

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_114

Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-02-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Adcetris (brentuksimabvedotin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Adcetris i henhold til bestilling: «ID2019_114 brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

Bakgrunn

Adcetris er et legemiddel til behandling av sALCL. Den generelle kliniske effekten av kombinasjonsbehandlingen Adcetris + syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon (CHP) ved førstelinjebehandling av sALCL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Adcetris er fra tidligere godkjent til behandling av pasienter med tilbakefall av sALCL. Om lag 17 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling med Adcetris i kombinasjon med CHP hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Pasientene som er aktuelle for behandling med Adcetris i kombinasjon med CHP, får per i dag behandling med syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) (med eller uten etoposid) i norsk klinisk praksis. Hvis Adcetris innføres, vil vinkristin i CHOP kjemoterapiregimet og eventuelt etoposid, bli erstattet.

Effekt og sikkerhet av Adcetris i kombinasjon med CHP er dokumentert i den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindende fase III-studien ECHELON-2, der Adcetris i kombinasjon med CHP ble sammenlignet med CHOP. Studien viste at Adcetris i kombinasjon med CHP ga en forlenget progresjonsfri- og totaloverlevelse sammenlignet med CHOP.

Legemiddelverket mener at effekten av Adcetris i kombinasjon med CHP er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at sALCL er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sALCL for denne populasjonen behandlet med CHOP har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Adcetris i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP:

- 414 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 336 000 NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen som følge av kun legemiddelkostnader av Adcetris i kombinasjon med CHP og CHOP ved førstelinjebehandling (med maks AUP) vil være om lag 11 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (med maks AUP) vil være om lag 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Adcetris (brentuksimabvedotin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Adcetris i henhold til bestilling: «ID2019_114 brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)», og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

Pasientgrunnlag i Norge

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at om lag 17 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling med Adcetris i kombinasjon med CHP hvert år i Norge, basert på data fra Kreftregisteret. Ifølge dem vil pasienter med dårlig prognose være aktuelle for behandling med brentuksimabvedotin (BV) + CHP (syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon), mens de med bedre prognose (ALK+, <IPI2) vil få CHOP/CHOEP. Hvor mange dette vil utgjøre er noe usikkert. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at sALCL er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sALCL for denne populasjonen behandlet med syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes nasjonale behandlingsretningslinjer for sALCL utgitt av Helsedirektoratet (1). Ved aggressiv T-celle lymfom er primærbehandling med CHOP-basert kjemoterapi hver 14. eller 21. dag i 6 sykluser vanligst. Etoposid kan gis som tillegg til CHOP hos pasienter som ifølge klinikere vil tåle det og som er yngre enn 60 år.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den randomiserte, dobbeltblindende, placebokontrollerte fase III-studien ECHELON-2 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og som dokumentasjon for denne metodevurderingen. I studien ble BV i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP hos pasienter med sALCL (N=316). 3-årsoppfølgingsdata viste at 65,5 % av pasientene i BV+CHP og 50,2 % i CHOP ikke hadde opplevd en PFS-hendelse. Det ble demonstrert signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i BV+CHP sammenlignet med CHOP (HR=0,59; 95 % KI: 0,42-0,84; p=0,0031). For OS viste 3-årsoppfølgingsdata at 81,3 % av pasientene i BV+CHP og 72,3 % i CHOP armen fortsatt var i live.

Sikkerhet

De vanligste forekommende behandlingstrengende bivirkninger (uansett årsak) i BV+CHP armen i studien var: kvalme, perifer sensorisk nevropati, nøyтроpeni, diaré, forstoppelse, brekning, fatigue og alopesi. Nivå av kvalme, perifer sensorisk nevropati, diaré, brekning og fatigue var litt høyere i intervensjonsarmen enn det som ble observert i komparatorarmen. Behandlingen ble avbrutt på grunn av bivirkninger i 6 (4%) og 14 (9%) av pasientene og alvorlige bivirkninger opptrådte hos 51 (32%) og 55 (36%) pasienter i henholdsvis BV+CHP og CHOP armen.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

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

- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for PFS. Begge behandlingsarmene parametriseres med generalisert gamma funksjoner.
- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for OS; lognormal for CHOP og loglogistisk for BV+CHP.
- Nyttegevinst ved konsoliderende HMAS ekskluderes.
- Tidshorisonten endres fra 30 til 45 år.
- Antall sykluser ved påfølgende behandling med brentuksimabvedotin endres fra 8,23 til 6 sykluser.
- Andeler av pasienter som får konsoliderende HMAS endres fra 23 % og 13 % for henholdsvis BV+CHP og CHOP til 60 % i begge behandlingsarmene.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BV+CHP	CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	969 681	501 857	467 824
Totale QALYs	8,54	7,41	1,13
Totale leveår	11,89	10,49	1,39
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			414 448
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			335 646

Merkostnad for behandling med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva) er:

- 414 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 336 000 NOK per vunnet leveår.

Takeda sin basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Resultater fra firmaets analyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BV+CHP	CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	942 008	452 055	489 953
Totale QALYs	8,96	7,44	1,52
Totale leveår	12,39	10,48	1,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			322 205
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			256 099

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 11 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er ICER omtrent 414 000 NOK per QALY. Legemiddelverket mener det er usikkerhet knyttet til ekstrapolering av effektdata på grunn av manglende data og anslag fra klinikere. I scenarioanalyser har Legemiddelverket demonstrert hvordan kostnadseffektiviteten endrer seg ved framskriving med mer konservative og optimistiske funksjoner.

ECHELON-2 studien demonstrerte signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i BV + CHP sammenlignet med CHOP. Dersom effekten av BV+CHP er god nok, kan trolig flere pasienter

være aktuelle for konsoliderende HMAS. Legemiddelverket har ikke vurdert effekten av dette på økt ressursbruk eller forventet langtidsoverlevelse og det er noe usikkerhet forbundet med dette.

Med utgangspunkt i innspill fra det kliniske miljøet om at det vil være cirka 17 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med BV+CHP har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM (SALCL)	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV TIDLIGERE UBEHANDLET SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM I KOMBINASJON MED SYKLOFOSFAMID, DOKSORUBICIN OG PREDNISOLON	16
1.4.1 Behandling med brentuksimabvedotin	16
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	16
1.4.3 Komparator	17
1.4.4 Behandling med CHO(E)P	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	20
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR	25
3.4 UTFALLSMÅL	26
3.4.1 Effekt	26
3.4.2 Bivirkninger	45
3.4.3 Helsenytt/helsetap	47
4 ØKONOMISK ANALYSE	51
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	51

4.1.1	Analyseperspektiv	52
4.1.2	Kostnader (input data).....	52
4.2	RESULTATER.....	58
4.2.1	Firmaets base caseanalyse	58
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	58
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	60
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio.....	61
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	62
6	OPPSUMMERING	63
	REFERANSER.....	65
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	68
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	72
	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	72
	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	73
	Budsjettvirkning	74
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	76
	ID2019_114 HURTIG METODEVURDERING AV ADCETRIS (BRENTUKSIMABVEDOTIN)	76

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_114: Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Takeda
Preparat:	Adcetris
Virkestoff:	Brentuksimabvedotin
Indikasjon:	<i>Adcetris i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednisolon (CHP) til voksne med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).</i>
ATC-nr:	L01X C12

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	20-10-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-09-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	16-09-2020 29-10-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-09-2020 20-11-2020 26-11-2020
Rapport ferdigstilt:	12-02-2021
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 40 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 171 dager.
Saksutredere:	Maria Lexberg Kristie van Lieshout Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Peter Albert Meyer Unn-Merete Fagerli

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

AIC	Akaike Informasjonskriterium
alloSCT	Allogen stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
APT	Absolutt prognosetap
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BV	Brentuksimabvedotin
CHP	Syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon
CHOEP	Syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednisolon og etoposid
CHOP	Syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon
CUA	kostnad-per-QALY analyse
CR	Komplett remisjon
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HMAS	Autolog stamcelletransplantasjon
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPI	International Prognostic Index
IRF	Independent Review Facility
LDH	Laktatdehydrogenase
MVA	Merverdiavgift
NHL	Non-Hodgkin lymfom
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PTCL	Perifert T-celle lymfom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
sALCL	Systemisk Anaplastisk storcellet lymfom
ToT	Behandlingsvarighet

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandlingen brentuksimabvedotin (BV), syklofosamid, doksorubicin og prednisolon (CHP). Kombinasjonsbehandlingen er indisert til voksne pasienter med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). BV har fra før godkjent indikasjon blant annet til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær sALCL. Takeda har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av BV i kombinasjon med CHP sammenlignet med syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP).

1.2 SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM (sALCL)

Lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet og oppstår i kroppens lymfeceller.

Maligne lymfomer deles i to hovedgrupper:

- Hodgkins lymfom
- Non-Hodgkin lymfom.

Non-Hodgkin lymfom (NHL) er en samlebetegnelse for rundt 25 forskjellige undertyper av lymfekreft, som inkluderer blant annet B-cellelymfomer og T/NK-cellelymfomer. Hver enkelt undertype har ulike symptomer, sykdomsforløp og behandlinger. En av undergruppene av T/NK-cellelymfomer er anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), en rasktvoksende og aggressiv sykdom med hyppig forekomst av tilbakefall etter behandling. ALCL er en relativt sjelden krefttype som utgjør rundt to prosent av lymfekrefttilfellene i Norge og deles inn i de to videre undergruppene kutan ALCL og systemisk ALCL (sALCL).

Ifølge Kreftregisterets årsrapport fra 2018 var det 1 232 personer som fikk diagnosen Hodgkin eller non-Hodgkin lymfom det året, hvorav 1 078 personer ble diagnostisert med sistnevnte (2).

