

Oppdatert kostnadseffektivitetsanalyse – metodevurdering ofatumumab (Arzerra)

GlaxoSmithKline AS (GSK) setter pris på å få tilsendt metodevurderingsrapporten for ofatumumab (Arzerra) og ønsker med dette å bidra med en oppdatert analyse som både inkluderer en rabatt på Arzerra og legemiddelkostnader for komparatorarmen, samt noen kommentarer om implikasjoner av alvorlighetsberegninger og forholdet til finansieringssystemet forøvrig. Appendixet gir mer informasjon om bakgrunnen for den medisinske godkjenningen i EMA.

Oppsummering

GSK har foretatt en oppdatert analyse som inkluderer en rabatt på ofatumumab og legemiddelkostnader for sammenligningsalternativet. Analysen viser at ofatumumab med den tilbudte rabatten er kostnadseffektivt og gir en kostnad per QALY på NOK 540 000.

Legemiddelverket har hentet effektdataene for komparatorarmen i analysen sin fra Tam et al. Denne oppdaterte analysen inkluderer derfor også behandlingstkostnaden for disse pasientene.

Ofatumumab er et legemiddel til behandling av en meget liten pasientgruppe med særs alvorlig sykdom og ingen behandlingsoalternativer. Dette gir noen utfordringer når en metodevurdering skal gjennomføres. I dette dokumentet peker vi på noen av disse utfordringene samt elementer vi mener bør inkluderes i beslutningsgrunnlaget ved prioritering.

Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort en helseøkonomisk analyse der ofatumumab sammenlignes med palliativ behandling. Data på palliativ behandling i Legemiddelverkets analyse er, som Legemiddelverket selv påpeker i sin rapport, imidlertid hentet fra en studie der pasientene har fått aktiv behandling.

I rapporten beskriver Legemiddelverket en meroverlevelse på 5-6 måneder sammenlignet med palliativ behandling og referer til Tam et al. I fravær av data for en ren palliativ behandlingsarm har vi forståelse for at dataene fra denne studien benyttes. I denne retrospektive studien har pasientene fått aktiv behandling med en rekke ulike behandlinger, blant annet rituximab og kjemoterapi (ikke kun palliativ behandling). Dette er legemidler som både gir en effekt (som er inkludert i analysen) og innebærer betydelige kostnader (som *ikke* er inkludert i analysen). Dersom overlevelsesdata skal hentes fra denne analysen, må også kostnader for behandlingen inkluderes - og behandlingen pasientene har fått i studien må benyttes som komparatorer.

Dersom palliativ behandling er ansett som den mest relevante komparator, må analysen inkludere effekten for nettopp palliativ behandling. Det mangler data fra kliniske studier på dette. En ren palliativ behandling (dvs. steroider, symptomlindring etc.) ville rimeligvis innebære en betydelig kortere livslengde enn det refereres til i rapporten. Meroverlevelsen ved ofatumumab sammenlignet med palliativ behandling er derfor sannsynligvis undervurdert i Legemiddelverkets analyse.

Analyse der legemiddelkostnader i komparatorarmen er inkludert

I fravær av effektdata for palliativ behandling, mener vi derfor at den beste tilnærmingen vil være å justere Legemiddelverkets analyse ved å inkludere kostnadene som ligger til grunn for observert effekt i komparatorarmen i Tam-studien. På den måten blir det samsvar mellom observert effekt og

faktisk ressursbruk benyttet i analysen. Data på hvilke behandlinger pasientene har mottatt er hentet fra Tam et al.

I gjennomsnitt har pasientene som er dobbelrefraktære i Tam-studien mottatt behandling til en pris på ca NOK 179 000 (AUP eks. mva). Når legemiddelkostnadene for sammenligningsalternativet inkluderes i analysen får vi en betydelig reduksjon i kostnad per QALY og kostnad per leveår.

Tabellen nedenfor viser hvilke legemiddelbehandlinger pasientene i Tam-studien har fått samt hvilke kostnader disse behandlingene medfører (jf. tabell II i Tam et al.). Se også vedlagte excel-ark for beregning av pris per behandling.

