

Hurtig metodevurdering

Cinqaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

08-12-2017

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 MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cinqero (reslizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Cinqero i henhold til bestilling med bestillingsnr: ID2016-055 «Hurtig metodevurdering av Cinqero (reslizumab) (tidligere Rezleo) til behandling av alvorlig eosinofil astma», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Link Medical på vegne av Teva Pharmaceuticals.

Bakgrunn

Cinqero er et legemiddel til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne pasienter. Den generelle kliniske effekten ved behandling av eosinofil astma er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Link Medical på vegne av Teva Pharmaceuticals. I den innleverte dokumentasjonen anslås det, basert på litteratursøk, at det årlig er i underkant av [REDACTED] norske pasienter med eosinofil astma som vil være aktuelle for behandling med Cinqero.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet ved bruk av Cinqero er hentet fra tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier; Studie 3081, 3082 og 3083 (1, 2). Studiene inkluderte tilsammen 1268 pasienter med moderat til alvorlig eosinofil astma som var tilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider, med eller uten tillegg av andre forebyggende legemidler. Alle pasientene, både i Cinqeroarmen og i placeboarmen, fikk i tillegg best supportive care (BSC) definert som behandling med kortison til inhalasjon i tillegg til annen vedlikeholdsbehandling, med eller uten kortison i tablettform. Legemiddelverket mener den kliniske effektdokumentasjonen er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at eosinofil astma er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at eosinofil astma for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,5 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, og med dagens legemiddelpriser (maks AUP), er merkostnad for Cinqero sammenlignet med best supportive care (BSC):

798 869 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Cinqero står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket mener at merkostnad per vunnet QALY er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Cinqero (reslizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av reslizumab i henhold til bestilling med bestillingsnummer ID2016-055; «Hurtig metodevurdering av Cinqero (reslizumab) (tidligere Rezleo) til behandling av alvorlig eosinofil astma» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Link Medical på vegne av Teva Pharmaceuticals.

Pasientgrunnlag i Norge

I den innleverte dokumentasjonen fra Teva/Link anslås det at i underkant av [REDACTED] pasienter med eosinofil astma vil være aktuelle for behandling med reslizumab.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at eosinofil astma er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har beregnet at eosinofil astma for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,5 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Astmabehandling i Norge følger i hovedsak internasjonale retningslinjer beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA). Behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverrelse av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk (3). Grunnbehandlingen består vanligvis av økende dosering av inhalasjonssteroider i kombinasjon med langtidsvirkende β -agonister (LABA). Korttidsvirkende β -agonister (SABA) brukes ved behov. Ved manglende sykdomskontroll med grunnbehandling, kan det gis ulike typer av tilleggsterapi, for nærmere beskrivelse av dette se punkt 1.4.1.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den innleverte kliniske dokumentasjonen for effekt og sikkerhet ved bruk av reslizumab er hentet fra tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier; Studie 3081, 3082 og 3083 (1, 2). Studiene inkluderte tilsammen 1 268 pasienter med moderat til alvorlig eosinofil astma som var utilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider, med eller uten tillegg av andre forebyggende legemidler.

I de kliniske studiene sammenlignes reslizumab som infusjon hver 4. uke i tillegg til best supportive care (BSC) med placebo (gitt som infusjon) hver 4. uke i tillegg til BSC. BSC ble i studiene definert som behandling med kortison til inhalasjon i tillegg til annen vedlikeholdsbehandling, med eller uten kortison i tablettform. Ifølge klinkere som legemiddelverket har vært i kontakt med er både komparator og bruk av reslizumab i den kliniske effekt dokumentasjonen representativ for norsk klinisk praksis.

Det finnes flere tilleggsbehandlinger som er aktuelle for pasienter med alvorlig eosinofil astma som ikke oppnår kontroll over sine astmasymptomer med BSC, se punkt 1.4.1.

Sikkerhet

I den kliniske dokumentasjonen var de hyppigst forekommende bivirkningene forverrelse av astmasymptomer, nasopharyngitt, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, influensa og hodepine. Generelt var forekomsten av bivirkninger hos pasienter som fikk reslizumab sammenfallende med den som ble observert i placebogruppen. Av denne grunn er bivirkninger ikke tatt inn i analysen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Ytterligere justering av kostnader ved sykehusinnleggelser, se punkt 4.1.2.
- Endrede nyttevekter for eksaserbasjoner, se punkt 3.4.3.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av reslizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Reslizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	2 458 553 NOK	895 073 NOK	1 563 480 NOK
Totale QALYs	14,55	12,60	1,96
Merkostnad per vunnet QALY			798 869 NOK

Merkostnad for reslizumab sammenlignet med BSC ved maksimal AUP er: 798 869 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettkonsekvenser

Tevas anslag på [redacted] pasienter aktuelle for behandling for eosinofil astma i norsk klinisk praksis er et usikkert estimat. Legemiddelverket har imidlertid ikke lyktes i å finne sikrere estimater i litteratur eller ved forespørsel til kliniske eksperter.

Med utgangspunkt i overnevnte pasientanslag og maks AUP-priser vil kostnadsutviklingen for pasientgruppen som vil være aktuelle for behandling med anti IL-5 legemidler være på i underkant av [redacted] NOK det femte året. Legemiddelverket er kjent med at det innenfor samme indikasjonsområdet sannsynligvis vil godkjennes flere legemidler i nær fremtid. Avhengig av eventuelle pristilpasninger, finansieringsordning, forskrivning og markedsføring etc., kan det tenkes at det vil bli flere aktører som vil dele markedet mellom seg.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Cinqero står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket mener at merkostnad per vunnet QALY er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHOLDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING	14
1.2 EOSINOFIL ASTMA.....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV EOSINOFIL ASTMA.....	15
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.2 <i>Behandling med reslizumab</i>	17
1.4.3 <i>Behandling med komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE KLINISKE STUDIER	18
2.1.1 <i>Primærstudier – Direkte sammenligning</i>	18
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	20
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR.....	25
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	28
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	28
4 ØKONOMISK ANALYSE	31
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	31

4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	35
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	36
4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON - KOSTNADSEFFEKTIVITET	40
	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
4.4	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	41
4.5	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	42
4.6	BUDSJETTVIRKNING	42
5	DISKUSJON	45
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	50
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	54
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	58

LOGG

Bestilling:	ID2016-055 «Hurtig metodevurdering for reslizumab (Cinquaero) (tidligere Rezleo) til behandling av alvorlig eosinofil astma»
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Teva
Preparat:	Cinquaero
Virkestoff:	Reslizumab
Indikasjon:	Reslizumab er indisert som tilleggsterapi hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser med inhalerte kortikosteroider pluss et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling
ATC-nr:	R03D X08
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	07-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-03-2017
Klinikere kontaktet for første gang	15-05-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	26-09-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-05-2017 07-06-2017 04-07-2017 15-08-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11-05-2017 30-06-2017 07-08-2017 12-09-2017
Rapport ferdigstilt:	08-12-2017
Saksbehandlingstid:	267 dager hvorav 86 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Rita Hvalbye Fredrik Holmboe Anette Grøvan
Kliniske eksperter:	Anders Tøndell Eva Stylianou Terje Tollåli

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

ACQ	Asthma Control Questionnaire
APT	Absolutt prognosetap
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ASUI	Asthma Symptom Utility Index
BSC	Best supportive Care
CUA	Cost-utility-analyse (kostnad per QALY analyse)
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FEV ₁	Forsert ekspiratorisk volum i det første sekund.
FVC	Forsert vitalkapasitet, det største volum som raskt kan ekspireres etter at lungene helt er fylt med luft
GINA	Global Initiative for Asthma
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ICS	Inhalerte kortikosteroider
IL-5	Interleukin 5
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenøst
KM	Kaplan-Meier
LABA	Long acting (Langtidsvirkende) β -agonist
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
OCS	Orale kortikosteroider
PH	Proporsjonal Hasard
PICO	Pasientpopulasjon Intervensjon Komparator Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse

QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RHF	Regionale Helseforetak
SABA	Short acting (Korttidsvirkende) β -agonist
SPC	Preparatomtale
VBD	Vial based dosing (Hetteglass-basert dosering)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne metodevurderingen gjelder tilleggsbehandling med reslizumab sammenlignet med standard astmabehandling hos pasienter med alvorlig, ukontrollert eosinofil astma. Behandlingene er sammenlignet i en kostnad-per-QALY-analyse (cost-utility-analyse, CUA).

1.2 EOSINOFIL ASTMA

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Den kjennetegnes ved episoder med obstruksjonssymptomer fra respirasjonssystemet slik som hvesing, tungpust og hoste, kombinert med variabel grad av obstruksjon i ekspirasjon. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine. Pasienter med alvorlig astma kan oppleve anfallsvisse forverrelser kalt eksaserbasjoner til tross for bruk av beste tilgjengelige behandling. Alvorlig eosinofil astma er en astmafenotype der pasienten har et økt antall eosinofile granulocytter, målt i f.eks. blod eller ekspektorat. Denne fenotypen er forbundet med en økt risiko for eksaserbasjoner (3).

Helsedirektoratet opplyser at astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne (4). Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med reslizumab. Pasienter som er rammet av alvorlig eosinofil astma kjennetegnes ifølge norske klinikere av at de ikke opplever kontroll over sin sykdom til tross for høydosebehandling med inhalerte kortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende β -agonist (LABA) i kombinasjon. De aktuelle pasientene vil ha et forhøyet innhold av eosinofile celler i blod og nedsatte lungefunksjonstester (f.eks. FEV1), og opplever hyppige forverrelser i sin sykdom; > 2 eksaserbasjoner årlig, selv om de har korrekt inhalasjonsteknikk og god etterlevelse av sin grunn-/vedlikeholdsbehandling. Hos flere av pasientene vil det være behov for kurer, eller kontinuerlig vedlikeholdsbehandling med perorale steroider for å kontrollere og/eller forhindre nye eksaserbasjoner. I innlevert dokumentasjon er aktuell pasientpopulasjon i Norge anslått, basert på litteratursøk, å være i underkant av [REDACTED] pasienter årlig. Legemiddelverkets søk i litteratur og norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, har ikke kunnet gi noe annet mer presist anslag.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at reslizumab vil brukes til behandling av alvorlig eosinofil astma, som anses som en alvorlig sykdom.

Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med alvorlig eosinofil astma.

Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,5 QALY.

1.4 BEHANDLING AV EOSINOFIL ASTMA

1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Astmabehandling i Norge følger i hovedsak de internasjonale retningslinjer beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA). Behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverrelse av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk (5).