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med ubehandlet sALCL. Det estimeres av Takeda at pasientpopulasjonen med sALCL utgjør om lag 15-19 pasienter årlig. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at det vil være i snitt mellom 17 pasienter som får diagnosen sALCL hvert år. sALCL er en svært sjelden hematologisk sykdom som uttrykker antigenet CD30 og har en aggressiv og rask progressiv klinisk utvikling. Det finnes 2 varianter av sALCL, ALK-positive og ALK-negative lymfomer. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) reseptoren er en membranbundet tyrosinkinase. Avvikende ALK-former er også knyttet til flere andre kreftformer, som f.eks. ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft. Prognosen for sALCL er svært avhengig av hvilken ALK subtype den tilhører, pasientenes alder og International Prognostic Index (IPI) score (se Tabell 3 og Figur 1). Pasienter med ALK-negativ lymfom har en dårligere prognose enn de med ALK-positiv lymfom. Negative prognostiske faktorer i en IPI score er:

- Alder > 60 år
- ECOG status > 2

- Forhøyet LDH nivå
- Ann Arbor stadium III eller IV¹
- 1 ekstranodal affeksjon

Ved alder < 60 år benytter man en såkalt aldersjustert IPI der følgende 3 faktorer har en uavhengig negativ prognostisk verdi:

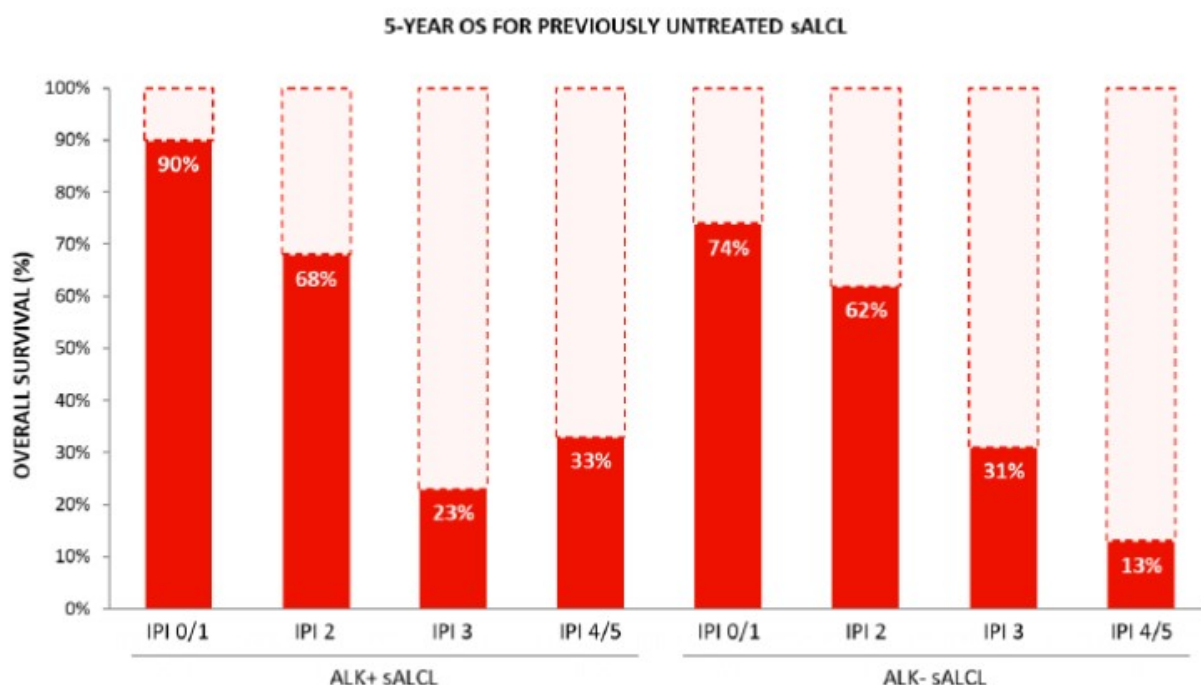
- Forhøyet LDH nivå
- ECOG status > 2
- Ann Arbor stadium III eller IV

Høy IPI score er forbundet med dårligere prognose (se Figur 1).

Tabell 3 Overlevelse for T-celle lymfom subtyper etter IPI score. Kilde: (3).

Diagnosis	%	5-Year OS	
		IPI 0/1	IPI 4/5
PTCL-NOS	32	50	11
Angioimmunoblastic	32	56	25
Nasal NKTCL	42	57	0
Extranasal NKTCL	9	17	20
ATLL	14	28	7
ALCL, ALK+	70	90	33
ALCL, ALK–	49	74	13
Enteropathy-type	20	29	14
Primary cutaneous ALCL	90	100	NA
Hepatosplenic	7	0	0
Subcutaneous panniculitis-like	64	60	0

¹ Ann Arbor: Ann Arbor klassifikasjonen (stadium I-IV) benyttes for beskrivelse av sykdomsutbredelse ved både non-Hodgkins og Hodgkins lymfom. For stadiefastsettelsen tas lymfomets utbredelse og nærvær/fravær av konstitusjonelle symptomer i betraktning.



Figur 1 5-års overlevelse etter IPI score. Kilde: (4).

ALK- sALCL populasjonen kan videre inndeles etter DUSP22 og TP53 mutasjon. Pasienter med DUSP22 mutasjon har muligens bedre prognose enn de med TP53 mutasjon (5). Foreløpig testes det ikke for disse mutasjonene på alle norske sykehus.

Klinisk presenterer sykdommen seg ofte i stadium III eller IV ved B-symptomer (feber, nattsvette, kvalme, vekttap etc). B-symptomer er ikke-spesifikke systemiske symptomer som kan assosieres med tilstedeværelsen av et lymfom. Det er hovedsakelig tre symptomer - utilsiktet vekttap, feber og nattsvette – som anses å være i denne kategorien. Disse symptomene er tradisjonelt blitt assosiert med Hodgkins sykdom og ikke-Hodgkins lymfom.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP vil brukes til behandling av sALCL, som anses som alvorlig.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med sALCL. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

1.4 BEHANDLING AV TIDLIGERE UBEHANDLET SYSTEMISK ANAPLASTISK STORCELLET LYMFOM I KOMBINASJON MED SYKLOFOSFAMID, DOKSORUBICIN OG PREDNISOLON

1.4.1 Behandling med brentuksimabvedotin

- **Indikasjon**
Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til voksne pasienter med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL). Adcetris har flere andre indikasjoner som ikke er omtalt i denne vurderingen.
- **Virkningsmekanisme**
Antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30+- tumorceller. Binding av ADC til CD30 initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter går inn i lysosomet. Inne i cellen frigjøres virkestoffet MMAE. Binding av MMAE til tubulin forstyrrer mikrotubulinettverket i cellen, induserer cellesyklusstans og fører til apoptose av tumorcellen.
- **Dosering**
Anbefalt dose i kombinasjon med kjemoterapi (CHP) er 1,8 mg/kg administrert som en i.v. infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke i 6-8 sykluser. Primærprofylakse med G-CSF anbefales fra 1. dose.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene er blant annet nøyтроpeni, anemi, infeksjon, feber, fatigue og gastrointestinale bivirkninger som diare, kvalme, brekninger, forstoppelse og magesmerter. BV-relaterte alvorlige bivirkninger som forekom hos ≥ 2 % av pasientene i BV+CHP armen var febril nøyтроpeni (11 %), pneumoni (4 %), og nøyтроpeni og sepsis (2 % hver) (6).

Det henvises til preparatomtalen for Adcetris, Sendoxan (syklofosfamid), Adriamycin (doksorubicin) og Prednisolon (prednisolon) for ytterligere beskrivelse (7-10).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes nasjonale behandlingsretningslinjer for sALCL utgitt av Helsedirektoratet (1). Ved aggressiv T-celle lymfom er primærbehandling med CHOP-basert kjemoterapi hver 14. eller 21. dag vanligst. Behandlingsmålet er kurativt. Ifølge de Nasjonale faglige retningslinjene anbefaler man at pasienter med ALK+ lymfomer behandles med CHOP-baserte regimer, mens pasienter <65 år med negative prognostiske faktorer som anført over behandles med CHOP +/- etoposid hver 14. dag (CHO(E)P-14) etterfulgt av høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Pasienter < 65 år med ALK- lymfomer behandles med CHO(E)P-14 etterfulgt av HMAS, mens eldre pasienter behandles med CHOP-14/21. Klinikere som Legemiddelverket har hatt kontakt med har påpekt at CHOP-21 er standard hos eldre mens yngre gjerne behandles med CHOP-14. Etoposid i tillegg til CHOP-14 (CHOEP-14) vurderes ved utbredt sykdom og dersom det anses som tolerabelt.

Plasseringen av BV+CHP i behandlingsalgoritmen i denne metodevurderingen er for pasienter med ubehandlet sALCL. Standardbehandling for denne indikasjonen er CHOP-21 og CHOP-14 med eller uten etoposid (CHOEP-21 og CHOEP-14). Dermed vil det være disse aktive behandlingene som fortrenses.

Ifølge klinkere Legemiddelverket har vært i kontakt med er tilleggseffekt på OS hos pasienter med sALCL ikke dokumentert i en randomisert studie for verken etoposid eller 14-dagers syklus, men det gis til pasienter hvor klinikere tror de vil tåle det og/eller har aggressiv sykdom. Ifølge norske retningslinjer ligger en stor tysk studie til grunn hvorfor etoposid legges til CHOP kjemoterapi. I denne studien vises det at non-Hodgkin pasienter (86% av disse med B-cell lymfom) under 60 år med normal LDH har høyere responsrater og bedre sykdomsfri overlevelse ved å få etoposid i tillegg til CHOP (11).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) og CHOP med etoposid (CHOEP). Ettersom tilleggseffekt av etoposid for sALCL pasienter ifølge klinikere ikke er dokumentert i en randomisert studie, vil hovedfokus være på CHOP siden det for denne komparatoren foreligger en head-to-head studie.

1.4.4 Behandling med CHO(E)P

- Indikasjon
Behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).
- Virkningsmekanisme
CHOP er en cellegiftbehandling som består av medikamentene doksorubicin, cyklofosamid, vinkristin og prednisolon. Vinkristin (O) som ikke inngår i BV-CHP-behandlingen, stanser celledelingen i metafasen ved å forstyrre syntesen av mikrotubuli. Etoposid, som gis i noen tilfeller i kombinasjon med CHOP, er et cellegift som har cytostatisk effekt i den sene S-fasen og tidlige G2-fasen av cellyklusen.
- Dosering
CHOP gis i henhold til anbefalingene i de Nasjonale retningslinjene (1):

Tabell 4. Dosering CHOP-21.

CHOP-21 kur		
Cyklofosamid	750 mg/m ² i.v.	Dag 1
doksorubicin	50 mg/m ² i.v.	Dag 1
Vinkristin	1,4 mg/m ² , max 2 mg i.v.	Dag 1
Prednisolon	50 mg x 2 per os	Dag 1-5
Ny kur hver 3. uke		

For noen pasienter vil det være aktuelt med en ny kur hver 14. dag (CHOP-14) og yngre pasienter

(<65 år) vil i noen tilfeller få etoposid (100 mg/m² i.v. dag 1–3) i tillegg til CHOP (CHO(E)P). Eldre pasienter behandles med CHOP-14/21.

- Bivirkninger

Vinkristin-relaterte bivirkninger som oppstod hos ≥2% av pasientene i CHOP-armen var febril nøyтроpeni (10%) og nøyтроpeni (2%) (6). Ifølge SPCen er den vanligste bivirkningen håravfall, som opptrer hos 20 - 70 % av pasientene. De mest problematiske bivirkningene er nevromuskulære manifestasjoner. Bivirkningene er som regel reversible og doserelaterte.