Beregningene kan anses som konservative da vi har beregnet kostnader med utgangspunkt i lave doser og kort behandlingstid der det er usikkerhet knyttet til dosering. Pasienter som har fått behandling som ikke kan prissettes, for eksempel fordi det er legemidler som ikke (enda) har MT og pris i Norge, er ikke inkludert i analysen (markert med * i tabellen).

I hovedanalysen benytter vi doseringen pasientene i gjennomsnitt har mottatt i registreringsstudien (totalt 18,3 g). Dette er i samsvar med kostnadene Legemiddelverket har lagt til grunn i sine beregninger. Vi har også gjort en sensitivitetsanalyse der vi legger til grunn anbefalt maksimaldose (totalt 22,3 g, i følge SmPC) for ofatumumab. I en klinisk hverdag vil dosen sannsynligvis være lavere enn både dosen benyttet i studien og anbefalt maksimaldose.

Tabell 1 Behandlinger i Tam et. al

	Antall pasienter per behandling (double refractory)	Pris (AUP) per behandling	Legemiddelkostnader (double ref)
Monoclonal antibodies	11		
Rituximab +/- GMCSF	4	166 588	666 352
Rituximab + alemtuzumab	2	726 191	1 452 381
Continue alemtuzumab	2	559 602	1 119 205
Rituximab + metylprednisone	1	166 591	166 591
Lumiliximab*	2		
Cytotoxica	4		
Nelarabine	2	130 154	260 309
Clofarabine	1	169 626	169 626
Gemcitabine	1	25 280	25 280
Purine analogue combinations	7		
FC + rituximab	5	213 502	1 067 511
FC +/- GMCSF	1	46 914	46 914
CFAR	1	773 105	773 105
Intensive combinations	25		
Hyper-CVAD +/- rituximab	15	170 437	2 556 561
OFAR	6	266 796	1 600 778
PFA	2	46 038	92 077
FCR + oxaliplatin	1	268 102	268 102
Troxacitabine, adriamycine + cytarabine	1	1 736	1 736
Other	7		

GGX15-070MS*	3		
Donor lymfocyt-infusjon	2	6 812	13 625
denileukin difitox*	1		
Flavopiridol*	1		
Total	46		10 280 151
Gjennomsnittlig kostnad per pasient (AUP)	223 482		
Gjennomsnittlig kostnad per pasient (AUP eks. mva)	178 785		

Når kostnadene til behandling i komparatorarmen også inkluderes i analysen får vi en betydelig reduksjon i kostnad per leveår og kostnad per QALY sammenlignet med Legemiddelverkets resultater.

Median totaloverlevelse for de dobbeltrefraktære pasientene i Tam et al. var 8 måneder (jf. Figur 1 i Tam et al.), mens median totaloverlevelse for dobbeltrefraktære pasienter i ofatumumabs registreringsstudie var 13,9 måneder. Dette gir en meroverlevelse på 5,9 måneder (0,49 år).

Tabellen nedenfor viser resultatet av analysen. Kostnad per vunnet leveår er om lag NOK 294 000, mens kostnad per kvalitetsjusterte leveår er om lag NOK 734 000. Forklaringen på forskjellen i beregnet kostnadseffektivitet sammenlignet med Legemiddelverkets analyse (NOK 734 000 vs. NOK 2,2 millioner per QALY) er at GSK har inkludert behandlingstkostnader i komparatorarmen og benyttet legemiddelpriser eks. mva i analysen. Resultatet av sensitivitsanalysen med maksimal dose ofatumumab presenteres også i tabellen nedenfor. Kostnad per vunnet leveår er om lag NOK 437 000, mens kostnad per kvalitetsjusterte leveår er om lag NOK 1,1 million. Det er rimelig å anta at både base case- og sensitivitsanalysen overvurderer kostnaden av ofatumumab da pasientene i en klinisk setting i gjennomsnitt sannsynligvis vil få en lavere dose enn både det som er benyttet i studien og anbefalt maksimaldose.

