten bivirkning og uten respons	0,79
Forverret sykdom	0,54

Bivirkninger

For å justere livskvalitet for belastningen av bivirkninger har modellen benyttet nytte-reduksjons vektorer fra samme studie. Modellen har estimert et vektet gjennomsnitt for nytte-reduksjons vektorer til 0,09 for både grad 3 og 4 bivirkninger. Modellen estimerer et vektet snitt på 0,08 for alle bivirkninger.

3.1.5 *Kostnader (input data)*

Modellen inkluderer følgende kostnader:

- Kostnader ved behandling/oppfølging av kliniske hendelser
- Kostnader ved bivirkninger
- Legemiddelkostnader:
 - Kostnad per pakning
 - Kostnad per administrasjon
 - Kostnad per 21 dager
 - Kostnad per dag
 - Kostnad ved pre-medisinerings med deksametason

Kostnad av eribulin (Halaven)

Legemiddelforbruket er beregnet ut i fra fordeling i kroppsoverflate hos en gruppe brystkreftpasienter i UK (12). Den gjennomsnittlige kroppsoverflaten hos disse pasientene var 1,74 m². Modellen beregner et vektet snitt på 2,35 pakninger med eribulin per administrasjon. Verdien for vektet snitt er beregnet ut i fra et forbruk på 2, 3 eller 4 hele pakninger med eribulin basert på dosering etter fordeling av kroppsoverflate iht. data fra UK. I tillegg justerer beregningene for “dose intensitet” (en faktor på 0,84) for å ta hensyn til dosereduksjon i samsvar med observert dosering i EMBRACE studien.

Kostnad av legemidler i TPC armen

Forbruk/kostnader for hvert enkelt legemiddel i TPC armen er basert på samme beregningsmodell som for eribulin (12) dvs. et vektet snitt av pakninger basert på dosering etter fordeling av kroppsoverflate hos brystkreftpasienter i UK (Kap 3.2.2, tabell 9).

Pasienter i TPC armen ble videre allokert til en *fordeling av de ulike behandlingene* basert på lokale protokoller, og det ble estimert en TPC arm for Norge som antas å reflektere norske kostnader (Kap 3.2.2, tabell 10).

3.2 Resultater

3.2.1 *Effekt/helsenytte/QALYs*

Resultatene fra hovedanalysen er oppført i tabellene nedenfor.

Tabell 7 Modellert effekt målt i QALYs. Per pasient

Kategori	Eribulin	TPC	Differanse
QALD ² s med bivirkninger med/uten respons	12,70	11,94	0,76
QALDs med respons uten bivirkninger	14,25	6,99	7,26
QALDs stabil uten bivirkninger/respons	141,2	114,39	27,04
QALDs etter forverring	254,47	206,24	48,23
Total QALDs	422,85	339,57	83,28
Total QALY	1,158	0,93	0,23

Tabell 8 Modellert effekt målt i levedager. Per pasient

Kategori	Eribulin	TPC	Differanse
LD ³ s med bivirkninger med/uten respons	17,86	16,84	1,01
LDs med respons uten bivirkninger	18,31	9,14	9,17
LDs stabil uten bivirkninger/respons	16,78	8,24	8,55
LDs med respons	18,31	9,14	9,17
LDs etter forverring	467,95	379,26	88,69
Total LDs	681,83	549,31	132,51
Totalt antall leveår	1,87	1,50	0,36

Som en ser av resultatene i tabell 7 og 8 og med alle forutsetninger og kalkuleringer til grunn, oppnår behandling med eribulin sammenlignet med TPC flere levedager, både kvalitetsjustert og ikke-kvalitetsjustert. Totalt økte kvalitetsjusterte levedager med eribulin 83,28 dager som tilsvarer en 0,23 kvalitetsjusterte leveår. Modellen predikerer 0,36 vunnet leveår.

3.2.2 Kostnader

Legemiddelkostnader er basert på en beregningsmodell som tar hensyn til fordeling i kroppsoverflate (12) og den laveste kostnadskombinasjon av pakningsstørrelser (tabell 9). Antatt fordelingen av de ulike legemidlene i TPC armen er basert på data fra EMBRACE studien og justert til antatt fordeling i norsk praksis (tabell 10).