Dosebegrensende benmargssuppresjon er den mest betydelige toksisiteten forbundet med etoposidterapi. I kliniske studier der etoposid ble administrert som enkeltbehandling med en total dose på ≥450 mg/m², var de vanligste bivirkningene av en hvilken som helst alvorlighetsgrad leukopeni (91 %), nøyтроpeni (88 %), anemi (72 %), trombocytopeni (23 %), asteni (39 %), kvalme og/eller oppkast (37 %), alopesi (33 %) og frysninger og/eller feber (24 %).

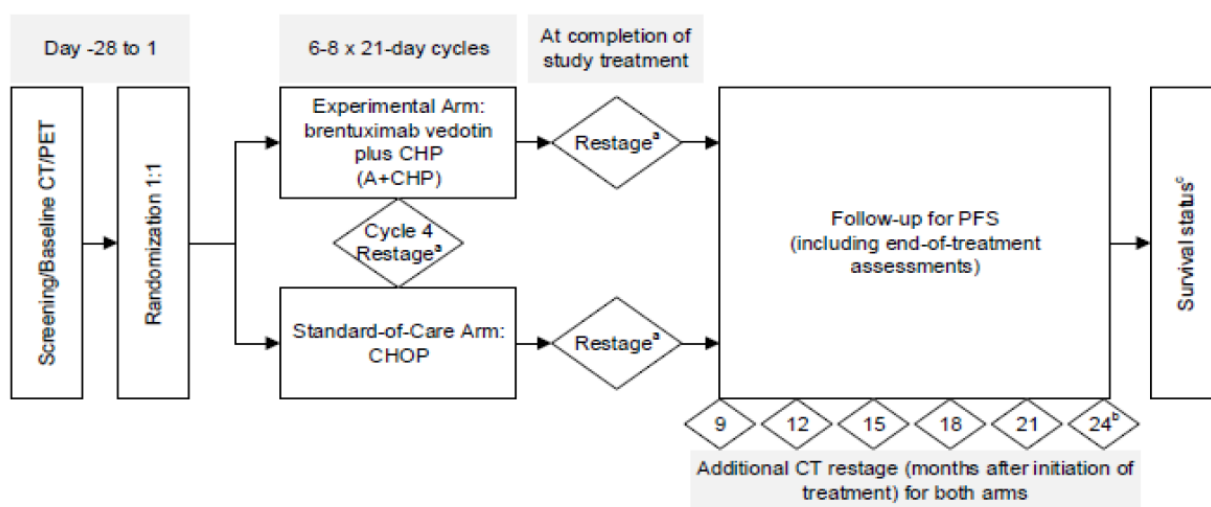
De vanligste forekommende behandlingstrengende bivirkninger (uansett årsak) i CHOP-armen i ECHELON-2 studien var: kvalme, perifer sensorisk nevropati, nøyтроpeni, diaré, forstoppelse, brekning, fatigue og alopesi.

Det henvises til preparatomtalen for Sendoxan (syklofosamid), Adriamycin (doksorubicin), Vincristine (vinkristin) og Prednisolon (prednisolon) for ytterligere beskrivelse (8-10, 12).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Brentuximabvedotin ble innvilget markedsføringstillatelse i 2020 basert på evalueringen av at nytten overstiger risikoen ved bruk til behandling av sALCL, som er en undergruppe av CD30-positiv perifer T-celle lymfom. I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra den internasjonale kliniske studien ECHELON-2 kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

Metodevurderingen av brentuximabvedotin baserer seg på resultater fra den randomiserte, placebokontrollerte, dobbelblindede, multisenter fase III-studien ECHELON-2. I studien ble effekt og sikkerhet av brentuximabvedotin i kombinasjon med kjemoterapi (CHP) sammenlignet med kjemoterapi (CHOP) til voksne pasienter med CD30-positiv perifer T-celle lymfom. 452 pasienter ble randomisert (1:1) til å motta 6-8 syklus med enten BV+CHP eller CHOP i 21-dagers syklus (se Figur 2).



Figur 2 ECHELON-2 studiedesign.

ITT populasjonen av ECHELON-2 inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ perifert T-celle lymfom (PTCL, N=452), men legemiddelet har kun fått innvilget MT for pasienter med sALCL (N=316), som er en subpopulasjon av CD30+ PTCL. Denne metodevurderingen fokuserer på denne subpopulasjonen.

Randomisering ble stratifisert etter histologisk subtype i henhold til lokal patologivurdering og etter internasjonal prognostisk indekspoengsum (IPI). Randomisering ble stratifisert etter:

- ALK-positiv sALCL vs. alle andre histologiske typer (lokal patologivurdering)
- IPI (0-1, 2-3 og 4-5)

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 5 Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	ECHELON-2 (SGN35-014)
Populasjon	Pasienter med nydiagnostisert perifer T-celle lymfom med en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 (n=452)
Intervensjon	Brentuximab vedotin (1.8 mg/kg every 3 weeks by IV infusion for 6-8 cycles) + CHP
Sammenlikning/ kontrollarmen	CHOP
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) pr Independent Review Facility (IRF)
Sekundære utfallsmål	PFS pr IRF i pasienter med sALCL Komplett remisjon Total overlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Insidens av bivirkninger
Bivirkninger	Vanligste rapporterte bivirkninger: kvalme, perifer sensorisk nevropati, nøytropeni, diare og forstoppelse

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den innsendte kliniske dokumentasjonen er basert på ECHELON-2 studien. Studien er av hensiktsmessig størrelse og en blindet randomisert placebokontrollert fase III-studie, noe som øker sikkerheten til effektdataene og de pasientrapporterte livskvalitetsdataene. Studien lå til grunn for innvilgning av markedsføringstillatelse og er tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av brentuximabvedotin til behandling av sALCL.

Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser.

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

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Basert på tall fra firma og estimater fra norsk klinisk praksis (basert på tall fra Kreftregisteret), antar Legemiddelverket at det er ca. 17 pasienter årlig som faller innunder gjeldende indikasjon. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med viser til tall fra Kreftregisteret som anslår at 44 % er ALK+ og 56 % ALK-. Andelen med ALK+ sALCL i Norge er litt lavere sammenlignet med observasjoner gjort andre steder hvor det anslås at om lag 50-80 % av de med diagnosen sALCL har ALK+ sALCL (4). Videre oppgir klinikere at pasienter med ALK+ lymfom vanligvis er yngre enn de med ALK- lymfom og at førstnevnte har en bedre prognose. En norsk kliniker antar at median alder på disse pasientene vil være tilsvarende median alder i ECHELON-2 (ca. 55 år); gjennomsnittsalder for pasienter med ALK+ sALCL anslås å være 39 år og gjennomsnittsalder for pasienter med ALK- sALCL er 60 år. Pasientkarakteristikaene for disse gruppene vil være noe forskjellige. Pasienter med ALK+ sALCL har bedre prognose enn pasienter med ALK- sALCL. ALK- sALCL populasjonen kan videre inndeles etter DUSP22 og TP53 mutasjon. Pasienter med DUSP22 mutasjon har bedre prognose enn de med TP53 mutasjon i noen små studier. Dataene som foreligger om disse mutasjonene er preliminære og det er foreløpig uklart om dette vil ha behandlingsmessige konsekvenser. De fleste sykehus i Norge tester ikke for disse mutasjonene, men ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med er det forventet at det sannsynligvis settes opp etter hvert.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra ECHELON-2 studien, Tabell 6 gir en oppsummering av pasientkarakteristika. ITT populasjonen er diagnostisert med CD30 positiv perifer T celle lymfom, hvorav protokollen fastslo at 75 % ± 5 % av de registrerte pasientene skulle ha en sALCL diagnose for å støtte det sekundære endepunktet for PFS for denne populasjonen. Aktuelle pasienter var ≥ 18 år, og studiepopulasjonen ble begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen³ (dvs. grad ≤ 2).

Tall fra Kreftregisteret viser at sALCL pasientpopulasjonen kan deles inn i 44 % ALK+ og 56 % ALK-. Fordelingen av ALK+/ALK- er i ECHELON-2 derimot 30 % ALK+ og 70 % ALK- pasienter. Firma har ikke

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

³ ECOG PS: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

undersøkt DUSP22 og TP53 mutasjoner og det foreligger dermed ingen informasjon om fordelingen av disse mutasjonene mellom BV+CHP og CHOP armene. Pasientene ble randomisert ved 132 studiesentre i Nord-Amerika, Europa og andre regioner, inkludert Asia-Stillehavsregionen og Midtøsten. Det foreligger ingen opplysninger om fordelingen av pasientene fra de ulike landsdelene mellom armene i studien for sALCL, men bare for ITT populasjonen.

Pasientene måtte, etter lokal patologisk vurdering, ha CD30 positiv PTCL og undergruppen med ALK+ sALCL skulle ha en IPI score ≥ 2 . I tillegg måtte pasientene ha normal lever- og nyrefunksjon, ingen nøytropeni eller trombocytopeni og pasienter som tidligere hadde fått en behandling med brentuximabvedotin ble ekskludert.

Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline i ECHELON-2 (kilde: innsendt dokumentasjon)

		sALCL POPULATION	
		BV+CHP arm (n=162) n (%)	CHOP arm (n=154) n (%)
Sex	Men	95 (59)	110 (71)
	Women	67 (41)	44 (29)
Median age, years (range)		55.0 (18-85)	54.0 (18-83)
ECOG performance†	0	58 (36)	53 (34)
	1	62 (38)	61 (40)
	2	41 (25)	40 (26)
Diagnosis‡	sALCL	162 (100)	154 (100)
	ALK positive	49 (30)	49 (32)
	ALK negative	113 (70)	105 (68)
Disease stage at diagnosis§	I	12 (7)	7 (5)
	II	22 (14)	27 (18)
	III	29 (18)	46 (30)
	IV	99 (61)	74 (48)
Baseline IPI score¶	0	7 (4)	14 (9)
	1	34 (21)	18 (12)

	2	58 (36)	60 (39)
	3	37 (23)	40 (26)
	4	22 (14)	16 (10)
	5	4 (2)	6 (4)

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

Pasientpopulasjonen i den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på pasientkarakteristika fra ECHELON-2. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

	Inputvariabel	Kilde
Startalder	52 år	Gjennomsnittsalder sALCL populasjon i ECHELON-2
Andel kvinner	35 %	sALCL populasjon i ECHELON-2
Kroppsoverflate	1,87 m ²	ECHELON-2
Vekt	75,45 kg	ECHELON-2

Startalderen og kjønnsfordelingen i modellen benyttes til å modellere dødelighet til pasientene som ikke dør som følge av kreftsykdommen, dvs. i henhold til den generelle dødeligheten i befolkningen. Alder er i tillegg knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.3). Kroppsoverflate og vekt benyttes for å estimere forbruk av legemidler og ta hensyn til svinn.