Legemiddelbehandling av astma deles inn i tre hovedkategorier(3):

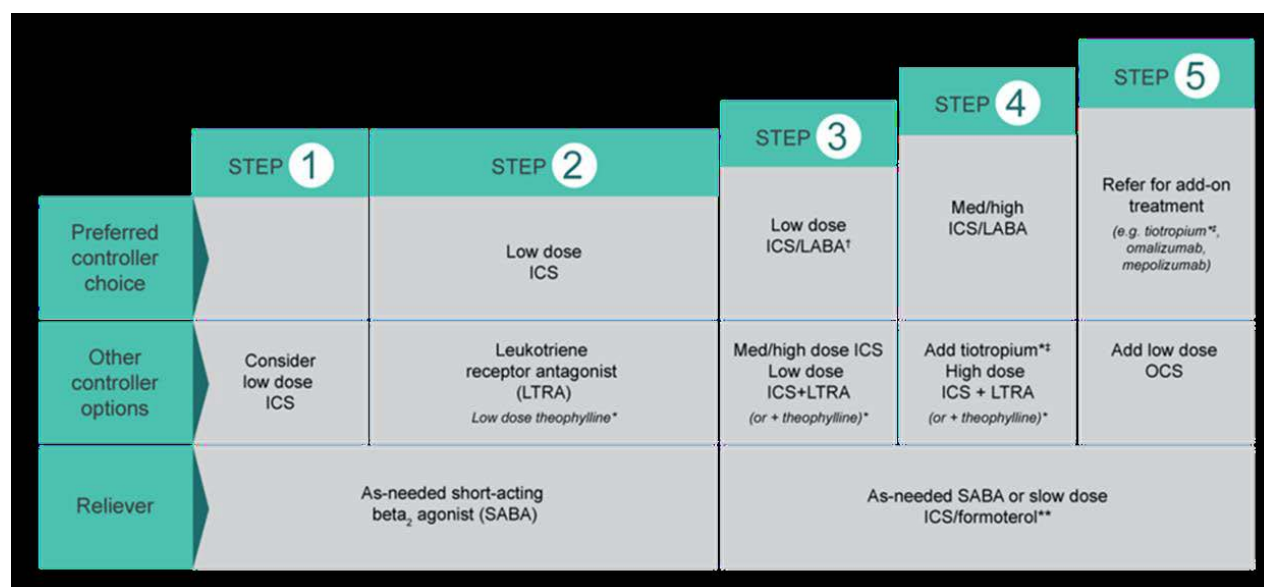
1. **Legemidler som benyttes som kontinuerlig vedlikeholdsbehandling:** Disse legemidlene reduserer inflammasjonen i luftveiene, kontrollerer symptomene og reduserer risikoen for fremtidige eksaserbasjoner og forverrelse av lungefunksjonen. Dette dreier seg i hovedsak om inhalerte kortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende betaagonister (LABA).
2. **Legemidler til behandling for gjennombruddssymptomer.** Brukes etter behov ved symptomer. Legemidler av typen kortidsvirkende betaagonister (SABA) tilhører denne kategorien. Redusert bruk av denne typen behandling er et mål med astmabehandlingen og en indikasjon på hvor godt vedlikeholdsbehandlingen fungerer.
3. **Tilleggsbehandling til pasienter med alvorlig astma:** Komplementerende behandling til pasienter som stadig har symptomer og/eller eksaserbasjoner til tross for vedlikeholdsbehandling i tilstrekkelig høye doser. Fenotype og symptombilde er avgjørende for hvilken behandling som velges, men aktuelle legemidler i denne gruppen kan være (3, 4):
 - Ipratropium (Atrovent) – kortidsvirkende muskarinreseptorantagonist. Brukes først og fremst som et alternativ til pasienter som får systemiske bivirkninger (tremor, palpitasjoner) av SABA.
 - Tiotropium (Spiriva respimat) – langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist.
 - Montelukast (Singulair) – leukotrienantagonist indisert som tilleggsbehandling når behandling med ICS og SABA ved behov ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.
 - Omalizumab (Xolair) – et monoklonalt antistoff mot IgE indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig allergisk astma. Omalizumab gis som subkutane injeksjoner av helsepersonell.
 - Reslizumab (Cinqaero) og Mepolizumab (Nucala)- anti Il-5 behandlinger indisert for bruk ved alvorlig eosinofil astma.
 - Perorale glukokortikoider – Hos et mindre antall pasienter med alvorlig astma kan langtidsbehandling med perorale glukokortikoider være nødvendig tilleggsbehandling. Dosen holdes i disse tilfellene så lav som mulig. Kortvarige

kurer med perorale glukokortikoider for å få pasienten ut av ustabile faser kan være nødvendig på alle GINA- behandlingstrinn.

- Teofyllin (Nuelin Depot, Theo-Dur) – disse har liten plass i astmabehandlingen i Norge. Effekten ved astma er moderat og det er utfordringer med bivirkninger, interaksjoner og smalt terapeutisk vindu.

Astmalegemidlene administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma (3). Alle trinn behandles med inhalasjoner med korttidsvirkende beta₂-agonist; SABA, samt økende dosering av inhalasjonssteroider. Ved økende alvorlighet kan grunnbehandlingen tillegges langtidsvirkende beta₂-agonist; LABA. Tiotropium kan legges til ved behov fra trinn 4. Pasienter som behandles i trinn 5 vil dessuten kunne få tilleggsbehandling med orale kortikosteroider, og med en anti IL-5 ved eosinofil fenotype astma eller anti -IgE ved IgE-mediert allergisk astma.

Figur 1 GINA 2017



Kilde; GINA 2017(3).

Ifølge norske kliniske vil reslizumab være aktuell som tilleggsbehandling for pasienter som befinner seg på trinn 5, eller er ukontrollerte på trinn 4, som alternativ til systemiske kortikosteroider (prednison og prednisolon) eller annen interleukinhemmer. Eventuelt også til pasienter der man har forsøkt med anti-IgE behandling uten tilfredsstillende effekt.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen kan være

- Best supportive care (BSC), inkludert perorale steroider
- Mepolizumab (en annen anti IL 5)

Teva/Link har, i tillegg til reslizumab vs. BSC-analysen, innlevert en analyse der reslizumab er sammenlignet med mepolizumab. I mangel av head to head studier er den relative effekten av reslizumab vs. mepolizumab forsøkt belyst ved hjelp av en nettverksmetaanalyse (NMA). Mepolizumab er metodevarslet, men finansieres ikke over RHF'enes budsjett i dag og er ikke metodevurdert. Helsedirektoratet har varslet overføring til sykehusfinansiering fra 1. januar 2018 (6). Det er derfor begrenset verdi i å benytte mepolizumab som komparator gitt dagens situasjon.

Legemiddelverket anser best supportive care som relevant komparator for denne metodevurderingen, og vil ikke utrede mepolizumab som komparator videre i denne rapporten på dette grunnlaget.

1.4.2 Behandling med reslizumab

Indikasjon: Reslizumab er indisert som tilleggsterapi hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser med inhalerte kortikosteroider pluss et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling (7).

Virkningsmekanisme: Reslizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG4, kappa) mot det humane interleukin 5 (IL 5). Reslizumab bindes spesifikt til IL 5 og forstyrrer bindingen av IL 5 til reseptoren på celleoverflaten. Forstyrrelsen gir en hemming av IL-5-mediert signalering og dermed blokkeres og hindres modning, aktivering og overlevelse av eosinofile granulocytter som antas å bidra til luftveisinflammasjon og remodellering av lungevev (7).

Dosering: Anbefalt dose er 3 mg/kg kroppsvekt som intravenøs infusjon hver 4. uke. Reslizumab er ment for langtidsbehandling. Evaluering av effekt og vurdering av eventuell seponering skal baseres på sykdommens alvorlighet og nivå av eksaserbasjoner, og skal utføres minst en gang årlig (7).

Bivirkninger: I den kliniske dokumentasjonen var de hyppigst forekommende bivirkningene forverrelse av astmasymptomer, nasopharyngitt, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, influensa og hodepine. Økt kreatininfosfokinase i blodet, forekom hos ca. 2 % av pasientene, mens anafylaktisk reaksjon forekom hos færre enn 1 % av pasientene (7).

1.4.3 Behandling med komparator

Best supportive care (BSC) I innsendt dokumentasjon er BSC høye doser inhalerte kortikosteroider (ICS) samt ytterligere vedlikeholdsbehandling(er) som anbefales for pasienter i GINA stadium 4 og 5, inkludert men ikke begrenset til LABA, se Figur 1. For en nærmere beskrivelse av bruken av disse legemidlene henvises det til de respektive SPC (www.legemiddelverket.no).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det kliniske utviklingsprogrammet for reslizumab består av til sammen 14 kliniske studier med til sammen 2195 pasienter eller friske frivillige som har fått minst en dose av virkestoffet. Effekten av reslizumab sammenlignet med BSC er dokumentert via randomiserte kontrollerte studier.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE KLINISKE STUDIER

2.1.1 Primærstudier – Direkte sammenligning

Tre randomiserte, dobbelblindede, placebokontrollerte fase III studier (studie 3081, 3082 og 3083), ble identifisert som relevante for metodevurderingen (1, 2).

Studie 3081, 3082 og 3083 var alle tre randomiserte, dobbeltblindede studier der både utprøver og pasient var maskert i forhold til om pasienten mottok studiemedisin eller placebo. Randomiseringen ble utført av en kvalifisert, ekstern service partner.

Alle de tre studiene inkluderte pasienter med moderat til alvorlig astma som var utilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider (ICS) i middels til høy dose, med eller uten andre forebyggende legemidler og en ACQ-7 skår $\geq 1,5$. ACQ-7 er et (validert) spørreskjema for selvrappotering av grad av astmakontroll. Skjemaet inneholder 7 spørsmål om opplevelsen av astma-symptomer og sykdommens påvirkning på daglige aktiviteter. ACQ-7 skår går fra 0-6, der en verdi på $\geq 1,5$ anses som en dårlig kontrollert astma(3). Pasientene i de relevante studiene fortsatte under studien sin faste astmabehandling inkludert, men ikke begrenset til, langtidsvirkende beta antagonist, inhalerte kortikosteroider, leukotrienreseptorantagonister m.m.. Tidligere bruk av allergenspesifikk immunterapi var tillatt. Alle pasientene i de studiene 3081, 3082 og 3083 hadde minst én måling i blod med minst 400 eosinofile celler per mikroliter-1 innenfor screeningperioden.

I studiene 3082 og 3083 var også vedlikeholdsbehandling med inntil 10 mg OCS tillatt. Pasientene i studiene 3082 og 3083 måtte dessuten ha hatt minst en astmaeksaserbasjon som krevde bruk av systemiske kortikosteroider i løpet av de siste 12 månedene før inklusjon i studien. Gjennomsnittlig hadde pasientene i 3082 og 3083 henholdsvis 1,99 og 1,94 eksaserbasjoner i året før inklusjon.

I begge studiene ble eksaserbasjoner definert som forverringer av astmaen som krevde bruk av systemiske kortikosteroider eller en økning i bruk av ICS behandling i 3 dager eller mer, og/eller astmarelaterte akuttbehandlinger som inkluderte minst ett av følgende:

- ikke planlagt besøk hos helsepersonell for behandling med nebulisator eller annen akuttbehandling for å forebygge forverring av astmasymptomer
- besøk til legevakten for astmarelatert behandling
- astmarelatert sykehusinnleggelse.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Varighet	Antall pasienter
Studie 1 (1) 3081 NCT01270464	12-75 år med refraktær astma (ACQ ¹ skår ≥1.5)	Reslizumab (Cinqaero) 0.3 eller 3.0 mg/kg i.v. hver 4. uke	Placebo	Endringen av FEV ₁ ² fra baseline over 16 uker	ACQ-7 skjemaskår, bruk av SABA og FVC ³	16 uker	N= 315
Studie 2 (2) 3082 NCT01287039	12-75 år med refraktær astma (ACQ skår ≥1.5)	Reslizumab 3.0 mg/kg i.v. hver 4. uke	Placebo	Årlig forekomst av astma eksaserbasjoner	Blant annet effekt på FEV ₁ , AQLQ ⁴ , ACQ og ASUI ⁵	52 uker	N=489
Studie 3 (2) 3083 NCT01285323	12-75 år med refraktær astma (ACQ skår ≥1.5)	Reslizumab 3.0 mg/kg i.v. hver 4. uke	Placebo	Årlig forekomst av astma eksaserbasjoner	Blant annet effekt på FEV ₁ , AQLQ, ACQ og ASUI	52 uker	N=464

¹ ACQ: Asthma Control Questionnaire

² FEV₁: Forsert ekspiratorisk volum i det første sekund.