² QALD: Kvalitetsjusterte levedager

³ LD: Levedager

Tabell 9 – Legemiddelkostnader

Legemiddel	Vektet gj.snitt av antall pakninger	Kostnad per administrasjon	Kostnad per 21 dager	Kostnad per dag
Eribulin	2,345 x 1mg	Kr 9 552,46	Kr 19 104,93	Kr 909,76
Vinorelbine IV	4,95 x 10mg	Kr 1 048,82	Kr 3 146,45	Kr 149,83
Vinorelbine Oral	4,34 x 30mg	Kr 3 503,62	Kr 10 510,87	Kr 500,52
Gemcitabin		Kr 3 512,40	Kr 7 024,81	Kr 334,51
Kapecitabin			Kr 3 709,58	Kr 176,65
Docetaxel		Kr 9 718,00	Kr 9 718,00	Kr 462,76
Nab-paclitaxel	4,18 x 100mg	Kr 12 792,92	Kr 12 792,92	Kr 609,19
Doxorubicin		Kr 1 693,83	Kr 1 693,83	Kr 80,66

Tabell 10 – Fordeling av legemidler i TPC armen basert på EMBRACE studien og antatt fordeling i norsk praksis.

Legemiddel	TPC Andel (%)	Kostnad per dag med Vinorelbine IV	Kostnad per dag med Vinorelbine Oral
Vinorelbine	28,91	Kr 170,99	Kr 500,52
Gemcitabin	21,8	Kr 348,61	Kr 348,61
Kapecitabin	20,85	Kr 176,65	Kr 176,65
Docetaxel	4,74	Kr 480,00	Kr 480,00
Paclitaxel	12,32	Kr 561,91	Kr 561,91
Nab-paclitaxel	2,37	Kr 616,24	Kr 616,24
Doxorubicin	9	Kr 87,71	Kr 87,71
Vektet kostnad TPC	100,0	Kr 276,76	Kr 372,03

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Med overnevnte helsegevinster og kostnader for begge behandlingsarmene blir kostnadseffektiviteten som følger i tabell 11.

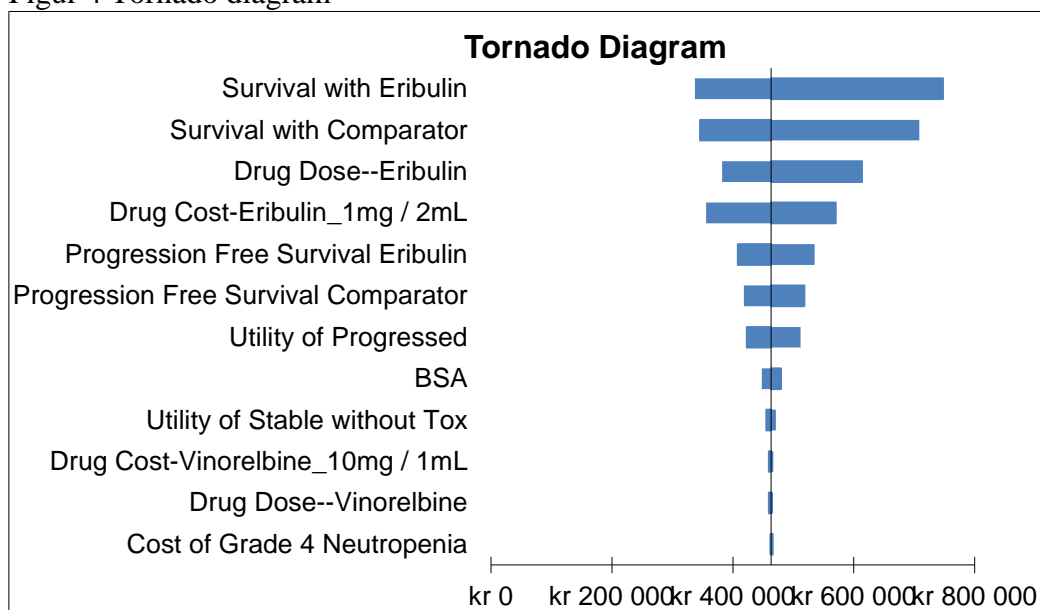
Tabell 11 - Eribulin vs. TPC

	Eribulin	TPC	Differanse
Totale kostnader	Kr 148 874,83	Kr 52 628	Kr 96 247
Totale QALYs	1,158	0,930	0,23
Totale LYG	1,87	1,50	0,36
Kostnad per QALY			Kr 463 040
Kostnad per LYG			Kr 283 107