Legemiddelverkets vurdering

Baseline karakteristika av pasienter i ECHELON-2 er ikke helt i samsvar med norsk klinisk praksis når det gjelder forekomst av ALK+/-, men Legemiddelverket har fått tilbakemeldinger fra det kliniske fagmiljøet om at populasjonen likevel er tilstrekkelig sammenliknbar med den som sees i norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis er 44% av tilfellene ALK+ og 56 % ALK-. I ECHELON-2 er forekomsten 30 % ALK+ og 70 % ALK-. Ettersom DUSP22 og TP53 mutasjoner med muligens svært forskjellig prognoser forekommer i ALK+ populasjonen, blir det noe usikkerhet knyttet populasjonen og hvorvidt pasienter med disse mutasjonene er blitt jevnt fordelt mellom armene. I dag testes det ikke for disse mutasjonene hos ALK- pasienter på alle sykehus i Norge, men som klinikerer Legemiddelverket var i kontakt med påpekte, er det tenkelig at dette etter hvert innføres. Foreløpig er det uklart hva slags behandlingsmessige konsekvenser dette vil ha.

Basert på tilgjengelige retningslinjer og erfaringer fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at pasientpopulasjonen som inngår i indikasjonsordlyden for brentuksimabvedotin i Norge i utgangspunktet vil kunne deles i to grupper hvor behandlingsstrategien vil være forskjellig:

- 1) høyrisiko ALK+ og ALK- og de med dårlig prognose vil behandles likt og vil trolig få brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP

2) lavrisiko ALK+/de med god prognose vil fortsatt få CHOP +/- etoposid

Hvor stor andel av pasienter med sALCL som vil få brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP er usikkert, men klinisk presenterer sykdommen seg ofte i stadium III eller IV med B-symptomer. Ettersom ALK+ pasientene i ECHELON-2 måtte ha en IPI score på ≥ 2 og en stor andel av pasientpopulasjonen er ALK- og dermed har dårlig prognose, gjenspeiler populasjonen i ECHELON-2 sannsynligvis i stor grad den pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis som vil bli tilbudt brentuksimabvedotin hvis det tas i bruk. En forskjell en kliniker påpekte er at man i Norge også vurderer CHOP til pasienter med ECOG 3 og 4 dersom lymfomet er årsaken til ECOG, slik at det er mulig at pasienter med dårligere allmenntilstand enn i studien vil få behandling i norsk klinisk praksis.

Den norske klinikerer Legemiddelverket har konferert med antar at median alder for sALCL muligens kan være tilsvarende det som observeres i ECHELON-2 på grunn av sammensetningen av en gruppe pasienter som er unge (ALK+) og en gruppe som er relativt gamle (ALK-). Ifølge klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med er median alder for ALK+ 37 år, gjennomsnittsalder 39, for ALK- er median alder 62 år, gjennomsnittsalder 60. Hvis man legger til grunn fordelingen av ALK+ og ALK- i Norge og indikasjonsordlyden, vil gjennomsnittsalderen være 51 år. Pasientandelen i ECHELON-2 med ALK- sALCL er større enn det man ser for hele sALCL pasientpopulasjonen i Norge, noe som forklarer den noe høyere gjennomsnittsalderen i ECHELON-2. Ettersom klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at pasientene som er i ECHELON-2 i stor grad kommer til å samsvare med de pasientene som vil bli behandlet med BV+CHP i Norge, aksepterer Legemiddelverket gjennomsnittsalderen på 52.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er forventet at brentuksimabvedotin vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon (CHP) til voksne med tidligere ubehandlet sALCL. I følge preparatomtalen behandles pasienter med BV+CHP hver 3. uke i 6-8 sykluser. En norsk kliniker Legemiddelverket har konferert med mener at BV+CHP kun vil bli brukt i 6 sykluser.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i ECHELON-2 fikk brentuksimabvedotin, syklofosfamid, doksorubicin og prednisolon administrert i henhold til godkjente preparatomtaler.

BV+CHP:

- Brentuksimabvedotin (BV): 1,8 mg/kg som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Syklofosfamid (C): 750 mg/m² som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Doksorubicin (H): 50 mg/m² som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Prednisolon (P): 100 mg peroralt (på dag 1-5 i hver 21-dagers syklus)

Dette ble gjentatt hver 3. uke (21 dager) i 6 til 8 sykluser. Antall sykluser ble bestemt ved baseline etter utprøvers skjønn. Gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 6,2 (SD: 1,3 sykluser).

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

I den helseøkonomiske modellen har Takeda lagt til grunn de anbefalte doseringene fra preparatomtalene og ECHELON-2. Behandlingsvarighet tilsvarer det som ble observert blant sALCL populasjonen i intervensjonsarmen i ECHELON-2, og er begrenset til maks. 6 sykluser, som er norsk klinisk praksis. Legemiddelkostnadene inkluderes som en kostnad hver tredje uke i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at innsendt klinisk dokumentasjon samsvarer relativt godt med det som antas å bli norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Basert på behandlingsretningslinjene skissert i handlingsprogrammet (1) og erfaringer fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at det ikke er relevant å peke ut kun CHOP som eneste cytostatikaregime for denne pasientgruppen, da de yngre (< 60 år) og der man anser det som tolerabelt ofte får etoposid i tillegg til CHOP. Pasientene kan bli behandlet i 14-dagers eller 21-dagers syklus, avhengig av alder og prognose.

Norske klinikere har uttalt at CHOP 21-dagers syklus er standard hos de fleste eldre og skrøpelige, mens yngre behandles med 14-dagers syklus. Utbredt sykdom behandles i norsk klinisk praksis med CHO(E)P 14 dersom det anses som tolerabelt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Komparator i ECHELON-2 var behandling som i intervensjonsarmen, men brentuksimabvedotin var erstattet med vinkristin. Doseringsregimet er i henhold til godkjente preparatomtaler og er oppsummert nedenfor:

CHOP:

- Syklofosamid (C): 750 mg/m² som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Doksorubicin (H): 50 mg/m² som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Vinkristin (O): 1,4 mg/m² (maks. 2 mg) som intravenøs infusjon (på dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Prednisolon (P): 100 mg peroralt (på dag 1-5 i hver 21-dagers syklus)

Dette ble gjentatt hver 3. uke (21 dager) i 6 eller 8 sykluser. Antall sykluser ble bestemt ved baseline etter etterforskerens skjønn. Gjennomsnittlig antall behandlingssykluser var 5,8 (SD: 1,8 sykluser).

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

I den helseøkonomiske modellen har Takeda lagt til grunn de anbefalte doseringene fra preparatomtalene og ECHELON-2. Behandlingsvarighet tilsvarer det som ble observert blant sALCL populasjonen i komparatorarmen i ECHELON-2, og er begrenset til maks. 6 sykluser, som er norsk klinisk praksis. Legemiddelkostnadene inkluderes som en kostnad hver tredje uke i modellen. Takeda har ikke gjort en sammenligning mot CHOEP og det er derfor ikke mulig å endre til denne komparatoren i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

I den kliniske studien ECHELON-2 har intervensjonen BV+CHP bare blitt sammenlignet med komparatoren CHOP og i 21-dagers syklus. CHOP + etoposid og 14-dagers sykluser er ikke blitt vurdert.

Klinkere Legemiddelverket har vært i kontakt med og har informert om at etoposid brukes i tillegg til CHOP hos de fleste under 60 år og at det er både ALK- og ALK+ pasienter som får det. Takeda nevner at det i flere studier vises at etoposid ikke gir en positiv tilleggseffekt for OS eller CR, PR eller ORR sammenlignet med CHOP alene og at eldre pasienter opplever en høyere grad av toksisitet ved bruk av etoposid (11, 13). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at tilleggseffekten ikke er dokumentert og at etoposid bare gis til yngre pasienter og til de som vil tåle det. Det finnes noe data fra Tyskland som viser at tillegg av etoposid kan ha en positiv effekt på event-free survival og OS særlig på yngre ALK+ pasienter med lav IPI (85% pasienter med IPI score ≤ 2), men det er ikke en randomisert klinisk studie og pasientpopulasjonene er små (14).

14- i stedet for 21-dagers syklus gis til pasienter som tåler det og/eller har aggressiv sykdom. Ifølge en kliniker finnes det ikke noen kliniske studier som har vist en forskjell i OS i denne pasientgruppen ved å gi kjemoterapi i 14- versus 21-dagers syklus. Hvorvidt 2 eller 3-ukers sykluser brukes er, ifølge en kliniker mer avhengig av tradisjon enn evidens.

Ettersom CHOP + etoposid og 14-dagers syklus brukes i norsk klinisk praksis i dag finnes det flere relevante komparatorer/regimer enn den som er blitt brukt i ECHELON-2, men Legemiddelverket anser CHOP regimet brukt i studien til å gjenspeile forventet effekt av kjemoterapi i klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene ble inkludert i ECHELON-2 studien mellom 24. januar 2013 og 7. november 2016. Resultater fra datakutt 15. august 2018 er tilgjengelig. Da var median oppfølgingstid for PFS 36,3 måneder (95 % KI: 35,9-41,8), og 42,1 måneder for OS (95 % KI: 40,4-43,8) (15). Median OS ved dette datakuttet var ikke nådd for noen av behandlingsarmene.

ITT populasjonen av ECHELON-2 inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet CD30+ PTCL (N=452), men legemiddelet har kun fått innvilget MT for pasienter med sALCL (N=316), som er en subpopulasjon av CD30+ PTCL. Videre i rapporten beskrives kun resultatene for sALCL populasjonen.

En oppsummering av effektdata fra ECHELON-2 vises i tabellen under.

Tabell 8. Oppsummering av effektdata fra ECHELON-2, sALCL populasjonen. Kilde: (SPC).