³ FVC: Forsert vitalkapasitet, det største volum som raskt kan ekspireres etter at lungene helt er fylt med luft

⁴ AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire

⁵ ASUI: Asthma Symptom Utility Index

Resultater effekt

Både studie 3082 og 3083 viste en signifikant nedgang i antallet eksaserbasjoner ved behandling med reslizumab sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant nedgang i antall eksaserbasjoner som medførte sykehusinnleggelse eller besøk på legevakten (kun numerisk nedgang i favør av reslizumab).

Andelen pasienter som ikke opplevde astmaforverring i løpet av den 52 uker lange studieperioden var høyere i gruppen som fikk behandling med reslizumab (62% og 75%) enn i placebogruppen (46% og 55%). De sekundære endepunktene viste en forbedring av FEV₁ hos pasienter behandlet med reslizumab sammenlignet med placebo, samt en tilsvarende signifikant forbedring sammenlignet med placebo i AQLQ total skår, ACQ-7 skår og ASUI skår (2).

I studie 3081 var endring fra base line i FEV₁ det primære effekt endepunktet, og studien viste en signifikant nedgang i FEV₁ for pasientene som ble behandlet med reslizumab. Det ble også observert en forbedring i AQLQ total skår, ACQ-7 skår, det vil si livskvalitet og opplevelse av kontroll med astma symptomene, i reslizumab gruppen (1).

Resultater bivirkninger

Generelt var forekomsten av bivirkninger hos pasienter som fikk reslizumab sammenfallende med den som ble observert i placebogruppen. Totalt opplevde i overkant av 80 % av alle pasientene både i intervensjonsgruppen og placebogruppen en eller annen form for bivirkning. Kun mellom 8-14% av disse ble klassifisert som alvorlige. Alvorlige bivirkninger oppstod noe mer frekvent i placebogruppen enn i reslizumabgruppen. De hyppigst forekomne bivirkningene var forverring av astmasymptomer, nasopharyngitt, infeksjon i øvre luftveier, sinusitt, influensa og hodepine. Andelen pasienter som fikk behandlingen seponert på grunn av bivirkninger var 5 % for både 3 mg/kg reslizumabgruppen og placebogruppen.

2.2 LEGEMIDDELVERKETETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Link/Teva har gjennomført systematisk litteratursøk i relevante databaser. Litteratursøket var noe gammelt, men ble oppdatert etter forespørsel fra Legemiddelverket uten å gi flere relevante treff. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendingen. Legemiddelverket mener litteratursøket er tilfredsstillende gjennomført.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studiene. Eksaserbasjonsrate, forsert ekspirasjons volum (FEV₁) og symptomkontroll evalueringsverktøy som ACQ-7-, AQLQ- og ASUI-skår synes å være velbrukte mål for estimering av astma kontroll og monitorering av sykdomsutviklingen (3).

Både pasientpopulasjonen, intervensjonen, komparatoren (BSC) og utfallsmålene i studiene synes relevante i forhold til behandlingsretningslinjene og norsk klinisk praksis, se 1.4.1. Dette bekreftes også av norske klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt med.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO⁶

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Norske klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver den aktuelle pasientpopulasjon i praksis som voksne pasienter som ikke er godt kontrollert på GINA-nivå 4, samt pasienter på GINA-nivå 5. Det synes ikke å være noen klar konsensus for hvordan eosinofil astma defineres, men pasientgruppen er ikke godt kontrollert til tross for behandling med tilgjengelige astmalegemidler, også i økte doser. Dette kan for eksempel innebære kurer med perorale steroider samt høye doser av inhalasjonsmedikasjon (over 500 (440) mcg flutikasonpropionat per døgn). Årlig antall eksaserbasjoner hos pasienter som vurderes som kandidater for tilleggshandling med reslizumab, anslås av samtlige klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt til å være flere enn 2.

Pasientene identifiseres gjennom kliniske symptomer på ukontrollert astma, blodprøver, lungefunksjonstester, billeddiagnostikk etc. Det kontrolleres for dårlig inhalasjonsteknikk og grad av etterlevelse før biologisk behandling vurderes som aktuelt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

3081, 3082 og 3083-studiene inkluderte pasienter over 18 år som ikke hadde tilstrekkelig kontrollert astma. Gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i studiene var 46,8 år. Alle pasientene hadde hatt minimum en måling i blod av minst 400 eosinofile celler per mikroliter innenfor screening perioden. Dette er i tråd med godkjent indikasjon for reslizumab. Inklusjonskriteriet mht. eksaserbasjoner var minst 2 i 3081 og minst 1 i 3082 og 3083 de siste 12 månedene før screening. Årlig eksaserbasjonsrate ved baseline var nært opp til 2 i alle studiene (se tabell 3 nedenfor). Ca. 80% av pasientene ble klassifisert til å være på GINA nivå 4 og 5.

⁶ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3: Pasientkarakteristika ved baseline

Demografiske eller baselinekarakteristika	3082 (n=489)	3083 (n=464)	3081 (n=315)
Demografi			
Alder, gjennomsnitt i år	46,65	46,97	43,89
Astmavarighet, gjennomsnitt i år	19,28	18,41	20,35
Lungefunksjonstester			
Pre-bronkodilator FEV1, forventet gjennomsnittlig %	64,31	69,21	70,14
Eosinofiltall			
Gjennomsnittlig eosinofiltall ved baseline, mikrol-1	660	649	614
Forverringshistorikk			
Gjennomsnittlig antall forverring i foregående år	1,99	1,94	2,03
Andeler pasienter på GINA-trinn 4 og 5			
GINA 4, %	68	70	79
GINA 5, %	13	9	<1
Pasienter med refraktær astma			

Kilde: Søknaden*

* Data i tabellen er vist separat for placebo og reslizumab i tabell i Castro et al.(2).

Baseline pasientkarakteristikk var generelt godt balansert i både studie 3082 og studie 3083 sammenlignet med placebogruppen. Henholdsvis 86% og 82% av pasientene i 3082 og 3083 ble behandlet med LABA.

Klinikerne legemiddelverket har vært i kontakt med mener studiepopulasjonen i stor grad er representativ for relevant populasjon i norsk klinisk praksis, men bemerker at den gjennomsnittlige eksaserbasjonsraten i 3082 og 3083 er noe lavere enn hos pasientene som i dag vurderes aktuelle for slik behandling.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen er basert på pasientpopulasjonen i 3082- og 3083-studiene. Det er i modellen mulig å se på ulike subgrupper på tvers av studiene. Blant annet kan populasjonen begrenses til pasienter som har opplevd minst tre eksaserbasjoner i de siste 12 mnd. før screening. Se for øvrig tabell 3, overstående og punkt 4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med reslizumab i norsk klinisk praksis, unntatt med hensyn til eksaserbasjonsrate, andelen pasienter med lavere GINA-nivå og bruk av LABA i studie-dokumentasjonen. Eksaserbasjonsraten i studiene er lavere enn hva norske klinikere anslår vil være tilfellet i praksis, og det er flere pasienter inkludert i studiene som behandles på GINA-nivå lavere enn 4. Det bemerkes at det er en forholdsvis liten andel av pasienter på GINA nivå 5 i studiepopulasjonen. Det er også en forholdsvis liten andel av pasientene i studien som har ≥ 3 eksaserbasjoner årlig.

Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at pasientene som er aktuelle for behandling med reslizumab være ukontrollert på GINA nivå 4 eller på nivå 5. Legemiddelverket forutsetter at pasienter i studien som har ≥ 3 eksaserbasjoner årlig er korrekt medisinsk behandlet, og de vil da tilhøre GINA nivå 4 eller 5. I norsk klinisk praksis er det dessuten grunn til å tro at antallet pasienter som får LABA som del av sin vedlikeholdsbehandling er noe høyere i norsk klinisk praksis ifølge norske klinikere.

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at gjennomsnittsalderen fra studiene på 46,8 år er representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen. Aldersgjennomsnittet ser ut til å stemme rimelig godt med aldersoversikt fra studier (8, 9) og støttes av norske klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Legemiddelverket har derfor benyttet 47 år i sine beregninger av alvorlighet, se avsnitt 1.3 og Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Legemiddelverket godtar den pasientpopulasjonen som er valgt i firmaets innleverte base case tross nevnte svakheter.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at reslizumab vil doseres i tråd med preparatomtalen. Anbefalt dosering er 3 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de innsendte studiene gis 3 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 4. uke som tilleggsbehandling til BSC. Dette er i tråd med preparatomtalen. I tillegg presenteres det i den innsendte dokumentasjonen et doseringssystem basert på bruk av hele hetteglass innenfor vekt kategorier kalt «vial based dosing»/hetteglass-basert dosering; VBD. Systemet angir nøyaktig antall 100 mg og 25 mg hetteglass som skal brukes til pasienter i henhold til definerte kroppsveksintervaller. Både 100 mg og 25mg hetteglass har i dag godkjent norsk markedsføringstillatelse. Innføringen av VBD vil forenkle prosessen med å bestemme dosen og redusere tiden som trengs for å tilberede en infusjon av reslizumab. Samtidig vil VBD eliminere legemiddelsvinn, og dermed også redusere den totale kostnaden for behandling. VBD systemet står beskrevet i preparatomtalen for reslizumab(7), det legges derfor til grunn at effekt og sikkerhet ved denne doseringsform er undersøkt og godkjent som tilsvarende primær vektbasert dosering.

Tabell 4: Hetteglassbasert dosering VBD

Kroppsvekt (kg)	Total dose reslizumab (mg)	Antall av hvert hetteglass**	
		Hetteglass med 10 ml konsentrat (100 mg reslizumab)	Hetteglass med 2,5 ml konsentrat (25 mg reslizumab)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

* Dette doseringsskjemaet er basert på en maksimaldose på 3 mg/kg.
** Det nominelle volumet i hetteglassene (10 ml eller 2,5 ml for hvert hetteglass) skal brukes.
*** Pasienter som veier mer enn 188 kg, ble ikke studert.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen har Link/Teva beregnet legemiddelkostnad for reslizumab utfra det hetteglass-baserte doseringssystemet; VBD.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av reslizumab i klinisk dokumentasjon og innsendt modell anses å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis ved alvorlig eosinofil astma. Det hetteglass-baserte doseringssystemet er i tråd med preparatomtalen og synes også å ha praktiske fordeler i form av enklere tilberedning av infusjonen, enklere utregning av dose, samt at det vil være kostnadsbesparende. På denne bakgrunn godtas bruk av denne doseringen i modellen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter med alvorlig eosinofil astma behandles i dag etter internasjonale retningslinjer beskrevet i GINA(3) (se punkt 1.4.1 og Figur 1). Pasienter på GINA-nivå 4 og 5 som har ustabil astma med hyppige eksaserbasjoner har behov for tilleggsbehandling. Frem til introduksjon av IL-5-hemmerene har slik

behandling hovedsakelig bestått av kontinuerlig behandling eller hyppige kurer med høydose perorale steroider, og omalizumab - spesielt til pasienter med høye IgE-nivåer og allergisk betinget astma. Anti IL-5 behandling (mepolizumab) har etter lansering vært benyttet til pasienter som ikke har effekt av omalizumab eller med klar eosinofil fenotype.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Reslizumab er i innlevert dokumentasjon sammenlignet med placebo i fase tre studiene som ligger til grunn for preparatets markedsføringstillatelse. Innsendt analyse bygger således på en sammenligning mellom reslizumab og BSC, og BSC alene. BSC består av høydose ICS, LABA (85-87 %) og eventuelt annen tilleggsbehandling. Det var imidlertid ingen krav om annen vedlikeholdsbehandling for astmaen ved siden av ICS. Dette er ikke i samsvar med indikasjonsteksten. Vedlikeholdsbehandling med perorale steroider ekvivalent til inntil 10 mg prednisolon daglig var tillatt.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Link/Teva presenterer to scenarier med henholdsvis BSC (data hentet fra studiene) og mepolizumab dosert i henhold til preparatomtalen (se punkt 1.4.3) som komparatorer.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator brukt i modellen synes i hovedsak å være relevant for norsk klinisk praksis når det gjelder sammenligningen med BSC unntatt mht. LABA-bruk.