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

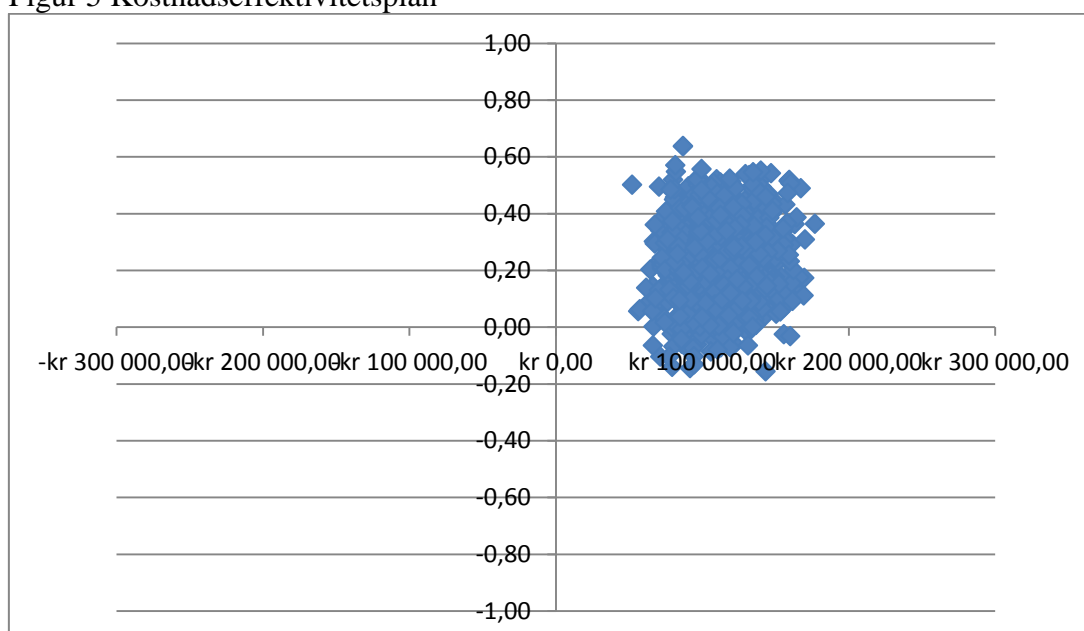
Søker har foretatt både enveis og probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA) presentert ved tornado diagram, kostnadseffektivitetsplan og kostnadseffektivitets-sannsynlighetskurve.