Tabell 2 Resultat av analysen

	Median OS (år)	QALYs	Legemiddelkostnader (AUP) eks. mva
GSKs analyse - base case			
Ofatumumab	1,16	0,46	323 229
BSC	0,67	0,27	178 785
Inkrementell	0,49	0,20	144 444
Cost/LY			293 784
Cost/QALY			734 459
GSKs analyse - maksimal dose ofatumumab			
Ofatumumab	1,16	0,46	393 875
BSC	0,67	0,27	178 785
Inkrementell	0,49	0,20	215 090
Cost/LY			437 471
Cost/QALY			1 093 677
Legemiddelverkets analyse			AUP inkl. mva
Ofatumumab	1,16		400 000
BSC	8-9 mnd		0
Inkrementell	0,46	0,18	400 000
Cost/LY			872 727
Cost/QALY			2 181 818

GSK erkjenner at det er betydelig usikkerhet knyttet til resultatene, spesielt i effekt- og nytteestimatene, og at kostnad per QALY ligger i det øvre sjikt av det som normalt anses som kostnadseffektivt. Se for øvrig kommentarer om alvorlighet nedenfor. Graden av alvorlighet kan også gjøre det relevant å se enda mer hen til resultatene av analysen i vunne leveår.

Vi ønsker derfor å tilby en rabatt på ofatumumab for å bidra til at det begrensede antallet norske pasienter som har behov for behandling med ofatumumab vil få tilgang til det. AIP med tilbudt rabatt finner dere i tabellen nedenfor. GSK ber om at denne prisen holdes konfidensiell. Rabatten betinges av en positiv vurdering.

Tabell 3 AIP med tilbudt rabatt

Varenr	Handelsnavn	Pakning	Maks AIP	Rabatt	AIP med tilbudt rabatt
068358	Arzerra	20 mg/ml, 3 * 5 ml	5 134,52		
057492	Arzerra	20 mg/ml, 1 * 50 ml	17 115,06		

Med prisavtalen reduseres kostnad per QALY. Tabellen nedenfor viser resultatet av analysen med prisavtalen.

Tabell 4 Resultat av analysen med prisavtale

	Median OS (år)	QALYs	Legemiddelkostnader (AUP) eks. mva
GSKs analyse - base case			
Ofatumumab	1,16	0,46	
BSC	0,67	0,27	
Inkrementell	0,49	0,20	
Cost/LY			
Cost/QALY			
GSKs analyse - maksimal dose ofatumumab			
Ofatumumab	1,16	0,46	
BSC	0,67	0,27	
Inkrementell	0,49	0,20	
Cost/LY			
Cost/QALY			
Legemiddelverkets analyse			AUP inkl. mva
Ofatumumab	1,16		
BSC	8-9 mnd		
Inkrementell	0,46	0,18	
Cost/LY			
Cost/QALY			

Med prisavtalen vil dermed kostnad per QALY reduseres til NOK [redacted]. Dette er innenfor det som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Dersom vi beregner kostnad per QALY med maksimal dose ofatumumab, vil kostnad per QALY fortsatt være i det høyere sjiktet av hva som tidligere har vært ansett som kostnadseffektivt. Det er imidlertid viktig å se dette i sammenheng med at ofatumumab

benyttes i behandlingen av en svært sjelden og særs alvorlig sykdom. Vi ønsker derfor i det følgende å peke på noen elementer vi mener det er viktig å ta hensyn til i prioriteringsvurderinger av slik behandling.

Metodevurderinger for legemidler til behandling av en sjelden og alvorlig sykdom – utfordringer

Ofatumumab er et legemiddel til behandling av en meget liten pasientgruppe med særs alvorlig sykdom og ingen behandlingsalternativer. Dette gir noen utfordringer når en metodevurdering skal gjennomføres. Vi ønsker med dette å peke på noen av disse utfordringene og sette resultatene fra analysene i en sammenheng.

Alvorlighet

Legemiddelverket beregner sykdommens alvorlighet, og konkluderer med at behandlingstrengende KLL er en svært alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Pasientene mister i gjennomsnitt mellom 13 og 14 gode leveår (absolute shortfall), eller om lag 94 % av forventet gjenstående antall gode leveår uten sykdom.