Legemiddelverket godtar og vurderer analysen mot BSC. Imidlertid vil ikke analysen av reslizumab versus mepolizumab bli vurdert nærmere, se punkt 2.2.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Den kliniske effekten av reslizumab versus BSC ble målt i studie 3082 og 3083 (studie 1 og studie 2 i Tabell 5) ved hjelp av monitorering av endringer i eksaserbasjonsrate og FEV₁. FEV₁ er en lungefunksjonstest hvor man måler den mengde luft pasienten klarer å tømme lungene for i løpet av ett sekund. FEV₁ måles med spirometri. I tillegg ble effekten av reslizumab målt ved observasjon av endring i skår på flere skjema for selvrappotering av grad av astmasymptomer og hvordan sykdommen påvirker dagligliv og pasientens oppfattelse av livskvalitet; Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Asthma Control Questionnaire (ACQ) og Asthma Symptom Utility Index (ASUI) for selvrappotering av astma kontroll.

Tabell 5 Effekt(2)

	Study 1		Rate ratio (95% CI)*	p value	Study 2		Rate ratio (95% CI)*	p value	Pooled data		Rate ratio (95% CI)*	p value
	Placebo	Reslizumab			Placebo	Reslizumab			Placebo	Reslizumab		
Primary endpoint												
Frequency of CAEs												
Patients with ≥1 CAE	132 (54%)	92 (38%)	105 (45%)	59 (25%)	237 (50%)	151 (32%)
Adjudicated CAE rate (events per patient per year)												
All episodes	1.80	0.90	0.50 (0.37 to 0.67)	<0.0001	2.11	0.86	0.41 (0.28 to 0.59)	<0.0001	1.81	0.84	0.46 (0.37 to 0.58)	<0.0001
Episodes requiring systemic corticosteroids for ≥3 days	1.60	0.72	0.45 (0.33 to 0.62)	<0.0001	1.66	0.65	0.39 (0.26 to 0.58)	<0.0001	1.54	0.66	0.43 (0.33 to 0.55)	<0.0001
Episodes requiring hospital admission or ER treatment	0.21	0.14	0.66 (0.32 to 1.36)	0.257	0.05	0.03	0.69 (0.29 to 1.65)	0.402	0.12	0.077	0.66 (0.38 to 1.16)	0.510
Secondary endpoints†‡												
Change in FEV ₁ (L)												
Week 16	0.110	0.248	0.137 (0.08 to 0.198)	<0.0001	0.094	0.187	0.093 (0.003 to 0.155)	0.0037	0.11	0.23	0.12 (0.073 to 0.160)	<0.0001
Week 52	0.109	0.235	0.126 (0.06 to 0.188)	<0.0001	0.111	0.201	0.090 (0.003 to 0.153)	0.0057	0.12	0.22	0.11 (0.067 to 0.15)	<0.0001
Change in AQLQ total score												
Week 16†	0.87	1.03	0.24 (0.05 to 0.43)	0.0143	0.79	0.95	0.21 (0.03 to 0.39)	0.0259	0.83	0.99	0.23 (0.097 to 0.362)	0.0008
Week 52	0.79	1.09	0.30 (0.14 to 0.47)	0.0004	0.89	1.12	0.23 (0.07 to 0.40)	0.0052	0.81	1.08	0.23 (0.16 to 0.39)	<0.0001
Change in ACQ-7 score												
Week 16	-0.68	-0.94	-0.27 (-0.40 to -0.13)	0.0001	-0.66	-0.86	-0.20 (-0.33 to -0.07)	0.0032	-0.67	-0.91	-0.23 (-0.33 to -0.14)	<0.0001
Week 52	-0.76	-1.02	-0.26 (-0.39 to -0.12)	0.0002	-0.80	-1.04	-0.24 (-0.37 to -0.11)	0.0003	-0.77	-1.02	-0.25 (-0.343 to 0.156)	<0.0001
Change in ASUI score												
Week 16	0.11	0.17	0.06 (0.03 to 0.08)	<0.0001	0.08	0.12	0.04 (0.01 to 0.06)	0.0037	0.10	0.15	0.05 (0.030 to 0.065)	<0.0001
Week 52	0.13	0.19	0.06 (0.04 to 0.08)	<0.0001	0.11	0.15	0.04 (0.01 to 0.06)	0.0011	0.12	0.17	0.05 (0.033 to 0.065)	<0.0001

Den kliniske effektdokumentasjonen vurderes av legemiddelverket til å være relevant for norsk klinisk praksis og legemiddelverket godtar bruken i modellen.

Innsendt modell. Overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene i modellen er basert på effektresultater fra studiene 3083 og 3082. Det innebærer at dataene er brukt til å estimere pasientenes bevegelser mellom helsetilstandene ettersom modellen beveger seg fremover i tid. Se punkt 4.1 for nærmere beskrivelse av modellen. Alle pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «Ukontrollert astma».

3.4.2 Bivirkninger

Bivirkningsforekomsten var tilsvarende for reslizumab og placebo i studiene 3082 og 3083. Se punkt 2.1.1 for mer informasjon.

Innsendt modell

Modellen inkluderer ikke bivirkninger av behandlingen, verken eventuelt tap av helserelatert livskvalitet eller kostnader pga. bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom sikkerhetsprofilen for reslizumab og BSC generelt var sammenfallende, godtar legemiddelverket at bivirkninger, og tap av helsenytte og kostnader forbundet med disse, ikke er tatt inn i modellen.

Det er grunn til å bemerke at langvarig bruk av orale kortikosteroider kan gi alvorlige bivirkninger blant annet i form av psykiske plager, osteoporose, smerter i muskler og skjelett, vektøkning med mer (10). Kostnader ved bivirkninger fra steroidebruk vil trolig reduseres ved innføring av reslizumab. Dette gjør at antagelsen om å ikke modellere bivirkninger vil være konservativ. Ukjente langtidsbivirkninger vil kunne virke i motsatt retning.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet er tilknyttet de ulike tilstandene som er modellert, dvs. om astmaen er kontrollert eller ukontrollert, grad av eksaserbasjoner og død. Livskvalitet er målt ved de sykdomsspesifikke instrumentene ACQ-7, AQLQ og ASUI i studiene 3082 og 3083. Det ble ikke målt ved generiske livskvalitetsinstrumenter, og Teva/Link har derfor hentet nyttevekter fra to publiserte studier Willson et al. (2014) (11) og Lloyd et al. (2007) (12).

Willson et al. (2014) (11) er en CUA-analyse som undersøkte Tiotropium i tillegg til BSC. Denne baserer seg på Lloyd et al. (2007) for alvorlige eksaserbasjoner, men har også livskvalitetsvekter avhengig av kontroll på astma-tilstanden basert på data fra PrimoTinA-asthma trials database. Nyttevekten for tilstanden «kontrollert» i modellen er basert på vekter fra Willson et al. (2014) for kontrollert og delvis kontrollert astma, beregnet ved et vektet snitt av disse på bakgrunn av data fra studien.

Lloyd et al. (2007) (12) var en prospektiv observasjonsstudie med 112 pasienter med moderat til alvorlig astma i Storbritannia. I studien ble det målt helserelatert livskvalitet ved det generiske instrumentet EQ-5D, og to sykdomsspesifikke instrumenter «mini Asthma Quality of Life Questionnaire» (mAQLQ) og «Asthma Symptom Utility» (ASUI). Måling ble gjort ved studiestart og ved studieslutt etter fire uker. Pasientene skrev dagbok for å rapportere bl.a. eksaserbasjoner, grad av disse, legebekø og evt. sykehusinnleggelse. Analysen av dataene skilte pasientene i grupper avhengig av om de hadde opplevd eksaserbasjoner og hvorvidt de hadde hatt astmarelatert sykehusinnleggelse i løpet av studieperioden. 85 pasienter hadde ingen eksaserbasjon, 22 hadde eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse og 5 hadde en astmarelatert sykehusinnleggelse.

Innsendt modell

Helserelatert livskvalitet som er benyttet er hentet fra Willson et al. (2014) og Lloyd et al. (2007), som beskrevet over. Nyttvektene fra opprinnelig innsendt modell er vist i tabellen under. Det er brukt britisk tariff som legemiddelverket normalt mener er hensiktsmessig i mangel av en norsk tariff.

Tabell 6 - Nyttveakter

Helsetilstand	Nyttveakter	Kilde
Ukontrollert astma	0,728	Willson et al. (2014)
Kontrollert astma	0,920	Willson et al. (2014)
Moderat eksaserbasjon	0,570	Lloyd et al. (2007)
Alvorlig eksaserbasjon	0,330	Lloyd et al. (2007)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det kan være rimelig å hente nyttevekter fra litteraturen når det ikke er målt livskvalitet ved generiske instrumenter i studien. Det kunne vært forsøkt å mappe de sykdomsspesifikke instrumentene også, for så å vurdere om litteraturen og studiene slik stemte overens. Samtidig kan dette være arbeidskrevende og ikke nødvendigvis tilsvarende nyttig. Legemiddelverket mener derfor det er rimelig å hente disse dataene i litteraturen. Det er ikke gjennomført systematisk litteratursøk for helserelatert livskvalitet, noe som burde vært gjort. Nyttvektene fra Willson et al. (2014) og Lloyd et al. (2007) er blitt benyttet i flere andre metodevurderinger av astmalegemidler samt andre publikasjoner innen området. Legemiddelverket har valgt å vurdere de innsendte studiene og har ikke etterspurt litteratursøk.

Imidlertid skiller helsetilstandsdefinisjonen av alvorlig eksaserbasjon med nyttevekten 0,33 i Willson et al. (2014)/ Lloyd et al. (2007) seg fra den definisjonen som er blitt benyttet i modellen. I modellen er det kun skilt på to tilstander for eksaserbasjon, moderat og alvorlig. Tilstanden alvorlig eksaserbasjon inneholder både eksaserbasjoner som medfører bruk av orale kortikosteroider uten sykehusinnleggelse, og eksaserbasjoner som medfører sykehusinnleggelse. Alvorlig eksaserbasjon med den lave nyttevekten 0,33 er hos Willson et al. (2014) / Lloyd et al. (2007) avgrenset til å gjelde eksaserbasjoner som fører til sykehusinnleggelse, mens tilstanden alvorlig eksaserbasjon i modellen både omfatter pasienter som har behov for innleggelse, og pasienter som behandles med systemiske kortikosteroider utenfor sykehus eller poliklinisk.