	ADCETRIS+CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS per IRF		
Antall pasienter med en PFS-hendelse, n (%)	56 (34)	73 (48)
Median PFS, måneder (95 % KI)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Risikoforhold (95 % KI) ^a	0,59 (0,42, 0,84)	
p-verdi ^c	0,0031	
Estimert PFS (95 % KI) ^d ved:		
6 måneder	88,0 % (81,8 %, 92,2 %)	68,4 % (60,3 %, 75,2 %)
12 måneder	78,7 % (71,4 %, 84,4 %)	60,3 % (51,9 %, 67,6 %)
24 måneder	68,4 % (60,4 %, 75,2 %)	53,9 % (45,5 %, 61,5 %)
36 måneder	65,5 % (57,1 %, 72,7 %)	50,2 % (41,6 %, 58,1 %)
OS ^e		
Antall dødsfall (%)	29 (18)	44 (29)
Median OS, måneder (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Risikoforhold (95 % KI) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
p-verdi ^{c,f}	0,0096	
CR-rate ^g		
% (95 % KI)	71 % (63,3 %, 77,8 %)	53 % (45,0 %, 61,3 %)
p-verdi ^{h,i}	0,0004	
ORR ^g		
% (95 % KI)	88 % (81,6 %, 92,3 %)	71 % (62,9 %, 77,8 %)
p-verdi ^{h,i}	< 0,0001	

CR = komplett remisjon; IRF = Independent Review Facility; NE: kan ikke estimeres; ORR = objektiv responsfrekvens; PFS = progresjonsfri overlevelse.

- a PFS per IRF beregnes ved bruk av pasienter med sentralt bekreftet sALCL, med n = 163 pasienter i A + CHP-armen og n = 151 i CHOP-armen. OS, CR og ORR beregnes ved bruk av pasienter med lokalt diagnostisert sALCL
- b Risikoforhold (A+CHP/CHOP) og 95 % konfidensintervaller er basert på en stratifisert Cox' proporsjonal risikoregresjonsmodell med stratifiseringsfaktorer (ALK-positiv sALCL versus alle andre og IPI-score (International Prognostic Index) ved baseline). Risikoforhold < 1 favoriserer A + CHP-armen.
- c p-verdi beregnes ved hjelp av en stratifisert log-rank-test.
- d PFS-rate estimeres ved bruk av Kaplan-Meier-metoder og 95 % KI beregnes ved å bruke den komplementære log-log-transformasjonsmetoden.
- e Median OS-oppfølgning i A + CHP-armen var 38,5 måneder; i CHOP-armen 41,0 måneder.
- f p-verdi justeres ikke for multiplisitet.
- g Respons iht. International Working Group Criteria 2007 etter behandlingens slutt.
- h p-verdi beregnes ved hjelp av en stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test.

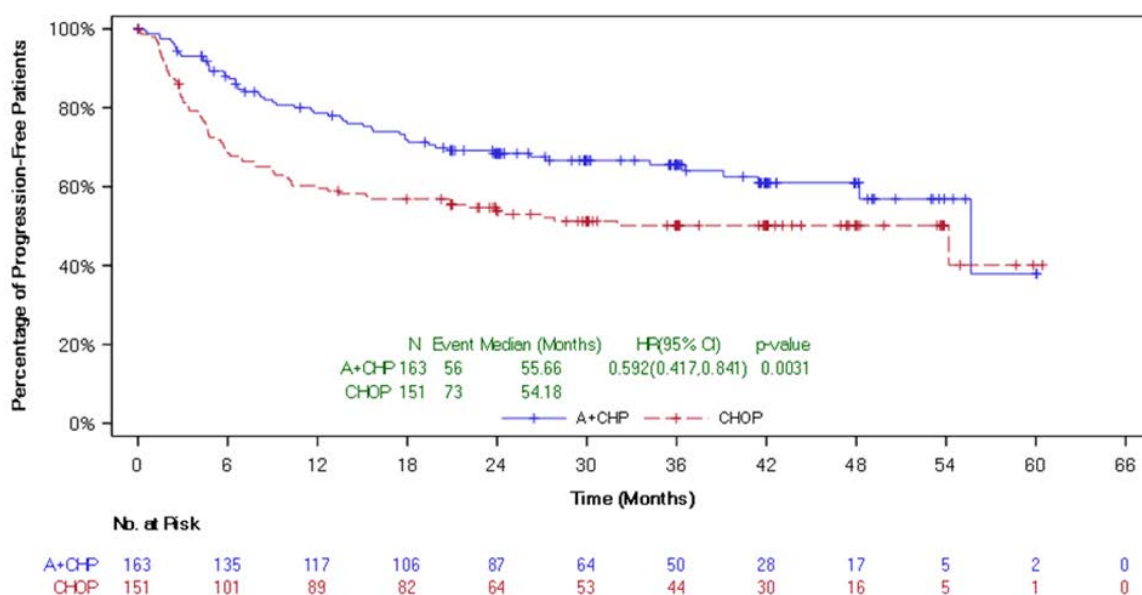
Resultater for progresjonsfri overlevelse (PFS):

Det sekundære utfallsmålet i ECHELON-2, PFS for pasienter med sALCL per IRF (independent review facility), var definert som tid fra randomisering til første forekomst av følgende hendelser:

- Progressiv sykdom
- Død (uansett årsak)
- Påfølgende behandling med cellegift for å behandle gjenværende eller progressiv sykdom

Påfølgende behandling med konsoliderende strålebehandling, cellegift med sikte på å mobilisere perifere blodstamceller, eller konsoliderende autolog eller allogen stamcelletransplantasjon ble ikke betraktet som sykdomsprogresjon eller som oppstart av ny kreftbehandling.

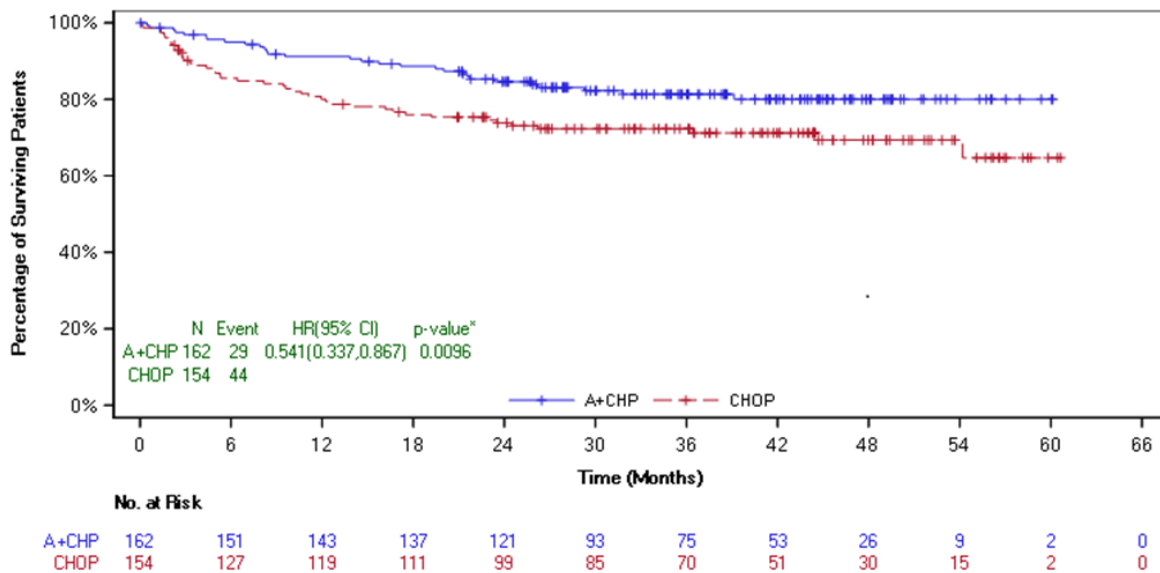
For sALCL populasjonen viste 3-årsoppfølgingsdata at 65,5 % av pasientene i BV+CHP og 50,2 % i CHOP ikke hadde opplevd en PFS-hendelse, se Figur 3. Det ble demonstrert signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i BV+CHP sammenlignet med CHOP (HR=0,59; 95 % KI: 0,42-0,84; p=0,0031).



Figur 3. Kaplan-Meier kurver for PFS for sALCL populasjonen fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Resultater for totaloverlevelse (OS):

For sALCL populasjonen viste 3-årsoppfølgingsdata at 81,3 % av pasientene i BV+CHP og 72,3 % i CHOP fortsatt var i live, se Figur 4. BV+CHP resulterte i en 46 %-reduksjon i risikoen for død sammenlignet med CHOP (HR=0,54; 95 % KI: 0,337-0,870; p=0,0096).



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for OS for sALCL populasjonen fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Resultater for komplett remisjon (CR)-rate og objektiv responsrate (ORR):

Det sekundære utfallsmålet i ECHELON-2, CR-rate per IRF etter fullført studiebehandling, var definert som antall pasienter som oppnådde komplett remisjon (CR) ved behandlingsslutt. ORR per IRF etter fullført studiebehandling, ble definert som antall pasienter som oppnådde enten CR eller delvis respons (PR) ved behandlingsslutt.

Ved behandlingsslutt var CR-raten 71,0 % for BV+CHP sammenlignet med 53,2 % for CHOP med en differanse på 17,7 % (95 % KI: 7,2 %-28,3 %). ORR-raten var 87,7 % for BV+CHP sammenlignet med 70,8 % for CHOP med en differanse på 16,9 % (95 % KI: 8,1 %-25,7 %).

Tabell 9. Respons ved behandlingsslutt for sALCL populasjonen fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	BV+CHP (N=162)	CHOP (N=154)	Total (N=316)
Response at EOT ^{a, b} , n (%)			
Complete remission (CR)	115 (71)	82 (53)	197 (62)
Partial remission (PR)	27 (17)	27 (18)	54 (17)
Stable Disease (SD)	4 (2)	8 (5)	12 (4)
Progressive disease (PD)	7 (4)	19 (12)	26 (8)
Not evaluable (NE)	9 (6)	18 (12)	27 (9)
Objective responsive rate (CR+PR), n (%)	142 (88)	109 (71)	251 (79)
95% CI ^c for objective response rate	(81.6, 92.3)	(62.9, 77.8)	(74.5, 83.8)
Response rate difference (95% CI)			16.9 (8.1, 25.7)
stratified CMH p-value for ORR			<.0001
Odds Ratio and 95% CI ^e			3.27 (1.78, 5.99)
p-value for Odds Ratio ^e			0.0001
Complete remission (CR), n (%)	115 (71)	82 (53)	197 (62)
95% CI ^c for CR rate	(63.3, 77.8)	(45.0, 61.3)	(56.7, 67.7)
Response rate difference (95% CI)			17.7 (7.2, 28.3)
stratified CMH p-value for CR rate			0.0004
Odds Ratio and 95% CI ^e			2.37 (1.46, 3.84)
p-value for Odds Ratio ^e			0.0005

a. Best response per Cheson 2007 at EOT. CR, PR, SD and PD per Cheson 2007.

b. CR, PR, SD, PD and NE are mutually exclusive.

c. Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).

d. NE includes patients with no post-baseline response assessments.

e. Odds ratio is comparing BV+CHP arm to CHOP arm, with odds ratio > 1 favors BV+CHP arm. Odds ratio with 95% CI and p-value are calculated using a stratified logistic regression model to further evaluate the treatment effects on rate.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen er det effektdata for sALCL populasjonen fra ECHELON-2 som anvendes for å modellere relativ effekt. Det gjelder effektdata for:

- PFS
- OS
- Behandlingsvarighet (ToT)
- Konsoliderende behandling (konsoliderende strålebehandling og konsoliderende autolog stamcelletransplantasjon)
- Autolog/allogen stamcelletransplantasjon etter sykdomsprogresjon
- Behandling med brentuximabvedotin etter sykdomsprogresjon
- Bivirkninger (se kapittel 3.4.2)

Effektdataene er fra datakutt 15. august 2018 (siste datakutt).