Figur 4 Tornado diagram

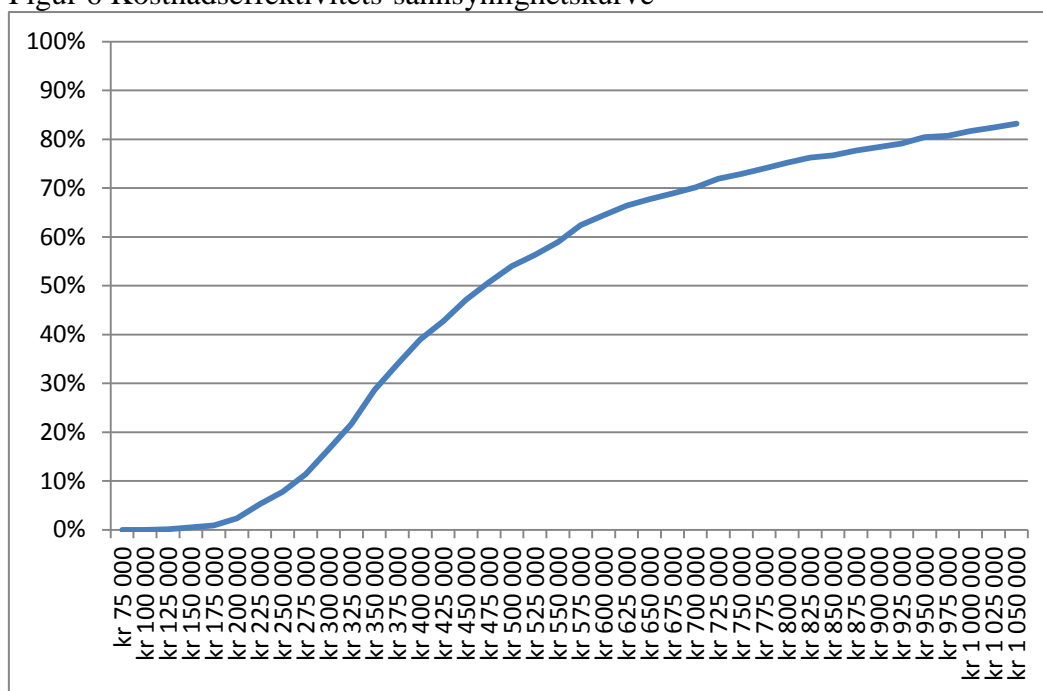


Det fremkommer av tornado diagrammet (figur 4) at de mest sensitive variablene er totaloverlevelse, legemiddeldose og progresjonsfri overlevelse for henholdsvis eribulin og TPC.

Figur 5 Kostnadseffektivitetsplan



Figur 6 Kostnadseffektivitets-sannsynlighetskurve



I figur 5 ser vi at PSA genererer resultater av ICER som klynger seg i det nord-østlige kostnadseffektivitetsplanet, det vil si at vi forventer både økt nytte og økte kostnader av eribulin sammenlignet med TPC. I figur 6 presenteres sannsynligheten for at eribulin er kostnadseffektiv ved ulike verdier for betalingsvillighet. Det er 54 % sannsynlig at eribulin er kostnadseffektiv ved en betalingsvillighet på kr 500 000 per QALY.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Pasientpopulasjon i analysen

Søker har sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse basert på studiepopulasjonen i EMBRACE studien, som etter Legemiddelverkets syn egner seg godt som grunnlag for analysen (Kap 2).

3.4.2 Intervensjon

Intervensjonen består av eribulin 1,23 mg/m², som skal gis intravenøst over 2 til 5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus. Denne dosen er godkjent av europeiske legemiddelmyndigheter. Modellen er designet for å vurdere kostnadseffektiviteten av eribulin for pasienter med LABK/MBK som har hatt minst to tidligere kjemoterapier, og er dermed i samsvar med indikasjon og legemidlets plass i behandlingsforløpet for pasienter i Norge.

3.4.3 Komparator

Eribulin ble sammenlignet med ulike monoterapier (TPC), der de tre mest benyttede behandlingene var vinorelbin, kapecitabin og gemcitabine. Vinorelbin og kapecitabin er i henhold til kliniske eksperter og retningslinjer fra NCBG de mest brukte alternativene ved 3. linje behandling for disse pasientene i Norge i dag.

3.4.4 Modellstruktur

Legemiddelverket anser strukturen i den helseøkonomiske modellen som relevant men modellen kunne vært mer transparent når det gjelder muligheten til å kunne justere forutsetningene og gjøre egne sensitivitetsanalyser der det har vært relevant. Resultatene er presentert både med og uten hensyntatt livskvalitet (hhv leveår og QALYs) og diskontering.

3.4.5 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata

Som effektmål brukes både total overlevelse og progresjonsfri overlevelse. Total overlevelse er estimert ved hjelp av log-logistisk funksjonsform basert på laveste AIC og BIC kriterier (5). Gjennomsnittlig vunne levedager ved bruk av eribulin er 136 dager i følge modellresultatene.