I den opprinnelige innleverte modellen var det, basert på data fra 3082 og 3083 studiene, kun 6,63 % av de alvorlige eksaserbasjonene som førte til innleggelse (2). Legemiddelverket mener det er denne andelen som burde tilordnes den lave nyttevekteten på 0,33. Etter at dette ble påpekt av legemiddelverket fremla Link/Teva et revidert base case der nyttevekten for alvorlig eksaserbasjon ble satt til å være et gjennomsnitt mellom «severe exacerbation without hospitalisation», «severe exacerbation with hospitalisation» og «non-severe exacerbation» fra Lloyd et al. (2007) og Willson et al. (2014). Nyttvekten for alvorlig eksaserbasjon ble da satt til å være 0,516. Under samme revidering økte firma andelen eksaserbasjoner som førte til innleggelse til 14,5 %, se punkt 4.1.

Vekten for moderat eksaserbasjon er satt til 0,57 i modellen. I Lloyd et al. (2007) er denne vekten gjeldende for en eksaserbasjon som krevde orale kortikosteroider, noe som tilsvarer en alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse i modellen. Willson et al. (2014) har benyttet en vekt på 0,649 for ikke-alvorlige eksaserbasjoner uten bruk av orale kortikosteroider. Dette er, i mangel på bedre data, basert på et anslag om at ikke-alvorlige eksaserbasjoner ligger mellom alvorlige eksaserbasjoner uten sykehusinnleggelse og ukontrollert astma. Legemiddelverket mener at denne vekten virker mer rimelig for moderate eksaserbasjoner, gitt definisjonene av eksaserbasjoner slik de er benyttet i modellen.

Legemiddelverket godtar, på bakgrunn av det ovennevnte, bruken av livskvalitetsvektene som er basert på publikasjonene fra Willson et al. (2014) / Lloyd et al. (2007), men bruker i sin analyse reviderte livskvalitetsvekter for alvorlige og moderate eksaserbasjoner. Dette er basert på samme prinsipp som foreslått av Link/Teva i revidert base case, men med en forutsetning om at livskvalitetsvekten for alvorlige eksaserbasjoner er et vektet snitt av alvorlig eksaserbasjon hhv. med og uten sykehusinnleggelse. Dette er vektet fra verdiene i Willson et al. (2014) / Lloyd et al. (2007) etter andelen det er antatt at legges inn på sykehus. Denne andelen er i oppdatert analyse satt til 14,5 %. Dette gir en vekt på 0,535⁷ for tilstanden alvorlig eksaserbasjon og 0,649 for moderat eksaserbasjon, og Legemiddelverket mener dette samsvarer bedre med helsetilstandsdefinisjonene brukt i modellen. Legemiddelverket ønsker prinsipielt mest mulig transparente modeller, og det hadde trolig vært lettere å få oversikt dersom det var modellert separate tilstander slik at vektingen var unødvendig.

Nyttevektene som benyttes er da som vist i tabellen under.

Tabell 7: Oppdaterte justerte nyttevekter

Helsetilstand	Nyttevekter	Kilde
Ukontrollert astma	0,728	Willson et al. (2014)
Kontrollert astma	0,920	Willson et al. (2014)
Moderat eksaserbasjon	0,649	Willson et al. (2014)
Alvorlig eksaserbasjon	0,535	Lloyd et al. (2007) - Vektet snitt

⁷Livskvalitetsvekten for alvorlige eksaserbasjoner blir da beregnet slik: «(100 %-14,5%)*0,57+0,33*14,5%=0,535».

4 ØKONOMISK ANALYSE

Produsenten har levert analyse basert på en økonomisk modell hvor reslizumab i kombinasjon med BSC sammenlignes med BSC alene hos pasienter med alvorlig eosinofil astma. Det er også levert en analyse der reslizumab og BSC sammenlignes med mepolizumab og BSC i den samme pasientpopulasjonen. Det beregnes kostnader, vunne leveår og vunne kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

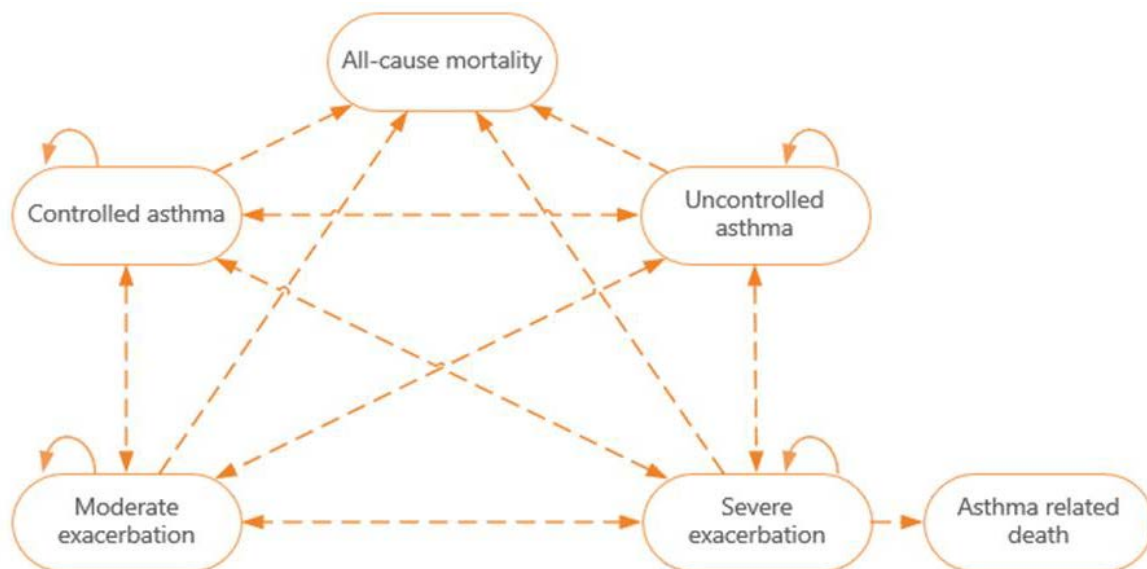
Den økonomiske analysen Legemiddelverket har vektlagt i sin vurdering er den hvor reslizumab i kombinasjon med BSC sammenlignes med BSC alene. Analysen der reslizumab er sammenlignet med mepolizumab presenteres ikke og legges ikke til grunn for Legemiddelverkets vurdering.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innleverte helseøkonomiske analysen er gjort ved hjelp av en Markov-modell. Modellen viser tre markov-traces; 0-16 uker, 16-52 uker og etter 52 uker. Det er 6 gjensidig ekskluderende helsetilstander i modellen; ukontrollert astma, kontrollert astma, moderat eksaserbasjon, alvorlig eksaserbasjon, astma relatert mortalitet samt annen mortalitet. Sykluslengden er 4 uker.

Figur 2: Skisse av modellen



Kilde: Søkknaden

Alle helsetilstandene gjelder for alle tre markov-traces. Pasienter i modellen kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand etter hver syklus. Til hver helsetilstand er det tilknyttet både kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet i den aktuelle helsetilstanden.

Overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene er estimert på bakgrunn av data fra studiene 3082 og 3083. Ved hver oppfølgingsvisitt i studien ble ACQ målt, og det ble registrert hvorvidt pasienten hadde

opplevd en eksaserbasjon siden forrige visitt. ACQ-score ble benyttet for å definere hvorvidt astmaen var kontrollert eller ukontrollert (hhv. ACQ <1,5 og ≥1,5), og sammen med hvorvidt det var opplevd eksaserbasjon (moderat eller alvorlig) siden sist gjorde det mulig å estimere overgangssannsynligheter mellom tilstandene i modellen. Overgangssannsynlighetene er ulike for uke 0-16, 16-52 og etter uke 52. For uke 0-16 er det studiedata for hele studiepopulasjonen. I uke 16-52 er overgangssannsynlighetene beregnet for de pasientene som var definert som respondere eller ubestemt. Etter uke 52 er det kun pasienter som var definert som respondere som ligger til grunn for overgangssannsynlighetene. Man kan i modellen velge å benytte overgangssannsynligheter fra 3 ulike deler av studiepopulasjonen; populasjonen som er 18 år og oppover samt GINA 4/5, voksne GINA 4/5 som behandles med høye doser inhalerte kortikosteroider og LABA eller populasjonen som hadde ≥ 2 eksaserbasjoner året før inklusjon i studien.

Tilstanden moderat eksaserbasjon er definert som en eksaserbasjon som innebærer forverring i symptomer, inkludert ikke planlagte legebesøk, forverret lungefunksjon og økt bruk av bronkodilator, men ikke bruk av systemiske kortikosteroider.

Alvorlig eksaserbasjon er definert som en eksaserbasjon som krever bruk av systemiske kortikosteroider. En andel av de alvorlige eksaserbasjonene vil medføre at pasienten blir innlagt ved sykehus. I den opprinnelige innleverte modellen var andelen alvorlige eksaserbasjonene som førte til innleggelse basert på et sammenslått estimat fra studiene 3082 og 3083 og satt til 6,63 %. Denne andelen er en driver av kostnader i modellen da det er store økonomiske kostnader knyttet til innleggelser på sykehus. Resultatene fra studiedata viste en numerisk, men ikke signifikant, nedgang i antallet innleggelser i favør av reslizumab. Ved nærmere gjennomgang av analysen har imidlertid firma kommet frem til at de antar at andelen innleggelser er noe høyere enn 6,63 % i klinisk praksis. De begrunner dette med en publisert studie som ser på frekvensen av innleggelse i en metaanalyse av mepolizumabstudier (13). Med bakgrunn i dette har firmaet benyttet en innleggelsesandel på 14,5% i sin oppdaterte analyse.

Eksaserbasjonsvarigheten er i modellen satt til en uke for moderate eksaserbasjoner og to uker for alvorlige eksaserbasjoner basert på Willson et al. (2014). Det er nødvendig å hente dette i litteraturen da det ikke ble målt i studiene. Det er justert for dette i modellen som har sykluser på fire uker.

Bakgrunnsdødelighet basert på data fra Statistisk sentralbyrå 2015 (14) er benyttet i modellen, og i tillegg er det lagt inn en forhøyet risiko for astma-relatert død som følge av alvorlige eksaserbasjoner som fører til sykehusinnleggelse. Dette er basert på data fra Skottland (15).

En del av pasientene vil ikke respondere på behandling. Det er i modellen lagt inn en antagelse om at denne vurderingen gjøres etter 16 uker. For pasienter som responderer på behandlingen forutsettes det at behandling opprettholdes i hele modellens forløp, mens pasienter som ikke responderer kun vil motta BSC etter responsvurderingen ved 16 uker.