Effektdataene for PFS og OS er framskrevet utover oppfølgingstiden i ECHELON-2, mens effektdata for ToT var komplette. Som base case i innsendelsen til Takeda anvendes proporsjonal hasard parametriseringer:

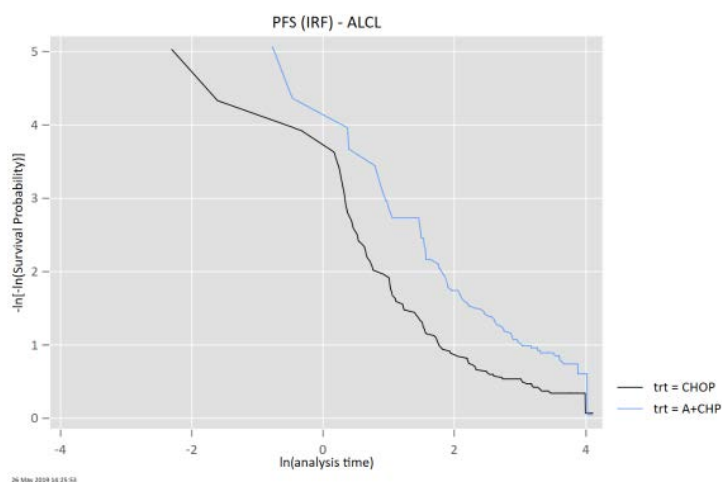
- PFS: generalisert gamma.
- OS: generalisert gamma.

Under beskrives algoritmen Takeda har anvendt for valg av kurve, basert på NICEs DSU-teknisk støttedokument 14 (16). Det ble lagt inn mulighet for å velge en «mixture cure» tilnærming, og Takeda viser resultatet av denne tilnærmingen i en scenarioanalyse. Takeda ettersendte flere plott på forespørsel fra Legemiddelverket.

- **PFS:**

I ECHELON-2 ble PFS vurdert både av utprøver (INV) og av uavhengig komité (IRF). I Takedas base case er PFS basert på PFS per IRF (se kapittel 3.4.1).

Basert på logkumulativ hasardplott (Figur 5) konkluderer Takeda med at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt fordi logkumulativ hasardplottet viser parallelle kurver. Takeda tilpasset derfor framskrivingskurvene avhengig av hverandre, med behandling som kovariat. Følgende funksjoner ble vurdert for tilpasning til PFS-data fra ECHELON-2: generalisert gamma, Weibull, Gompertz, eksponentiell, lognormal og loglogistisk.



Figur 5. Logkumulativ hasardplott for PFS fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Takeda brukte AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene (intern validitet), og disse er vist i tabellen under. Takeda beskriver at basert på AIC/BIC, er generalisert gamma best tilpasset.

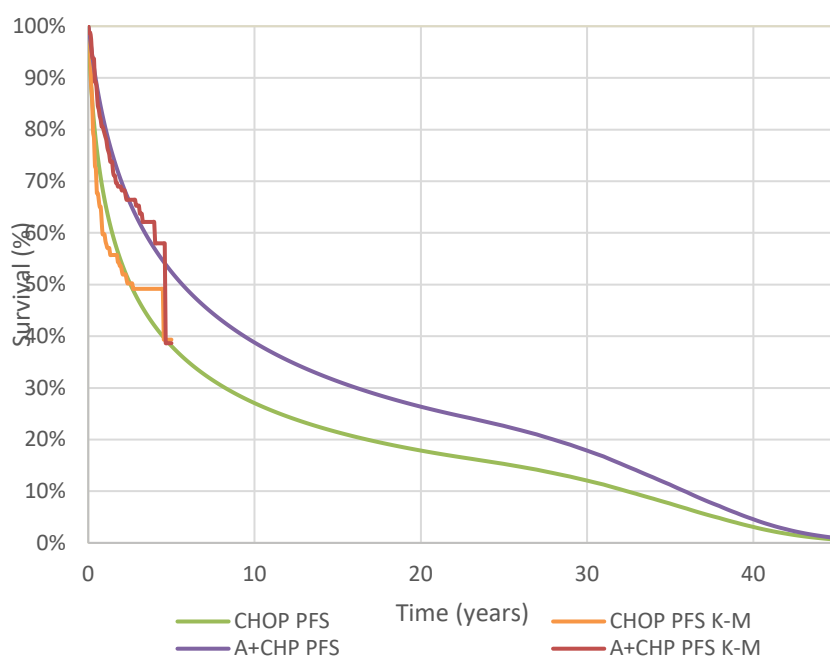
Tabell 10. AIC/BIC verdier for PFS fra ECHELON-2 (sALCL populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	N	ll	df	AIC	BIC
PFS per IRF					
Gen. gamma	316	-389.3	4	786.6	801.6
Weibull	316	-406.8	3	819.5	830.8
Gompertz	316	-393.3	3	792.6	803.9
Exponential	316	-424.5	2	853.0	860.5
Lognormal	316	-395.0	3	795.9	807.2
Loglogistic	316	-400.2	3	806.3	817.6

Abbreviations: AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; df, degrees of freedom ll, log-likelihood; PFS, progression free survival

Ekstrapoleringene ble presentert for britiske kliniske eksperter, og de ble bedt om å identifisere de mest sannsynlige ekstrapoleringene blant standard parametriske kurver og «mixture cure» modeller (ekstern validitet). De kliniske ekspertene mente at generalisert gamma gir best tilpasning i forhold til langsiktige resultater for PFS. Dette bekreftes også av en norsk klinisk ekspert.

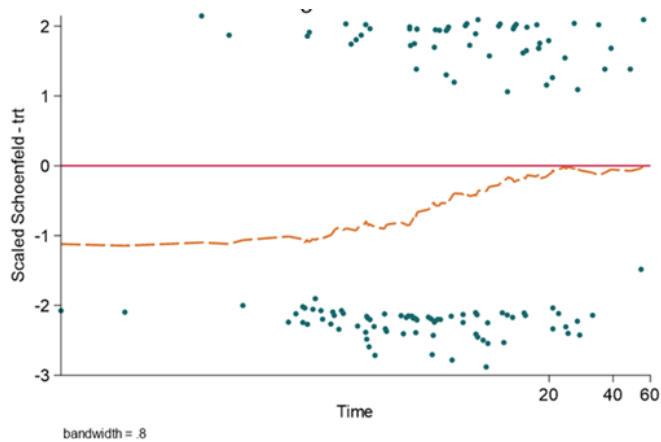
Basert på dette har Takeda valgt å framskrive PFS med en generalisert gamma parametrisering i kombinasjon med generell bakgrunnsdødelighet. Takedas kurvevalg for PFS er vist i figuren under.



Figur 6. Ekstrapolering av PFS fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

- **Legemiddelverkets vurdering – PFS**

Legemiddelverket godtar bruk av PFS per IRF. Innsendt dokumentasjon fra Takeda var mangelfull i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (17). Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon med hensyn på antagelsen om PH, AIC/BIC for hver behandlingsarm når kurvene framskrives uavhengig av hverandre, og smoothed og unsmoothed hasardsplott for hver behandlingsarm. Schoenfeld residualplott for PFS vises i figuren under.



Figur 7. Schoenfeld residualplott for PFS i ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

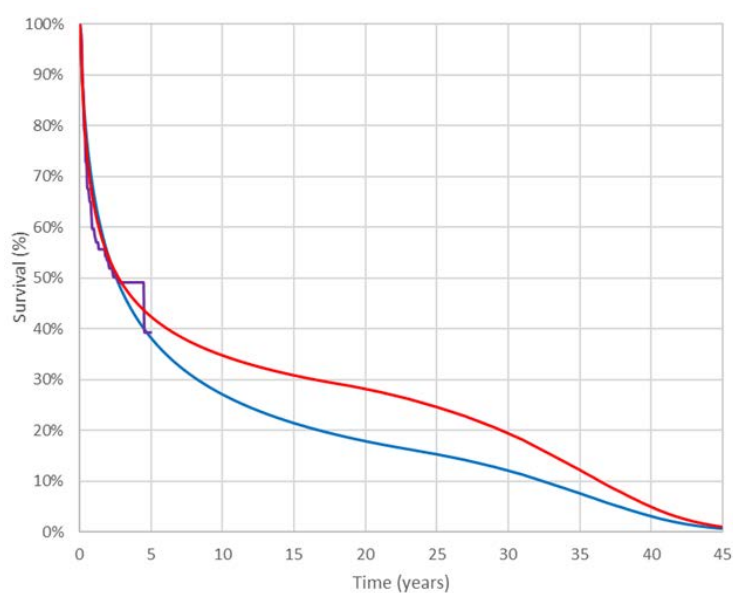
Legemiddelverket mener det ikke er entydig at antagelsen om PH er oppfylt basert på de innsendte diagnostiske plottene, og at en uavhengig parametrisering av PFS for BV+CHP og CHOP er mest passende.

Visuell inspeksjon av de ulike kurvevalgene viser at Gompertz er best tilpasset komparatorarmen, etterfulgt av generalisert gamma og lognormal. Disse kurvene er også de best tilpassede alternativene basert på AIC og BIC (se Tabell 11). Gompertz fører imidlertid til et forløp hvor PFS er konstant (dvs. ikke endrer seg) etter cirka 42 måneder (3,3 år). Legemiddelverket vurderer at dette ikke er klinisk plausibelt. Generalisert gamma og lognormal resulterer i ganske like kurver, men generalisert gamma fører til høyere langtidsestimater enn lognormal (se Figur 8).