GSK savner at disse beregningene settes i en kontekst og en omtale av hvilken betydning disse beregningene kan/bør ha for prioriteringsbeslutningen som skal fattes.

GSK mener det er rimelig å anta at graden av alvorlighet vil ha betydning for samfunnets betalingsvillighet, og at befolkningen er villig til å betale mer for å behandle særs alvorlige sykdommer. Det betyr at samfunnet kan være villig til å akseptere en høyere kostnad per QALY for slike sykdommer som er svært alvorlige. Graden av alvorlighet i dette tilfellet kan også gjøre det relevant å se enda mer hen til resultatene av analysen i vunne leveår. Alternativt har ikke sykdommens alvorlighet betydning for hvordan knappe helseressurser skal prioriteres og trengs derfor heller ikke beregnes.

Individuell refusjon i Blåreseptsystemet – men hva med pasienter som får behandling på sykehus?

Ordningen med individuell refusjon gjelder for pasienter som av medisinske grunner ikke kan behandles med legemiddel på forhåndsgodkjent refusjon. Individuell refusjon brukes hovedsakelig av små pasientgrupper og enkeltindivider. Dette er i tråd med at individuell refusjon skal være et sikkerhetsnett for å sikre hele befolkningen tilgang til viktige legemidler. Pasienter med sjeldne alvorlige diagnoser som får behandling som administreres utenfor sykehus får tilgang til nødvendig behandling slik Blåreseptsystemet er utformet. Tilgangen til behandling bør ikke avhenge av om behandlingen administreres i eller utenfor sykehus.

Potensielt store implikasjoner for meget små pasientgrupper med alvorlig sykdom

SLV peker på at dette er en meget alvorlig sykdom uten behandlingsalternativer, men problematiserer ikke konsekvensene av dette i konklusjonen. I Blåreseptordningen ville disse få pasientene som har behov for behandlingen allikevel fått tilgang gjennom individuell refusjon. Det er fortsatt uklart hvilke konsekvenser et vedtak i Beslutningsforum vil få for enkeltpasienters tilgang til behandling. Vil innføring av det nye systemet for metodevurderinger på sykehus føre til at en svært liten pasientgruppe med KLL mister det eneste tilgjengelige behandlingsalternativet de har og følgelig står uten et sikkerhetsnett?

Datagrunnlag – mangel på data for komparator

Ideelt sett skal en metodevurdering inneholde en analyse der effekt og kostnader for behandlingen sammenlignes med effekt og kostnader for et sammenligningsalternativ (som oftest den mest brukte behandlingen for pasientgruppen som analyseres).

Ofatumumab fikk innvilget markedsføringstillatelse i 2010 av Europeiske Legemiddelmyndigheter (European Medicines Agency, EMA) etter en grundig gjennomgang av blant annet data på effekt og bivirkninger.¹

Godkjenningen ble gitt på bakgrunn av en klinisk studie (single-arm, open-label) i pasienter med KLL som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab. Og en doseeskaleringsstudie (open-label). Single-arm-designen ble valgt fordi det var vanskelig å gjennomføre direkte sammenlignende studier i denne pasientgruppen da det mangler behandlingsalternativer. "Best supportive care" ble heller ikke ansett som en akseptabel komparator for disse pasientene fordi det vil gi signifikante symptomer og rask forverring av sykdommen hos pasientene. Dette ble også støttet av CHMPs rådgivningsgruppe.

EMA konkluderte med at ofatumumab har vist et positivt nytte-risiko-forhold i kliniske studier, med en høy responsrate og klinisk meningsfull effekt. EMA pekte også på at ofatumumab dekker et udekket medisinsk behov for en pasientgruppe som ikke har andre godkjente behandlingsalternativer.