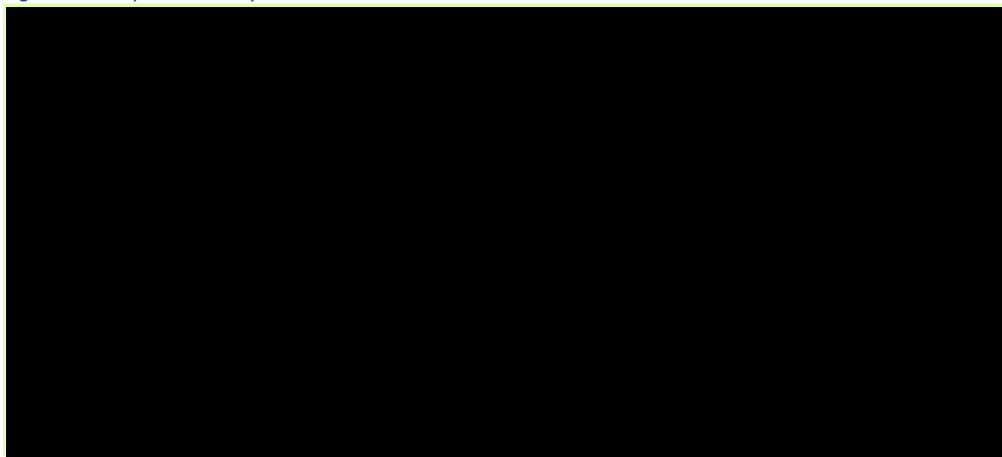
Multiplikator

Data fra 3082 og 3083 viser en reduksjon i antallet eksaserbasjoner sett i forhold til siste år før inklusjon i studien både for pasienter i reslizumab-armen og for pasienter i placebo-armen. Under den kliniske studien ble pasientene tett fulgt opp og monitorert med legebesøk, spørreskjema etc. Dette kan ha medført en forbedret etterlevelse av selve grunnbehandlingen av pasientenes astma, her definert som BSC, noe som kan påvirke resultatene fra studien. Det er kjent at det kan være en forstyrrelse av resultatene både når det gjelder selvrapporterte endepunkter og objektive endepunkter i astmastudier på grunn av denne typen «placeboeffekt» (2, 16). Effekten i begge armene i studien vil kunne påvirkes av dette.

I modellen kan man velge å se på ulike subgrupper som har flere eksaserbasjoner i året før inklusjon enn det hele studiepopulasjonen hadde i gjennomsnitt. Overgangssannsynlighetene i modellen er basert på resultatene fra 3 ulike populasjoner (beskrevet i avsnittet over), det vil si populasjonen som er 18 år og oppover samt GINA 4/5, voksne GINA 4/5 som behandles med høye doser inhalerte kortikosteroider og LABA eller populasjonen som hadde ≥ 2 eksaserbasjoner året før inklusjon i studien. Samtidig har man også valg mellom ulike mindre subpopulasjoner å kjøre modellen på. Det var ikke robuste nok data for å kunne estimere troverdige overgangssannsynligheter for de ulike mindre subgruppene. Det er derfor ikke alltid samsvar mellom populasjonen man har estimert overgangssannsynlighetene fra og den populasjonen man velger å se på. Modellen vil derfor i utgangspunktet predikere for få eksaserbasjoner for de subgruppene som har flere eksaserbasjoner enn den gruppen overgangssannsynligheten er beregnet ut fra.

For å få antallet eksaserbasjoner opp på et nivå som sammenfaller med det som ble observert for den valgte populasjonen (året før studiestart) og samtidig kompensere for en eventuell effekt av økt etterlevelse av BSC under studietiden, er det i modellen benyttet en multiplikator. Denne er beregnet for å justere overgangssannsynlighetene slik at eksaserbasjonsraten som estimeres i modellen viser det forventede antall eksaserbasjoner i BSC-armen basert på det antall eksaserbasjoner som man så i året før inklusjon. Effekten av bedre etterlevelse av BSC er antatt gjeldende for begge armer i studien, og derfor ble multiplikatoren benyttet på overgangssannsynlighetene også i reslizumab-armen. Tabellen under viser raten av eksaserbasjoner for de ulike subpopulasjonene før studiestart og tilhørende multiplikator som er brukt for å få antallet observerte eksaserbasjoner opp på tilsvarende rate.

Figur 3: Multiplikator benyttet i modellen



Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser at dette er en hensiktsmessig modelltype som er egnet i sin struktur til å modellere den aktuelle sykdommen, behandlingen og den tilhørende effekten, helserelaterte livskvaliteten og kostnadene. Det er en modelltype som har vært benyttet i flere tidligere hurtige metodevurderinger, og som er godt kjent fra litteraturen.

Legemiddelverket mener det er tvilsomt om data for sykehusinnleggelser fra en metaanalyse over mepolizumabstudier (13) direkte kan overføres til å være gjeldende for reslizumab. Det er ikke gjort systematisk litteratursøk og det kan derfor ikke utelukkes at relevante studier for sykehusinnleggelsesfrekvens ikke er identifisert. På den annen side er det kjent at det kan oppstå en placeboeffekt i astmastudier som kan påvirke utfallsmål som frekvensen av alvorlige eksaserbasjoner og sykehusinnleggelser. Dette understøttes også av andre studier, deriblant retrospektive registerstudier som oppgir en høyere frekvens av innleggelser enn det som er observert i studie 3082 og 3083 (17). Det er derfor grunn til å anta at andelen innleggelser kan være noe høyere enn de observerte 6,63 % som opprinnelig ble benyttet i analysen. Det er usikkerhet knyttet til estimatet på 14,5 %, og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har ikke kunnet gi bedre anslag på dette. Legemiddelverket har derfor akseptert estimatet på 14,5 % i analysen, men har undersøkt scenarier mellom 5% og 20%, se enveis sensitivitetsanalyser i punkt 4.2.3.

I preparatomtalen til reslizumab står det beskrevet at en responsvurdering og en avgjørelse om eventuell seponering av reslizumab-behandling skal gjøres minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighet og nivå av kontroll med eksaserbasjoner. Det finnes ikke beskrevet noen rutine for å vurdere respons av reslizumab etter uke 16 slik det er gjort i den innleverte modellen. Det kan tenkes at i klinisk praksis er 16 uker en noe kort tid for å vurdere respons for eksempel i forhold til å observere kontroll over eksaserbasjoner. Basert på preparatomtalen kan responsvurderingen senest gjøres i uke 52, det vil si ved syklus 13 i modellen. Dette vil føre til en økning av legemiddelkostnadene for reslizumab.

Legemiddelverket anslår at en responsvurdering ved uke 52 vil øke ICER med ca. 20 000 NOK. Det er mer sannsynlig at responsvurderingen vil skje et sted mellom uke 16 og 52, men ikke gitt nøyaktig på hvilket

tidspunkt. Legemiddelverket har derfor ikke endret responsvurderingens tidspunkt, men latt responsvurderingen skje ved uke 16, syklus 4, i legemiddelverkets analyse. Imidlertid er dette en faktor som gjør at ICER trolig vil kunne være noe høyere i virkeligheten, da responsvurderingen antagelig vil gjøres tidligst uke 16.

Å justere overgangssannsynlighetene for eksaserbasjoner i modellen ved bruk av en multiplikator har stor påvirkning på både kostnader og effekt i modellen, og dermed på ICER. Bruk av multiplikatoren i modellen gir en betydelig lavere ICER enn uten, blant annet fordi det blir en større relativ effektforskjell mellom placebo-armen og reslizumab-armen ved bruk av multiplikator. Å manipulere observerte data istedenfor å benytte data direkte tilfører usikkerhet. Det er imidlertid velkjent at det kan være en placeboeffekt i astmastudier, samt at antallet eksaserbasjoner i foregående år er en predikator for antall årlige eksaserbasjoner i inneværende år. Begge disse faktorene er forsøkt tatt hensyn til i modellen ved å benytte multiplikatoren. Dersom man velger å ikke akseptere multiplikatoren vil modellen vise en bedring i BSC-armen til tross for uendret behandling og det oppstår situasjoner der det ikke er naturlig samsvar mellom det antallet eksaserbasjoner som ble observert året før inklusjon og det som blir predikert i modellen. Når man for eksempel benytter modellen for å se på en populasjon som har 3 eller flere eksaserbasjoner i året før studiestart vil man uten multiplikator oppleve å se eksaserbasjonsfrekvenser i modellen som tilsvarer en stor bedring i sykdommen som ikke er klinisk troverdig og som ikke kan forklares alene utfra placeboeffekt. Denne ses både for de som har fått reslizumab og for de som bare har fortsatt på sin faste medikasjon slik de gjorde før studiestart.

Det vil derfor være logisk å justere opp antallet eksaserbasjoner noe slik at antallet observerte eksaserbasjoner i placeboarmen nærmer seg den frekvensen som ble observert i året før studiestart. Det er ikke mulig å dele opp multiplikator-effekten slik at man isolert sett kan vurdere de ulike elementene multiplikatoren justerer. Legemiddelverket aksepterer derfor bruk av multiplikatoren i modellen, men mener at det er stor usikkerhet knyttet til manipulering av studiedata og til størrelsen på en eventuell placeboeffekt kontra hva som er den «rene» effekten av reslizumab. Dette vil også kunne medføre at ICER kan være høyere enn i legemiddelverkets analyse, se enveis sensitivitetsanalyser i punkt 4.2.3.

Det har vært utfordringer med å forstå oppbygningen av modellen og de definisjoner som er benyttet, da det opprinnelig var avvik mellom dokumentasjon og modell. Link/Teva har bidratt med nødvendig oppklaring, og både Link/Teva og Legemiddelverket har gjort vesentlige justeringer i løpet av prosessen. Dette har bidratt til økt tidsbruk, og forsinket utredningen. I siste versjon er det relativt greit å gjøre endringer i forutsetningene og å forstå modellen.

Legemiddelverket godtar modellstrukturen i endelig versjon av modellen. Det er flere usikre forutsetninger, og disse er nærmere undersøkt i enveis sensitivitetsanalyser i punkt 4.2.3.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår diskonteres med 4 % årlig.

Analysens tidsperspektiv i firmas grunnsenario er 60 år. Pasientenes gjennomsnittsalder ved inklusjon i studiene som danner grunnlaget for analysen var ca. 44-47 år.

Legemiddelverkets vurdering

Perspektiv og diskontering er i tråd med Legemiddelverket retningslinjer. Når det gjelder tidshorizont er Legemiddelverket i tvil om tidsperspektivet for denne analysen er noe langt, selv om denne også i utgangspunktet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Den langsiktige behandlingseffekten er ikke fullt ut forstått og selskapets modell forutsetter en behandlingseffekt i lang tid utover de kliniske datas tidshorizont. Det er ikke lagt inn noen stopp-regler for behandling eller endring i effekt over tid. Det er derfor usikkerhet ved i hvilken grad modellens forutsetninger er realistiske over en så lang tidshorizont. Legemiddelverket har derfor undersøkt ulike tidsperspektiv, se punkt 4.2.3. En reduksjon av tidshorizonten til 40 år har lite å si for resultatet. På denne bakgrunn har Legemiddelverket akseptert tidshorizonten på 60 år som Link/Teva har lagt til grunn.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Direkte kostnader

Kostnadene som inngår i modellen er kostnader for legemiddelbruk, administrasjonskostnader og kostnader knyttet til de ulike helsetilstandene i modellen; kontrollert/delvis kontrollert astma, ukontrollert astma, moderate eksaserbasjoner og alvorlige eksaserbasjoner som krever/ikke krever innleggelse på sykehus.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene brukt i modellen baserer seg på opplysninger om legemiddelpriser fra Statens Legemiddelverks maksimalprisoversikt (Statens Legemiddelverk, 2017 (18)).