Tabell 11. AIC og BIC for de ulike parametriseringene av PFS for BV+CHP og CHOP. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

sALCL (CHOP)		
	AIC	BIC
PFS per IRF		
gamma	445,0	454,1
weibull	466,8	472,9
gompertz	439,6	445,7
exponential	498,3	501,4
lognormal	451,5	457,6
loglogistic	457,7	463,8

sALCL (A+CHP)		
	AIC	BIC
PFS per IRF		
gamma	345,5	354,8
weibull	351,8	358,0
gompertz	346,8	352,9
exponential	354,7	357,8
lognormal	345,7	351,9
loglogistic	349,3	355,5

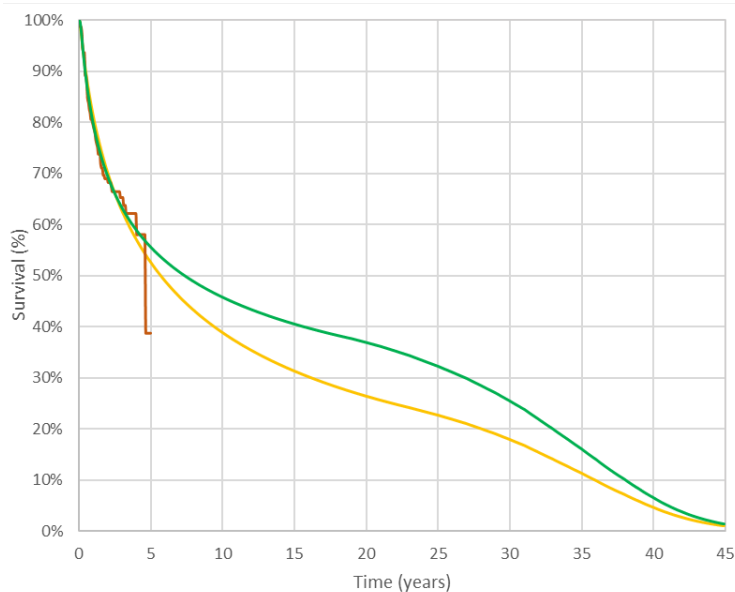


Figur 8. PFS for komparatorarmen; generalisert gamma (rød linje) og lognormal (blå linje). Den lilla linjen er progresjonsfri overlevelse i studien (KM-data).

Legemiddelverket mener at det er vanskelig å si hvilken av de to overnevnte kurvene som er mest plausibel. Legemiddelverket har dessverre ikke funnet noen langtidsestimater, og det er vanskelig for klinikere å anslå om det er cirka 10 % eller 20 % av pasienter som er progresjonsfrie etter 30 år. Legemiddelverket velger å legge generalisert gamma til grunn, basert på resultater fra en studie som inkluderte 159 pasienter med sALCL fra 22 forskjellige institusjoner (4). Denne studien rapporterer PFS-

estimerer (kalles for FFS i studien) som er noe høyere enn det som modelleres; PFS er cirka 53 % og 40 % etter 10 år for henholdsvis ALK+ og ALK- pasienter.

For intervensjonsarmen viser visuell inspeksjon av de ulike kurvevalgene at generalisert gamma og lognormal er best tilpasset. Begge disse valgene er også de best tilpassede alternativene basert på AIC og BIC. Igjen resulterer generalisert gamma i høyere langtidsestimater enn lognormal, som vist i figuren under. Legemiddelverket velger å bruke generalisert gamma i sin egen hovedanalyse, men vil påpeke at begge kurvene anses som plausible.

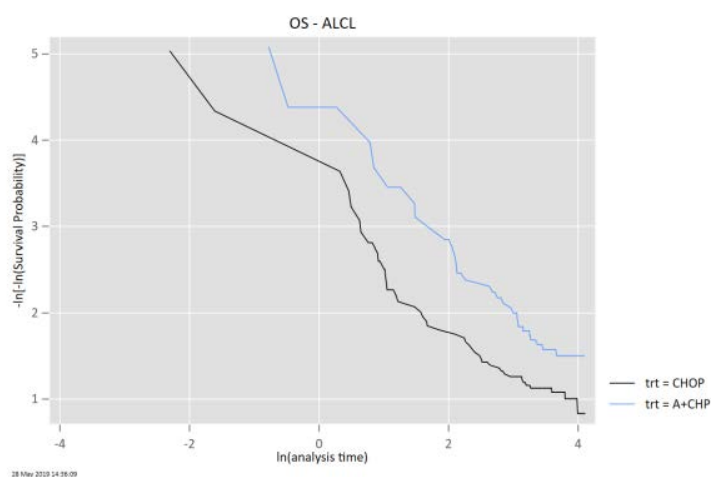


Figur 8. PFS for intervensjonsarmen; generalisert gamma (grønn linje) og lognormal (gul linje). Den oransje linjen er progresjonsfri overlevelse i studien (KM-data).

Legemiddelverket velger, basert på vurderingene over, å parametrisere begge behandlingsarmene med uavhengige generalisert gamma funksjoner. Legemiddelverket vil påpeke at lognormal også fører til plausible langtidsestimater, og belyser innvirkningen av kurvevalg i en scenarioanalyse (se kapittel 4.2.3).

- **OS:**

Basert på logkumulativ hasardplott (Figur 10) konkluderer Takeda med at antagelsen om proporsjonal hasard er oppfylt fordi logkumulativ hasardplottet viser parallelle kurver. Takeda tilpasset derfor framskrivingskurvene avhengig av hverandre, med behandling som kovariat.



Figur 10. Logkumulativ hasardplott for OS fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Takeda beskriver at basert på AIC/BIC, er generalisert gamma og Gompertz best tilpasset, se tabellen under. I tillegg påstår de at kurver som er i stand til å modellere den avtagende hasarden over tid overgår de som ikke kan det. Dette samsvarer med tilbakemeldinger fra kliniske eksperter.

Tabell 12. AIC/BIC verdier for OS fra ECHELON-2 (sALCL populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	N	ll	df	AIC	BIC
OS					
Gen. gamma	316	-271.9	4	551.7	566.8
Weibull	316	-276.9	3	559.8	571.0
Gompertz	316	-272.9	3	551.8	563.1
Exponential	316	-287.3	2	578.6	586.2
Lognormal	316	-273.1	3	552.3	563.5
Loglogistic	316	-275.6	3	557.2	568.4

Abbreviations: AIC, Akaike Information Criterion; BIC, Bayesian Information Criterion; df, degrees of freedom ll, log-likelihood; OS, overall survival;

Ekstrapoleringene ble presentert for britiske kliniske eksperter, og de mente at generalisert gamma gir best tilpasning i forhold til forventet OS i klinisk praksis. Takeda fikk dette også bekreftet av en norsk klinisk ekspert. Basert på dette har Takeda valgt å framskrive OS med generalisert gamma (proporsjonal hasard parametriseringer).

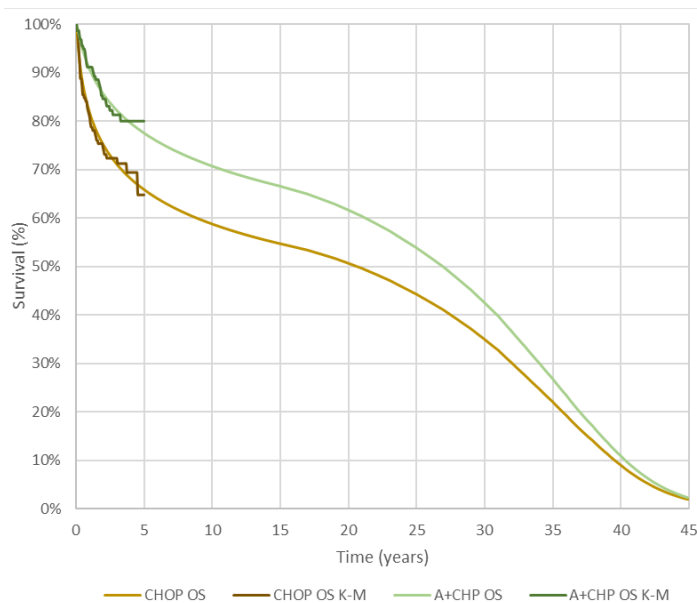
Dødelighetsdata for norsk befolkning blir også brukt i alle helsestadiene. Alders- og kjønnsespesifikke dødssannsynligheter er basert på 2019-dødelighetstabeller fra SSB (18). I tillegg antar Takeda en 5 % reduksjon i forventet levealder hos pasienter som opplever langvarig remisjon, basert på input fra britiske kliniske eksperter. Pasienter i langvarig remisjon forventes å ha lavere forventet levealder sammenlignet med den generelle befolkningen på grunn av både økt risiko for sekundære maligniteter, og økt

forekomst av hjertetoksisitet. Reduksjonen i forventet levealder er implementert i modellen som en dødelighetsmultiplikator («mortality multiplier»). Reduksjoner på 6,5 % og 10 % ble undersøkt i scenarioanalyser av Takeda. Resultatene av disse analysene vises i tabellen under.

Tabell 13. Modellens resultater ved forskjellige reduksjoner i forventet levealder hos pasienter som opplever langvarig remisjon. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Scenario		Incremental costs	Incremental QALYs	ICER	% change from base-case ICER
Base-case		kr489 953	1.52	kr322 205	0%
Relative risk multiplier	6.5 %	kr489 801	1.51	kr323 394	0%
	10 %	kr489 416	1.50	kr326 365	1%

Figur 11 viser de ekstrapolerte kurvene i Takedas base case modell, inkludert bakgrunnsdødelighet.



Figur 11. Ekstrapolering av OS fra ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

• Legemiddelverkets vurdering – OS

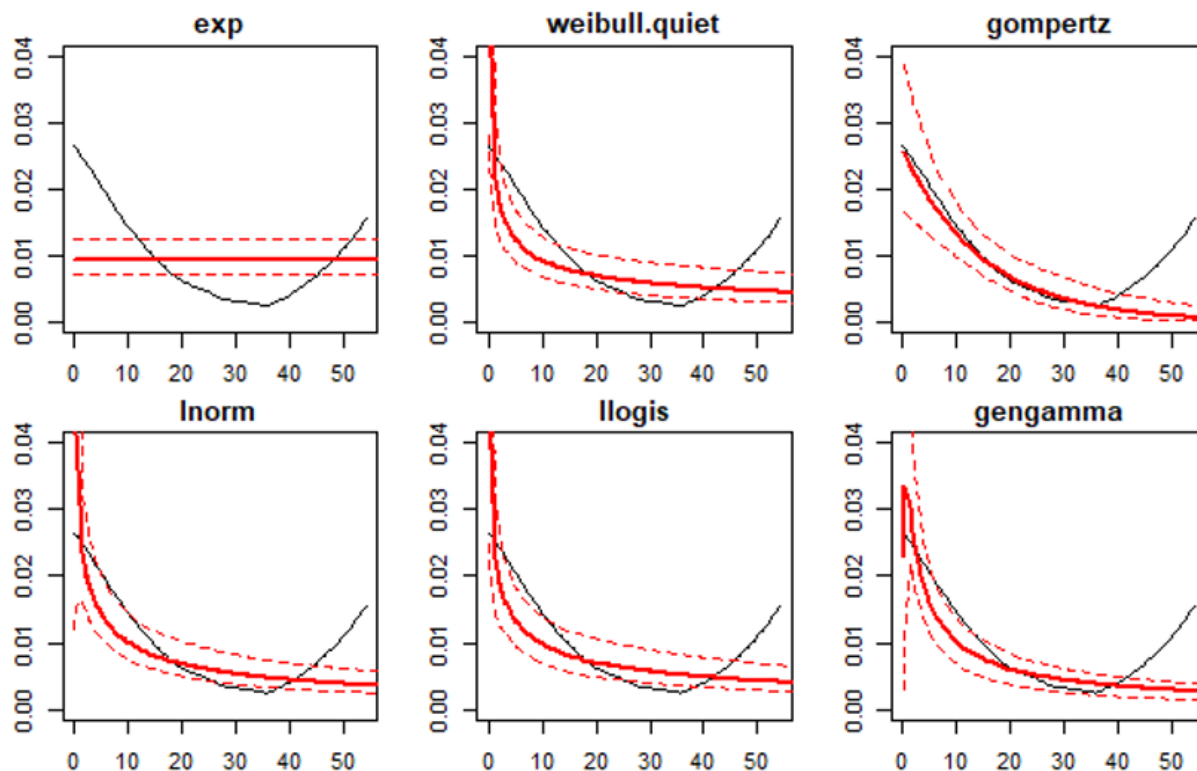
Legemiddelverket mener det ikke er entydig at antagelsen om PH er oppfylt basert på de innsendte diagnostiske plottene. I tillegg er Takedas modell laget slik at når man velger uavhengig parametrisering av PFS for behandlingsarmene, må OS også parametriseres uavhengig for begge behandlingsarmene. Legemiddelverket velger derfor uavhengig parametrisering av OS for BV+CHP og CHOP.