Men datagrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å gjøre en fullstendig metodevurdering fordi:

- Studiene mangler en komparator-arm
 - Det finnes ingen godkjente behandlingsalternativer for denne indikasjonen
 - Å benytte placebo som komparator i en slik studie av alvorlig syke pasienter som vil oppleve rask symptomforverring og sykdomsprogresjon uten aktiv behandling er ikke ansett etisk riktig
- Det finnes ikke dokumentasjon for effekt for sammenligningsalternativet "palliativ behandling" som kan understøtte en indirekte sammenligning

Usikkerhet i analyser for sjeldne diagnoser

Diskusjonen rundt effektdata ovenfor viser at det er stor usikkerhet knyttet til å gjøre fullstendige metodevurderinger for slike medisiner for ytterst sjeldne diagnoser. I sitt svar til Bestillerforum mente også Legemiddelverket at ofatumumab ikke var egnet for en metodevurdering, og begrunnet dette med at det er svært få pasienter i Norge og kost-effektvurderinger som gjøres på gruppenivå blir svært usikre/lite hensiktsmessige.

GSK mener helseøkonomiske analyser på populasjonsnivå er lite egnet for å vurdere behandlingstilbudet til meget små pasientgrupper.

GSK er positive til at kostnadseffektivitetsvurderinger skal være en del av det samlede beslutningsgrunnlaget når samfunnet skal betale for ny behandling til *større pasientgrupper*. I "Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder" står det at den økonomiske evalueringen er ment å bidra til beslutninger på et overordnet gruppenivå og ikke hvilken behandling den enkelte pasient bør tilbys. Å anvende helseøkonomisk analyse som sentral del av beslutningsgrunnlaget for meget sjeldne alvorlige sykdommer, slik som i dette tilfellet, blir således litt underlig. GSK mener Bestillerforum og Beslutningsforum bør ta dette i betraktning når de vurderer slike legemidler for små populasjoner.

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf

Vil sjeldne sykdommer nedprioriteres dersom det stilles strenge krav til kostnadseffektivitetsdokumentasjon?

Dersom urealistiske krav stilles til dokumentasjon for slike små pasientgrupper kan det føre til at sjeldne sykdommer nedprioriteres, og at pasienter med sjeldne sykdommer står uten behandlingsoalternativer. Helsepolitiske prioriteringer i Norge har tradisjonelt vært knyttet til å sikre målet om likeverdig tilgang til helsetjenester uavhengig av diagnose, geografi, sosioøkonomisk status, kjønn og alder. Dersom sjeldne diagnoser skal nedprioriteres bør dette i så tilfelle tas opp til politisk vurdering og også reflektere befolkningens betalings- (og behandlings-) villighet.

Vil pasienters tilgang til ny behandling forsinkes/begrenses nettopp der det trengs mest?

Dette eksempelet illustrerer at mangel på behandlingsoalternativer, og data på effekt av behandlingsoalternativer, gir store utfordringer når en kostnadseffektivitetsanalyse skal utarbeides. Vil strenge krav til data i forbindelse med metodevurderinger for alvorlige sjeldne sykdommer uten behandlingsoalternativer føre til at pasientene vil stå helt uten behandling?

Arzerra er et kostnadseffektivt alternativ til en pasientgruppe med alvorlig og sjelden sykdom

Analysen som er presentert i dette dokumentet viser at ofatumumab er kostnadseffektiv behandling for en liten gruppe KLL-pasienter som ikke har andre godkjente behandlingsoalternativer. GSK ønsker å tilby en rabatt for å bidra til at det begrensede antallet norske pasienter som har behov for behandling med ofatumumab vil få tilgang til det. Vi ber om at rabatten holdes konfidensiell.

GSK har pekt på noen utfordringer ved analysen spesielt, og ved å utføre kostnadseffektivitetsvurderinger for behandlinger til sjeldne og alvorlige sykdommer generelt. Dersom det stilles urealistiske krav til dokumentasjon for slike behandlinger kan det føre til at sjeldne sykdommer nedprioriteres og at pasienten står igjen uten behandlingsoalternativer. Det er rimelig å anta at graden av alvorlighet vil ha betydning for samfunnets betalingsvillighet, og at befolkningen er villig til å betale mer for å behandle særs alvorlige sykdommer. Det betyr at samfunnet kan være villig til å akseptere en høyere kostnad per QALY for slike sykdommer som er svært alvorlige.