Tabell 8: Legemiddelpriser (maks. AUP ekskl. mva.) benyttet i modellen

Virkestoff	Handelsnavn	Beskrivelse	Innhold	Kvantum	Pris (ekskl. MVA)
Reslizumab	Cinqaero	Intervensjon	100 mg/10 ml	N/R	4 784
Reslizumab	Cinqaero	Intervensjon	25 mg/10 ml	N/R	1 312
Fluticasone propionate + Salmeterol	Seretide diskus	Komparator (BSC)	500 µg /50 µg	60	919
Salbutamol	Ventoline	Reliever medication	100 µg	200	51
Mepolizumab	Nucala	Komparator	100 mg	N/R (injeksjon)	11 312

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene i modellen avhenger av legemiddel. Det er ikke regnet noen administrasjonskostnader for BSC. Reslizumab gis en gang hver 4. uke som intravenøs infusjon over 20-50 minutter ifølge preparatomtalen. Dosen skal regnes ut etter pasientens vekt samt fortynnes med infusjonsvæske (50 ml NaCl 0,9%) før administrasjon (7). Reslizumab skal administreres av helsepersonell, og det er lagt inn kostnader for sykepleier i 55 minutter for reslizumab. Kostnaden for én time med sykepleier er i den innleverte modellen satt til 404 NOK basert på tall fra Statens legemiddelverk 2013-2014 (18).

Kostnader ved de ulike helsetilstandene

Tabellen under viser helsetilstandskostnader per pasient per syklus som er brukt i modellen. Disse inkluderer kostnader for tilleggsmedisiner (f.eks. prednisolon, amokisillin), legebekøk til fastlege og spesialist, hjemmebesøk, sykepleierbesøk, bruk av legevakt og ambulanse, sykehusinnleggelse, laboratorietester og prosedyrer (f.eks. spirometri) m.m. Kostnadsdata er hentet fra anerkjente kilder bestående av forskjellige norske kostnadsregistre og DRG-satser. Anslaget over ressursbruken i de ulike helsetilstandene i modellen er hentet fra Willson et al. (11).

Tabell 9: Helsetilstandskostnader per pasient per syklus (4 uker)

Helsetilstand		Kostnad per pasient per syklus
Kontrollert astma		
Ukontrollert astma		
Moderat eksaserbasjon		
Alvorlig eksaserbasjon	Uten sykehusinnleggelse	
	Med sykehusinnleggelse	

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer både legemiddelkostnadene og administrasjonskostnadene som er benyttet.

Når det gjelder kostnadene forbundet med de ulike helsetilstandene har det vært nødvendig med endringer i flere omganger, sammenlignet med den opprinnelige analysen. Kostnader for alvorlig eksaserbasjon er beregnet ved hjelp av andelsfordelingen mellom hvorvidt de medfører sykehusinnleggelse eller ikke. Andelsfordelingen var ikke brukt i den opprinnelige innleverte modellen, og dette ble siden korrigert av Link/Teva. Imidlertid har Legemiddelverket gjort ytterligere endringer i sin hovedanalyse ved at kostnader for alvorlig eksaserbasjon uten sykehusinnleggelse kommer til fratrukk for de som legges inn for å unngå dobbeltfakturering. Dette er nødvendig fordi kostnaden for alvorlige eksaserbasjoner uten sykehusinnleggelse i Link/Teva sin analyse er beregnet for alle som får alvorlige eksaserbasjoner. I tillegg er det rettet feil i Markov-trace da endringene ikke var utført for alle syklusene.

Legemiddelverket godtar kostnadene, slik de er beskrevet over, i den endelig oppdaterte analysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Etter flere runder med kommunikasjon mellom legemiddelverket og firma som førte til oppdateringer og store endringer i modellen, spesielt i forbindelse med utregning av kostnadene, kom firma frem til en merkostnad per vunnet QALY for bruk av reslizumab sammenlignet med Best supportive care på 628 000 NOK. Det er benyttet legemiddelkostnader svarende til maksimal AUP ekskl. mva. i beregningen. Populasjonen som er blitt undersøkt i firmaets hovedanalyse er de som har 3 eller flere eksaserbasjoner i året før inklusjon.

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Reslizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	2 471 623 NOK	1 173 252 NOK	1 298 372 NOK
Totale QALYs	14,48	12,41	2,07
Merkostnad per vunnet QALY			628 008

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i produsentens oppdaterte analyse bortsett fra følgende:

- Ytterligere justering av kostnader ved sykehusinnleggelser, se punkt 4.1.2.
- Endrede nyttevekter for eksaserbasjoner, se punkt 3.4.3.

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Reslizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	2 458 553 NOK	895 073 NOK	1 563 480 NOK
Totale QALYs	14,55	12,60	1,96
Merkostnad per vunnet QALY			798 869

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser utført av Legemiddelverket er vist i tabellen under.

Tabell 12: Enveis sensitivitetsanalyser

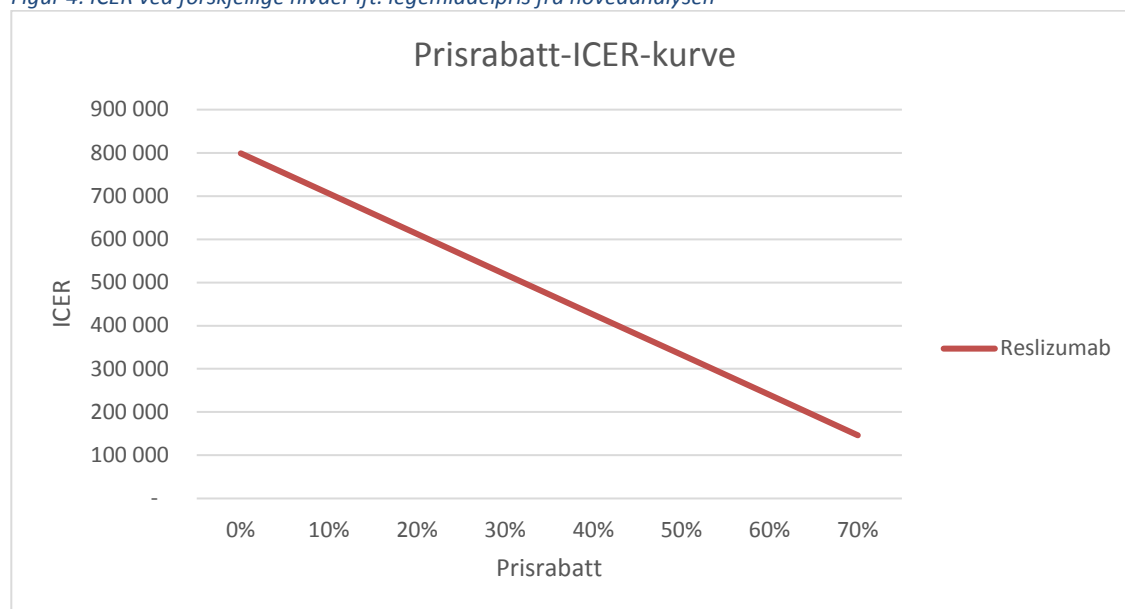
Justert parameter/variabel	Hovedscenario	Endring	ICER (diskontert)
ICER hovedscenario			798 869
Tidshorisont	60 år	20 år	928 138
		40 år	811 198
Nyttevekt alvorlig eksaserbasjon	0,535	0,33	614 702
		0,435	697 090
		0,635	935 449
Nyttevekt moderat eksaserbasjon	0,649	0,549	770 746
		0,749	829 121
Andel sykehusinnleggelse	14,50 %	6,63 %	982 077
		10 %	895 215
		20 %	703 670
Responsvurderingstidspunkt	Uke 16	Uke 52	816 193
Populasjon	≥3 eksaserbasjoner*	GINA 4/5	1 519 646
		≥2 eksaserbasjoner*	1 049 942
		≥4 eksaserbasjoner*	661 765
Multiplikator			1 479 019
			1 094 807
Gjennomsnittsvekt pasient	75,2 kg	Økt andel lettere pasienter	Moderat nedgang i ICER
		Økt andel tynge pasienter	Moderat økning i ICER

* årlig året før inklusjon

Eksaserbasjoner av typen som fører til sykehusinnleggelse er svært kostnadskrevende og ifølge norske klinikere også svært belastende for pasientenes livskvalitet. En forutsetning i modellen er at 14,5 % av eksaserbasjonene er av en slik karakter. Resultatene av sensitivitetsanalysen over viser en nedgang i ICER på 140 000 NOK ved å velge en pasientgruppe som har i gjennomsnitt 4 eller flere eksaserbasjoner årlig, sammenlignet med de som har 3 eller flere. Antallet eksaserbasjoner kan være en indikator på økende alvorlighet av sykdommen, men sier samtidig ikke noe om belastningen av hver enkelt eksaserbasjon.

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i figuren under.

Figur 4: ICER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra hovedanalysen



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON - KOSTNADSEFFEKTIVITET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av reslizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for reslizumab sammenlignet med BSC:

798 869 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,5 QALY.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Cinquaero står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir den undersøkte pasientpopulasjonen. Legemiddelverket mener at merkostnad per vunnet QALY er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om.
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Teva/Link har anslått pasientpopulasjonen med alvorlig eosinofil astma som vil være aktuell for tilleggsbehandling med anti IL-5 til å være omtrent [REDACTED] pasienter i år fem, se punkt 1.2. Anslaget er gjort på bakgrunn av litteratursøk, men er usikkert. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har ikke kunnet gi noe bedre estimat, og Legemiddelverket har derfor valgt å ta utgangspunkt i anslaget på [REDACTED] pasienter i budsjettberegningene under. Dersom reslizumab innføres er det anslått at markedet deles likt mellom reslizumab (Cinqaero) og mepolizumab (Nucala) i år fem. Dersom reslizumab ikke innføres er det anslått at mepolizumab tar hele markedet.

Mepolizumab finansieres i dag på individuell refusjon og det er økende bruk (tall fra Farmastat), men det er i hovedsak BSC som benyttes. Det er nå varslet at begge legemidlene vil bli overført til finansiering via RHFene ved 1. januar 2018. Nucala (mepolizumab) har siden lanseringen i mars 2016 blitt solgt til listepris i stadig økende omfang på individuell refusjon, og solgte i oktober 2017 172 doser. Dette er tilsvarende behandling til 172 pasienter da det doseres en enhet per måned (tall fra Farmastat). Teva/Link har anslått salgsutviklingen med utgangspunkt i dagens situasjon og antar at anti IL-5 behandling i år fem har overtatt hele markedet.

Teva/Link forventer at antall pasienter med alvorlig eosinofil astma som vil være aktuelle for tilleggsbehandling med anti IL-5 som er forventet å bli behandlet med reslizumab i de første fem årene er presentert i tabell 13. Dersom reslizumab ikke innføres anslår Teva/Link antall pasienter som vist i tabell 14.

Tabell 13: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet over den neste femårs-perioden – dersom reslizumab anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reslizumab + BSC					
BSC					
Mepolizumab + BSC					
Totalt (hele markedet)					

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet den neste femårs-perioden – dersom reslizumab IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reslizumab + BSC	0	0	0	0	0
BSC					
Mepolizumab + BSC					
Totalt (hele markedet)					

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Årskostnadene for de ulike legemidlene er vist i tabellen under. Det er kun legemiddelkostnadene som er inkludert i budsjettberegningene og er de samme benyttet i modellen, men inkludert mva.

Tabell 15: Årlige legemiddelkostnader

	Årskostnader (NOK inkl. mva)
Reslizumab	189 273
Mepolizumab	180 890
BSC	14 927
BSC (red. bruk av OCS)	8 508

Tabell 16: Kostnadsutviklingen den neste femårs-perioden – dersom reslizumab anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reslizumab + BSC					
BSC					
Mepolizumab + BSC					
Totalt (hele markedet)					

Tabell 17: Kostnadsutviklingen den neste femårs-perioden – dersom reslizumab IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reslizumab + BSC					
BSC					
Mepolizumab + BSC					
Totalt (hele markedet)					

Det er i budsjettberegningene forutsatt at reslizumab og/eller mepolizumab overtar hele markedet for de [redacted] pasientene som Teva/Link mener behandlingen vil kunne være relevant for. Dette medfører at kostnadsutviklingen er relativt lik i de to scenarioene.