Estimerte totaloverlevelse er sensitiv for type matematisk funksjon, og ved bruk av alternativ funksjonsform (gamma i stedet for log-logistisk) med tilnærmet like god statistiske tilpasning reduseres differansen i OS [redacted]. Ved valg av kurvetilpasning vurderes gamma funksjonsform som mest relevant. Denne funksjonen viser god statistisk tilpasning samtidig som den gir et estimat for gjennomsnittlig forlenget OS som er i samsvar med overlevelsesdata fra studien [redacted]

PFS ble estimert med en log- logistisk funksjonsform direkte fra overlevelsesdata fra EMBRACE. Modellresultatene angir vunnet progresjonsfrie levedager ved bruk av eribulin på 54 dager (gjennomsnitt)/44 dager (median). Forskjellen i PFS mellom behandlingsarmene var ikke signifikante, og målepunktet median PFS ser ut til å gi et maksimum anslag for gjennomsnittlig forlenget PFS sammenliknet med øvrige punkter i PFS kurvene. Anslagene for PFS vurderes derfor som svært usikre.

Sensitivitetsanalyser (Kap 3.3) tyder på at OS er mest avgjørende for utfallet av analysen mens PFS ser ut til å være av mindre betydning. Redusert OS vil bidra til dårligere kostnadseffektivitet av eribulin.

Livskvalitetsdata

EMBRACE studien inkluderte ikke en måling av helserelatert livskvalitet. Nytteverdier ble hentet fra en annen studie (6) som målte helserelatert livskvalitet assosiert med tre av de fire helsetilstandene i modellen (ikke helsetilstand med bivirkninger). Studien opplyser om at effekten av bivirkninger på livskvalitet er basert på data hentet fra en offentlig kilde i

Storbritannia. En gjennomsnittlig nyttereduksjon ble estimert for de data som manglet i studien. Dette resulterte i en gjennomsnittlig vektet reduksjon på 0,09 for bivirkninger i grad 3 og 4 og 0,08 for alle bivirkninger.

Søknaden inkluderte livskvalitetsmåling fra tre fase II studier. Disse målingene bekreftet at tilstanden ikke forverres og noen opplevde økt livskvalitet ved behandling med eribulin (8-10). Det ble videre rapportert om en forverrelse i helserelatert livskvalitet for pasienter som opplevde progresjon. Disse målingene er basert på et lite utvalg og ble anvendt for å støtte opp under effekt- og sikkerhetsdata.

Det foreligger ikke data for livskvalitet fra EMBRACE studien. Livskvalitetsdata for eribulin er hentet fra mindre enkeltarmsstudier mens data for kontrollarmen med TPC hentes fra andre kilder. Legemiddelverket mener at det foreligger usikkerhet omkring de modellerte QALY- gevinstene.

Diskontering

Kostnader og helseeffekter er diskontert etter Legemiddelverkets retningslinjer med 4 %.

Tidsperspektiv

Det er benyttet en tidshorisont i modellen som tilsvarer en gjennomsnittlig overlevelse på 1,8 år i eribulin gruppen og 1,5 år for TPC gruppen. Anslaget for gjennomsnittlig overlevelse er beregnet ut i fra estimerte overlevelsesfunksjoner basert på kliniske data fra EMBRACE studien. Maksimal levetid for pasienter i modellen antas å være ca. 5 år.

3.4.6 *Kostnadsdata*

Kostnad av eribulin og komparator

Søker har estimert at kostnaden av eribulin er kr 19 105 per 21 dagers behandlingssyklus. Dette er basert på en dosering på 1,4 mg/m², (1,32 mg/m² iht. virkestoffets base), en «dosereduksjonsfaktor» på 0,84 og et beregnet vektet snitt på 2,35 pakninger per administrasjon.

Kostnader for hvert enkelt legemiddel i TPC armen er basert på samme beregningsmodell som for eribulin (12). Videre er det beregnet en kostnad for «total TPC» basert på et vektet snitt fra fordelingen av de ulike behandlingsalternativer i TPC armen i EMBRACE studien.

Beregningsmodellen er basert på legemiddelforbruk etter fordeling i kroppsoverflate. Denne tilnærmingen gir mindre svinn av legemiddel enn en alternativ beregning basert på et fast gjennomsnittlig forbruk per pasient som rundes opp til nærmeste hele pakning: Hvis man baserer seg på gjennomsnittspasienten med antatt kroppsoverflate 1,74 m² vil disse ha behov for 2,14 mg eribulin per administrasjon ved bruk av anbefalt dose (1,23 mg/m²) for eribulin basen. Hver pakning inneholder et hetteglass á 2 ml eribulin-mesilat, tilsvarende 0,88 mg eribulin. Dette medfører at hver pasient i gjennomsnitt vil ha behov for

2,43 pakninger per administrasjon dvs. 3 hele pakninger, noe som medfører en kostnad per syklus for eribulin på kr 24 431 det vil si 28 % høyere enn produsentens estimat.