GSK er positive til at kostnadseffektivitetsvurderinger skal være en del av det samlede beslutningsgrunnlaget når man vurderer å ta ny behandling i bruk. Prioriteringsbeslutningen bør imidlertid tas på bakgrunn av en rekke ulike hensyn. Alvorlighet, tilgjengelighet av andre behandlingsoalternativer og sjeldenhet er eksempler på andre elementer som bør inngå i en prioriteringsbeslutning.

Med vennlig hilsen

for Anita Tunold

Hea Gjermes

Anita Tunold

Direktør,
Avd. for Samfunnskontakt, helseøkonomi
& etablerte produkter

Appendix: Medisinsk godkjenning av ofatumumab i EMA (European Medicines Agency)²

SLV påpeker at ofatumumab (Arzerra) er gitt betinget godkjenning, og at det betyr at mer dokumentasjon ventes om dette legemidlet. Vi ønsker med dette å forklare nærmere bakgrunnen for den betingede godkjenningen og hva den betyr for ofatumumabs fremtidige markedsføringstillatelse, samt hvilke data EMA forventer å få.

I enkelte tilfeller kan CHMP anbefale at det gis betinget godkjenning (såkalt 'conditional approval'). Det skjer når CHMP har basert sin anbefaling på grunnlag av data som har noen mangler, men indikerer at medisinen fordeler oppveier for risikoen. Produsenten må da innfri spesifiserte krav i etterkant av godkjenningen, for eksempel gjennomføre nye studier for å demonstrere effekt og sikkerhet. Den medisinske godkjenningen fornyes da hvert år i påvente av at disse kravene innfris.

Betinget godkjenning kan kun gis til produkter som møter et udekket medisinsk behov. Det vil si at det brukes til behandling av en sykdom som ikke har andre godkjente behandlingsalternativer og der det er viktig at pasientene får tidlig tilgang til den nye medisinen.

I vurderingen av dokumentasjonsgrunnlaget for Arzerra innhentet CHMP råd fra en onkologisk rådgivningsgruppe (Scientific Advisory Group (SAG)).

Denne rådgivningsgruppen uttalte seg blant annet om studiedesignen. SAG mente at det er uheldig at det mangler data fra en komparativ studie, men mente at valg av komparator er problematisk for denne pasientgruppen som har fått sykdomsprogresjon etter flere ulike behandlingsregimer. Det mangler behandlingsalternativer for disse pasientene i dag, og derfor er det vanskelig å gjennomføre en direkte sammenlignende studie.

SAG diskuterte også om det var ønskelig og mulig å gjøre en fase II-studie med 'best supportive care' (BSC) som sammenligningsalternativ. SAG mente at BSC ikke ville være en akseptabel komparator fordi det vil gi signifikante symptomer og rask forverring av sykdommen hos pasientene.

SAG ble også bedt om å vurdere om den aktuelle pasientgruppen hadde et udekket behov, og konkluderte med at disse pasientene har et klart udekket behov for behandling. Det finnes ikke godkjente behandlingsalternativer til denne pasientgruppen, og behandlinger som har vært brukt i klinikken (utenfor godkjent indikasjon) er assosiert med signifikante sikkerhetsutfordringer, inkludert dødsfall.

På bakgrunn av dokumentasjonsgrunnlaget og SAGs anbefalinger konkluderte CHMP med at benefit-risiko-forholdet var positivt for Arzerra for KLL-pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab. De pekte på at det ikke er andre godkjente behandlingsalternativer til denne gruppen, og at ofatumumab har vist en høy responsrate og en klinisk meningsfull effekt i studiene, og dermed møter et udekket behov for denne pasientgruppen.

CHMP mente at det er behov for å gjøre studier i CLL-settninger der kontrollerte studier er mulig å gjennomføre (i pasienter som er refraktære til fludarabin, pasienter med bulky lymphadenopathy og behandling i tidligere linjer). GSK er derfor i ferd med å gjennomføre slike studier i tillegg til en fase IV observasjonsstudie.

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001131/WC500093094.pdf