5.3 BUDSJETTVERKNING

Teva/Links estimerte budsjettvirkninger ved innføring av reslizumab er presentert i tabell 18.

Tabell 18: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Reslizumab innføres					
Reslizumab innføres ikke					
Budsjettvirkning ved innføring av reslizumab					

Teva/Links beregninger av budsjettvirkning er lave ettersom det er forutsatt at dersom reslizumab ikke innføres så vil mepolizumab overta hele markedet.

Legemiddelverket er kjent med at det innenfor samme legemiddelgruppe sannsynligvis vil godkjennes ytterligere legemidler i nær fremtid. Gitt den varslede overførselen av finansieringsansvaret for alvorlig astma i statsbudsjettet for budsjettåret 2018 mener Legemiddelverket det er naturlig å se på i et samlet budsjett for å synliggjøre kostnadsutviklingen ved å innføre IL-5 behandling i sykehusene.

Beregningene viser at kostnadsutviklingen for pasientgruppen som følge av behandling med enten reslizumab eller mepolizumab vil være på i underkant av [redacted] NOK det femte året, mens tilsvarende kostnad for BSC for samme antall pasienter er beregnet å være 15 millioner NOK (i hovedsak finansiert over Folketrygden). Markedsføring og utglidning av forskrivningen til flere enn forutsatt i beregningene er mulig flere legemidler vil kunne føre til en ytterligere utvidelse av pasientgruppen som vil kunne øke budsjettanslaget. Samtidig vil flere sykehusfinansierte legemidler kunne inngå i anbud som kan gi betydelig reduksjon i budsjettvirkningene.

Anslaget på pasientpopulasjonen er usikkert. Dersom man avgrenser tilbudet til pasienter med mer uttalt eosinofil astma vil dette kunne medføre en reduksjon i pasientpopulasjonen. Dette vil virke direkte inn på beregningen av budsjettvirkningene.

Det er ikke gjort utvidede budsjettberegninger, og budsjettberegningene er avgrenset til å omfatte legemiddelkostnader. Reduksjon i sykehusinnleggelse vil kunne føre til reduksjon i budsjettvirkningene for helseforetakene. Langvarig bruk av orale kortikosteroider kan gi alvorlige bivirkninger blant annet i form av psykiske plager, osteoporose, smerter i muskler og skjelett, vektøkning med mere (10). Kostnader ved bivirkninger fra steroidebruk vil trolig reduseres ved innføring av anti IL-5-behandling. Dette vil kunne medføre reduksjon i Folketrygdens utgifter, spesielt til behandling av bivirkninger fra steroide.

Det er foreslått en økning i basisbevilgningen for budsjettåret 2018 som følge av bl.a. overføring av finansieringsansvaret for eosinofil astma (19). Legemiddelverket er ikke kjent med detaljene i beregningen av overføringen.

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser:**

Teva/Link har beregnet en budsjettkonsekvens på i underkant av [redacted] NOK i år fem. Dette er basert på at dersom ikke reslizumab innføres så vil mepolizumab overta hele markedet, altså en forutsetning om offentlig finansiering av anti IL-5-behandling.

Legemiddelverket mener budsjettberegningene i dette tilfellet bør synliggjøre kostnadsutviklingen ved å innføre IL-5 behandling i sykehusene. Basert på innsendt dokumentasjon og antagelser over har Teva/Link estimert at å behandle [REDACTED] pasienter med reslizumab og/eller mepolizumab (IL-5) vil ha et årlig salg på i underkant av [REDACTED] NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på listepris.

Budsjettvirkningen for reslizumab, dersom det blir flere aktører som deler dette markedet mellom seg, vil være avhengig av resultatet av et eventuelt anbud, den faktiske markedsfordelingen og reslizumab sin markedsandel. Disse forholdene er i dag ukjente, og budsjettberegningene er derfor usikre og forenklete.

5 DISKUSJON

Det finnes i dag to IL-5 hemmere som har markedsføringstillatelse i Norge; Nucala (mepolizumab) og Cinquaero (reslizumab). På sikt vil det også komme til flere medikamenter i samme legemiddelklasse.

Hverken ved forespørsel til kliniske eksperter, ved undersøkelse av retningslinjer eller ved gjennomgang av pasientpopulasjonskarakteristikker i anti IL-5 studier, har legemiddelverket kunnet finne frem til en konsensus om kriterier som klart definerer og begrenser hva som er en alvorlig eosinofil astma. Pasienter som får diagnosen eosinofil astma kan være både minimalt påvirket av sin sykdom i dagliglivet eller de kan være alvorlig hemmet. Legemiddelverket har i denne rapporten lagt til grunn en populasjon som er begrenset i forhold til godkjent indikasjon, ettersom det er denne populasjonen vi tror er mest aktuell for behandling med IL-5 hemmer i klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at behandling av aktuell populasjon med reslizumab gir en merkostnad per vunnet QALY (beregninger basert på listepriis) som er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

Legemiddelverkets scenarioanalyser viser at mellom gruppen som har gjennomsnittlig 3 eller flere eksaserbasjoner (av alle alvorlighetsgrader) i året før studiestart til de som har gjennomsnittlig 4, går ICER ned ca. 140 000 NOK. Antallet eksaserbasjoner kan være en markør for alvorligheten av den eosinofile astmaen, uten at denne sier noe om karakteristikkene til hver enkelt eksaserbasjon.

Datagrunnlaget i rapporten gir ikke mulighet for å skille ut de aller dårligste pasientene og se på dem isolert. Dersom dette hadde vært mulig ville alvorligheten antagelig vært høyere og forholdet mellom merkostnaden og mernytten ville vært rimeligere. Dersom reslizumab gis til flere pasienter enn antatt, også de som er mindre alvorlig rammet, vil både resultatet av analysen (ICER) og budsjettvirkningene øke.

Norske klinkere uttrykker bekymring for at behandling med IL-5 hemmer ikke skal være en mulighet i den norske helsetjenesten, spesielt for de pasienter som er svært alvorlig rammet av sykdommen. Videre bemerker klinikerne som legemiddelverket har konsultert, at det er lite annen tilleggsmedisin/annen behandling som har effekt for gruppen med alvorlig, eosinofil astma. Behandling med IL-5 hemmer er det eneste nye tilbudet om har kommet for denne gruppen pasienter på mange år. Klinikerne mener dessuten at det bør tas i betraktning at en nedgang i sykefravær vil kunne gi samfunnsmessige besparelser da en stor andel av de aktuelle pasientene er i arbeidsfør alder.

Norske klinkere legemiddelverket har konsultert har kommet frem til følgende kriterier som kan begrense bruken av anti IL-5 behandling til den pasientpopulasjonen som er særskilt hardt rammet:

Aktuelle pasienter må ha:

- Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 400 celler per mikroliter.
- Minimum to astma forverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun en forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
- Adekvat vedlikeholds-/Grunn-behandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA klassene 4 eller 5 og fremdeles være ukontrollerte.

- God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling som en forutsetning.

I tillegg må det gis følgende oppfølging:

- Pasientene må være vurdert av spesialist i lungesykdommer.
- Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.

Legemiddelverket mener at det kan være hensiktsmessig å forsøke å begrense bruken av I1-5 hemmer til den pasientgruppen som er alvorligst rammet av eosinofil astma, ettersom behandling av totalpopulasjonen med reslizumab til dagens legemiddelpris ikke er kostnadseffektiv. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad pasientkarakteristikkene som er definerte av norske klinkere gir en tydelig avgrensning fra den populasjonen som allerede er modellert i rapporten, og i hvilken grad det er mulig å gjennomføre en slik avgrensning i praksis.

Reduksjon i legemiddelkostnadene som følge av pristilbud, prisforhandling eller anbud vil redusere både resultatet av analysen (ICER) og budsjettvirkningene. Dette vil kunne føre til at en avgrensning for bruk til de mest alvorlige pasientene ikke lenger er nødvendig.

Statens legemiddelverk, 08-12-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Navn på alle saksutreder/e
Anette Grøvan
Fredrik Holmboe
Rita Hvalbye

REFERANSER

1. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *CHEST Journal*. 2016;150(4):789-98.
2. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(5):355-66.
3. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>].
4. Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma-og allergi-sykdommer 2008-2012. 2008 [Available from: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/astmastrategi.pdf?id=2265168>].
5. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.
6. Helsedirektoratet. Overføring av finansieringsansvar for legemidler mot HIV, Hepatitt B og C og alvorlig astma fra og med 1. januar 2018 2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/horinger/overforing-av-finansieringsansvar-for-legemidler-mot-hiv-hepatitt-b-og-c-og-alvorlig-astma-fra-og-med-1-januar-2018#høringsnotat>].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cinqaero (reslizumab) 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf].
8. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti - interleukin - 5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta - analyses of randomized placebo - controlled trials. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(1):129-38.
9. Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0166833.
10. Norsk legemiddelhåndbok. L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/43999>].
11. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β -agonists. *Applied health economics and health policy*. 2014;12(4):447-59.
12. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007;16:22-7.
13. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(4):1167-75. e2.

14. Statistisk sentralbyrå. Dødlighetstabeller, etter kjønn og alder 2015 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2016-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=256914>].
15. Roberts NJ, Lewsey JD, Gillies M, Briggs AH, Belozeroff V, Globe DR, et al. Time trends in 30 day case-fatality following hospitalisation for asthma in adults in Scotland: a retrospective cohort study from 1981 to 2009. *Respiratory medicine*. 2013;107(8):1172-7.
16. Dutile S, Kaptchuk TJ, Wechsler ME. The placebo effect in asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14(8):456.
17. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):74.
18. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>].
19. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 1 S (2017–2018). 2017.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med BSC.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Teva/Link har anslått alder basert på et gjennomsnitt fra studiene 3082 og 3083. Dette ser ut til å stemme rimelig godt med aldersoversikt fra ulike studier (8, 9). Legemiddelverket har derfor benyttet 47 år i sine beregninger.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁸. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁹ og Burstrøm et al (2001)¹⁰. *Tabell 20* viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. Prognosen er dermed beregnet for en gjennomsnittspasient på 47 år som har alvorlig eosinofil astma med ≥ 3 eksaserbasjoner og som får behandling med BSC.

⁸ SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁹ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

¹⁰ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «Kontrollert astma» livskvalitetsvekt 0,92. Livskvalitetsvekten for en 47-åring i gjennomsnittsbefolkningen er lavere – den er 0,82 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Det er ulogisk at en person med eosinofil astma skal ha høyere livskvalitetsvekt enn gjennomsnittsbefolkningen. Ved at tilstanden kontrollert astma har en høyere vekt enn en 47-åring i gjennomsnittsbefolkningen vil alvorlighetsberegningen kunne overestimere prognosen. Legemiddelverket har derfor justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,82/0,92.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved $RPT = APT / QALY_{SA}$

Tabell 19: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	47 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	28,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	23,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	20,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7,5
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	26 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,5 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 20 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹¹.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

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

Tabell 20: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: 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 blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytt 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenkes 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 sensitivetsanalyse (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 *sensitivetsanalyse* 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 sensitivetsanalyse (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 sensitivetsanalyse 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.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