Hvis bruken av eribulin i klinisk praksis er nærmere 3 hele hetteglass per administrasjon sammenlignet med produsentens beregningsmodell som anslår 2,34 hetteglass, vil dette bidra til å øke kostnaden pr QALY og LYG vesentlig.

Det faktiske forbruket av eribulin i norsk klinisk praksis er ikke kartlagt. Hvis norske brystkreftpasienter i gjennomsnitt er noe høyere og tynge enn utvalget av pasienter fra UK, eller dosereduksjonen under behandling med eribulin ikke er like stor som antatt i analysen, vil kostnadene pr QALY og LYG være vesentlig høyere.

3.4.7 Oppdatert analyse

Basert på Eisai sin modell men med alternativt valg av overlevelsesfunksjon dvs. gamma i stedet for log-logistisk, øker både kostnad per vunnet QALY og per vunnet leveår vesentlig (tabell 12).

Tabell 12 – Oppdatert analyse. Per pasient (diskontert)

	Eribulin	TPC	Differanse:
Totale kostnader	146 595	41 673	104 924
Totale QALY	0,93	0,77	0,16
Totale leveår	■	■	■
Merkostnad pr vunnet QALY			655 772
Merkostnad pr vunnet leveår			456 191

3.4.8 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker i hovedsak gjort relevante sensitivitets- og scenarioanalyser. Utover de forutsetninger som er vurdert av Legemiddelverket med hensyn til legemiddelforbruk og valg av funksjonsform, er det ikke gjennomført øvrige særskilte sensitivitetsanalyser.

3.5 Oppsummering

Eribulin har vist klinisk dokumentert effekt sammenlignet med TPC. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at kostnad per leveår vil være om lag 450 000 kr og at kostnad per kvalitetsjusterte leveår ved behandling med eribulin sammenlignet med TPC vil være om lag 650 000 kr. Dette er innenfor det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling. I den helseøkonomiske analysen foreligger det usikkerhet bl.a. i forbindelse med ekstrapolering av overlevelsesdata, antatt forbruk av eribulin og beregning av nyttevekter.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Produsenten har gjennomført en forenklet beregning av de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter av å ta i bruk eribulin som tredjelinjebehandling ved lokal eller metastatisk spredning av brystkreft.

Pasientgrunnet i Norge er usikkert men klinikere har gitt et grovt anslag på at ca. 200 pasienter kan være aktuelle for ikke-endokrin 3. linjebehandling av MBK per år. Produsenten har estimert med et høyere pasientantall, dvs. i overkant av 600 pasienter per år.

Behandling med eribulin koster ca. 24.000 kr per 21 dagers syklus. Med 4-5 måneders behandling per pasient tilsvarer dette ca. 170.000 kr per pasient. Til sammenligning koster vinorelbin IV ca. 22.000 kr, gemcitabin ca. 50.000 kr, og kapecitabin ca 26.000 per pasient.

Tabell 13 viser forventet antall HER2-negative LABK/MBK pasienter i 3. linje når eribulin tas i bruk/ ikke tas i bruk.

Behandling	2014		2015		2016		2017		2018	
	Tas i bruk	Tas Ikke	Tas i bruk	Tas Ikke	Tas i bruk	Tas Ikke	Tas i bruk	Tas Ikke	Tas i bruk	Tas Ikke
Eribulin	105	0	115	0	127	0	140	0	154	0
Vinorelbin	162	193	160	193	156	193	152	193	148	193
Kapecitabin	117	139	115	139	113	139	110	139	107	139
Gemcitabin	123	145	120	145	118	145	115	145	112	145
Docetaxel	27	32	26	32	26	32	25	32	24	32
Paclitaxel	69	82	68	82	67	82	65	82	63	82
Nab - Paclitaxel	17	20	17	20	16	20	16	20	15	20
Doxorubicin	51	60	50	60	49	60	47	60	46	60
Total	667	667	667	667	667	667	667	667	667	667

Tabell 14 nedenfor viser budsjettkonsekvenser av å ta i bruk eribulin. For vinorelbin viser tabellen kostnadene ved bruk av enten iv eller oral.

Behandling	2014	2015	2016	2017	2018
Eribulin	13 086 898	14 333 269	15 828 914	17 449 197	19 194 116
Vinorelbin iv	2 410 007	2 367 125	2 315 666	2 259 918	2 199 882
Vinorelbin oral	8 050 837	7 907 584	7 735 680	7 549 450	7 348 896
Kapecitabin	2 049 232	2 012 769	1 969 013	1 921 611	1 870 563
Gemcitabin	4 057 300	3 985 106	3 898 473	3 804 621	3 703 550

Docetaxel	1 220 410	1 198 694	1 172 636	1 144 406	1 114 004
Paclitaxel	3 733 496	3 667 064	3 587 345	3 500 983	3 407 978
Nab Paclitaxel	1 016 823	998 730	977 019	953 498	928 168
Doxorubicin	403 898	396 712	388 088	378 745	368 683
Total med Vinorelbine iv	27 978 064	28 959 469	30 137 154	31 412 979	32 786 944
Total med Vinorelbine oral	33 618 894	34 499 928	35 557 168	36 702 511	37 935 958

Tabell 15 nedenfor viser budsjettkonsekvenser når eribulin ikke tas i bruk.

Behandling	2014	2015	2016	2017	2018
Eribulin	0	0	0	0	0
Vinorelbine iv	2 860 276	2 860 276	2 860 276	2 860 276	2 860 276
Vinorelbine oral	9 554 997	9 554 997	9 554 997	9 554 997	9 554 997
Kapicitabin	2 432 096	2 432 096	2 432 096	2 432 096	2 432 096
Gemcitabin	4 815 336	4 815 336	4 815 336	4 815 336	4 815 336
Docetaxel	1 448 422	1 448 422	1 448 422	1 448 422	1 448 422
Paclitaxel	4 431 035	4 431 035	4 431 035	4 431 035	4 431 035
Nab Paclitaxel	1 206 799	1 206 799	1 206 799	1 206 799	1 206 799
Doxorubicin	479 360	479 360	479 360	479 360	479 360
Total med Vinorelbine iv	17 673 324	17 673 324	17 673 324	17 673 324	17 673 324
Total med Vinorelbine oral	24 368 045	24 368 045	24 368 045	24 368 045	24 368 045

Budsjettberegningene viser at opptaket av eribulin vil medføre merkostnader i legemiddelbudsjettet på ca. 10 millioner i 2014 og mellom 13 og 15 millioner i 2018.

Ut i fra innspill Legemiddelverket har mottatt fra fagmiljøet er det vanskelig å si noe konkret om hvilke alternativer som blir foretrukket i tredje linje behandling. Aktuelle alternativer er basert på behandlingsvalg i tidligere linjer, og alternativene som ikke blir gitt i 3. linje vil kunne benyttes i senere behandlingssekvenser.

Eribulin ble markedsført i 2011 og omsetningstall for 2013 viser at det er distribuert ca. 2450 pakninger med eribulin (1x 2 ml 0.44 mg/ml) til sykehusene. Dette tilsvarer behandling av 60-80 pasienter med gjennomsnittlig behandlingstid på 4-5 måneder. Etablert omsetning av eribulin er ikke tatt med i budsjettberegningene siden hovedfokus har vært merkostnader.

5 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert Eisai AB sin innsendte medisinske og helseøkonomiske dokumentasjon for eribulin (Halaven) for lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst to kjemoterapikurer mot avansert sykdom.

Lokalavansert eller metastaserende brystkreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy mortalitet. Vi har anslått at pasientene i gjennomsnitt taper omkring 20 kvalitetsjusterte leveår på grunn av sykdommen. Tapet tilsvarer 95 % av de kvalitetsjusterte leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Ved 3. linjes cytostatisk behandling av LABK /MBK er de mest aktuelle behandlingsalternativene til eribulin monokjemoterapi med vinorelbin eller kapecitabin.

Effektdokumentasjonen i metodevurderingen er i hovedsak hentet fra fase 3-studien EMBRACE. Pasientene (N=762) hadde lokalt residiv eller metastaserende brystkreft og hadde tidligere fått minst to og maksimalt fem kjemoterapikurer, inkludert et antracyklin og et taxan. De ble randomisert 2:1 enten til eribulin eller behandling etter legens valg (TPC). TPC-armen besto av 97 % kjemoterapi og 3 % hormonbehandling.

Median totaloverlevelse (OS) i eribulin-armen var 13,1 måneder sammenlignet med 10,6 måneder i TPC-gruppen dvs. en forbedring på 75 dager /2,5 måneder (HR=0,809, 95 % CI: 0,660, 0,991, p=0,041).

Sikkerheten til eribulin ble evaluert hos 762 pasienter som deltok i fase III-studien EMBRACE, og to fase II-studier. De vanligste bivirkningene av alle grader var nøytropeni (55 %), tretthet/asteni (53 %), alopeci (45 %), perifer nevropati (32 %) og kvalme (35 %). (3) (4).

Søker har sendt inn en legemiddeløkonomisk kost-nytte analyse som sammenligner eribulin med annen behandling etter legens valg (TPC). Resultatene viser en kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) på 460 000 kr og per vunnet leveår på 283 000 kr.

I analysen er det beregnet et vektet snitt i forbruk av pakninger med eribulin på 2,35 per administrasjon. Produsentens beregningsmodell er basert på fordeling i kroppsoverflate hos en gruppe brystkreftpasienter i UK og antagelse om dosereduksjon under behandlingen.

Estimert totaloverlevelse er sensitiv for valg av matematisk funksjon, og ved bruk av alternativ funksjonsform (gamma i stedet for log-logistisk som er benyttet i analysen) reduseres differansen i totaloverlevelse (OS) for eribulin vs. TCP [REDACTED]. Alternativ funksjonsform viser god statistisk tilpasning samtidig som den gir et estimat for gjennomsnittlig forlenget totaloverlevelse som er i samsvar med data fra studien [REDACTED].

Legemiddelverket har bedt om oppdaterte analyser basert på alternativ overlevelsesfunksjon. I justert analyse blir kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) om lag 656 000 kr og kostnad per vunnet leveår om lag 456 000 kr.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene av å ta i bruk eribulin i 3.linje behandling og å gå fra dagens standardbehandling (som i hovedsak er kapecitabin og vinorelbin i Norge) vil være om lag 13 til 15 millioner kroner per år om fem år.

Statens legemiddelverk, 07-04-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Saksbehandlere

David Maura

Hilde Røshol

KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir

presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver

simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

REFERANSER

- 1a. Wist E., Naume B., Lønning PE, Schlichting E, Aas T. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet; 2013, 2. utgave.
- 1b. NBCGs retningslinjer for Cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft,01.07.2013 (http://www.nbcg.no/nbcg.meta_endokrin.html)
2. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer - epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*.2000 Sep 9; 321(7261):624-8.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale (SPC). 2012.
4. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12; 377(9769):914-23.
5. Decision Support Unit, NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data, 2011
6. Lloyd, A. Nafees B, Narwska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, 95: 683-690, 2006.
7. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analyses. An empirical approach.: University of Oslo; 2012
8. Eisai Ltd data on file. Study 201: A Phase II Open Label Study of E7389 (Halichondrin B Analog) in Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Chemotherapy Including an Anthracycline and a Taxane (E7389-A001-201). Clinical stud.
9. Eisai Ltd data on file. Study 211: A Phase II Open Label Single-Arm Study of E7389 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated With Anthracycline, Taxane, and Capecitabine Therapy, Refractory to the Last Prior Therapy.
10. Eisai Ltd data on file. Study 221: Phase II Clinical Study of E7389 for Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (E7389-J081-221). Clinical study report.
11. Krefregisteret, 2013. URL: <http://www.krefregisteret.no/no/Generelt/Fakta-om-kreft-test/Brystkreft-Alt2/>. [Lesedato: 22.10.13].
12. Joseph J. Sacco, Joanne Botten, Fergus Macbeth, Adrian Bagust, Peter Clark: The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study *PLoS ONE* 5(1): e8933. doi:10.1371/journal.pone.0008933