Visuell inspeksjon av de ulike kurvevalgene viser at Gompertz er best tilpasset komparatorarmen, etterfulgt av generalisert gamma og lognormal. Disse kurvene er også de best tilpassede alternativene basert på AIC og BIC.

Tabell 14. AIC og BIC for de ulike parametriseringene av OS for BV+CHP og CHOP. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

sALCL (CHOP)		
	AIC	BIC
OS		
gamma	324,1	333,2
weibull	329,0	335,0
gompertz	323,1	329,2
exponential	346,2	349,2
lognormal	324,1	330,2
loglogistic	327,2	333,3
sALCL (A+CHP)		
	AIC	BIC
OS		
gamma	231,5	240,8
weibull	231,4	237,6
gompertz	228,9	235,1
exponential	232,5	235,5
lognormal	229,8	235,9
loglogistic	230,9	237,1

Ettersendt dokumentasjon fra Takeda inkluderte blant annet smoothed hasardplott. Figur 12 viser at generalisert gamma og eksponentiell er dårligst tilpasset den observerte hasardfunksjonen i studien. Legemiddelverket vurderer at den observerte økningen i hasardfunksjonen på slutten av studien kan skyldes få hendelser og en stor grad av sensurering, og at en avtagende hasard over tid kan være mer realistisk i klinisk praksis.

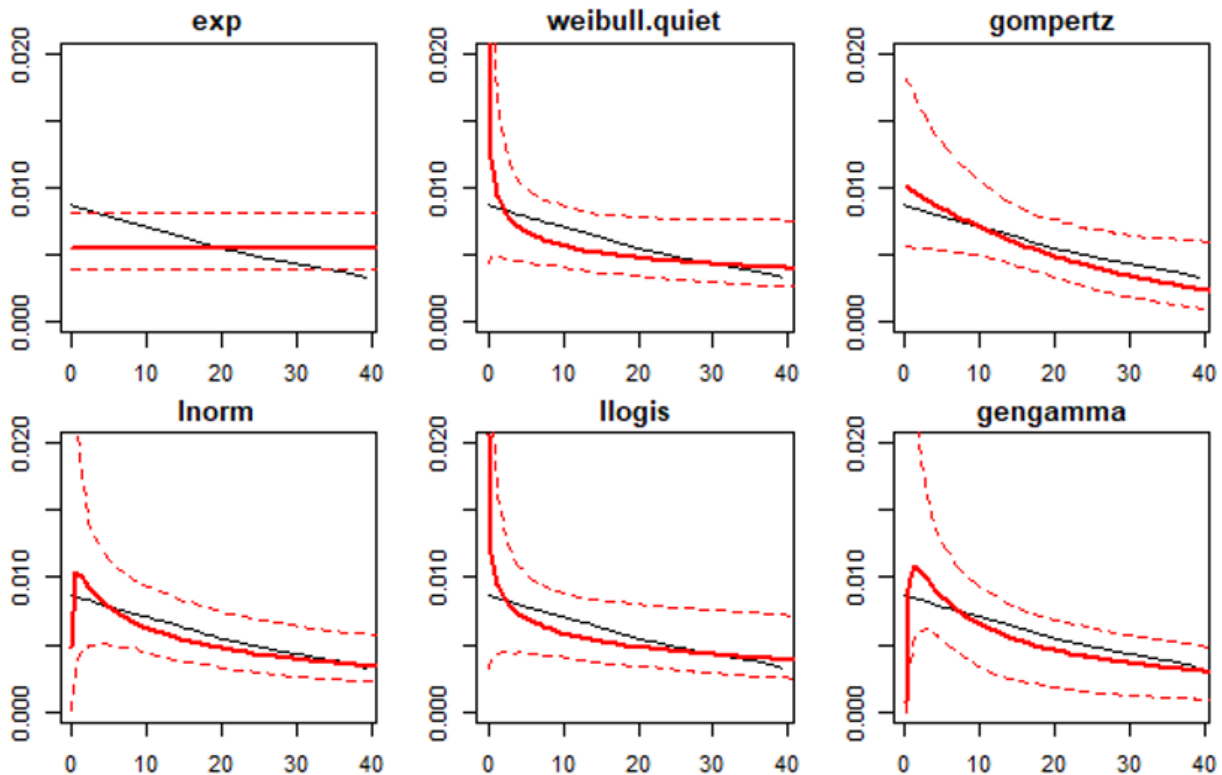


Figur 12. Smoothed hasardplott av OS data fra ECHELON-2 (svart linje) med hasard for de parametriske funksjonene (heltrukket rød linje) for komparatorarmen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverket vurderer at Gompertz resulterer i best visuell tilpasning, og AIC/BIC verdier, samt har en liknende hasardform som smoothed hasard fra studien (intern validitet). Imidlertid, skal den ekstrapolerte delen av en funksjon også være klinisk og biologisk plausibel (ekstern validitet). Det finnes data på overlevelse (per ALK gruppe) hos pasienter med sALCL (4, 19). Ved dagens standardbehandling er omtrent 70-75 % av alle ALK+ pasienter og 45 % av alle ALK- pasienter fortsatt i live etter 10 år. Legemiddelverket har dessverre ikke funnet data på langtids-overlevelse etter 10-15 år, og har heller ikke fått noen anslag fra det kliniske fagmiljøet. Basert på estimatene i disse studiene vurderer Legemiddelverket at Gompertz fører til en overestimering av langtids-overlevelse, som er omtrent 66 % etter 10 år. Lognormal fører derimot til en OS estimat på 55 % etter 10 år, noe Legemiddelverket mener samsvarer bedre med dataene som beskrevet ovenfor. Legemiddelverket velger derfor å legge lognormal til grunn i komparatorarmen. Gompertz er utforsket i scenarioanalyser (se kapittel 4.2.3).

Legemiddelverket vurderer at alle kurvene har like bra tilpassing til de observerte studiedataene for intervensjonsarmen, basert på visuell inspeksjon. AIC og BIC (se Tabell 14) støtter at kurvene er omtrent likeverdige (3-4 poengs endring). For BIC gir alle kurvene like god tilpassing utenom generalisert gamma. Figur 13 viser at den observerte hasardfunksjonen i studien er avtagende gjennom hele studien. Legemiddelverket mener at Gompertz er best tilpasset den observerte hasardfunksjonen i studien, etterfulgt av loglogistisk og Weibull (selv om ingen av disse funksjonene minsker like jevnt som hasarden i

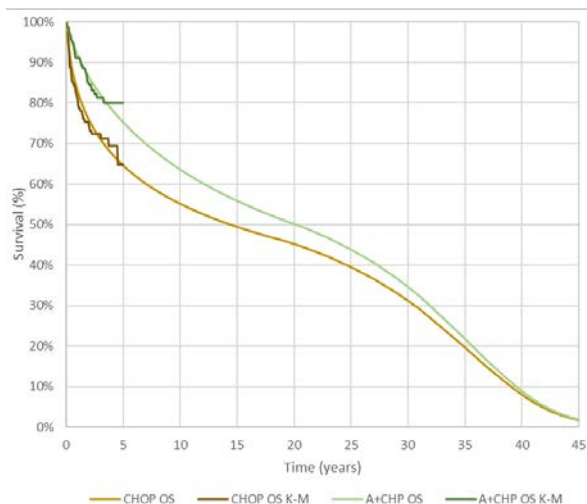
studien). Lognormal og generalisert gamma har derimot en hasardfunksjon som stiger bratt i begynnelsen, og som deretter er avtagende.



Figur 13. Smoothed hasardplott av OS data fra ECHELON-2 (svart linje) med hasard for de parametriske funksjonene (heltrukket rød linje) for intervensjonsarmen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverket mener at Gompertz overestimerer OS. Weibull anses heller ikke å føre til plausible langtidsestimater da Weibull fører til en kryssing med komparatorarmen og underestimerer langtidsestimater for OS. Legemiddelverket velger å bruke loglogistisk i sin egen hovedanalyse.

Legemiddelverket velger, basert på vurderingene over, å parametrisere begge behandlingsarmene uavhengig av hverandre; lognormal for CHOP og loglogistisk for BV+CHP (se figuren under).



Figur 14. Ekstrapolering av OS i Legemiddelverkets basecase analyse.

- **Behandlingsvarighet (ToT):**

I Takedas base case er ToT basert på ECHELON-2 data med en begrensning på maks. 6 behandlingssykluser, basert på norsk klinisk praksis. Andel pasienter per behandlingssyklus er vist i tabellen under.

Tabell 15. Andel pasienter per behandlingssyklus, sALCL populasjon, ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Cycles received	A+CHP	CHOP
1	100%	100%
2	98%	97%
3	97%	91%
4	94%	86%
5	93%	81%
6	92%	78%
7	22%	21%
8	21%	21%

I modellen er det også mulig å basere ToT på:

- ECHELON-2 data uten begrensning på 6 behandlingssykluser
- Alle pasienter får behandling i 6 sykluser (100 % i syklus 1-6)

ToT-parameteren i modellen har imidlertid bare innvirkning på modellens kostnader, og ikke på effektdata som inngår i modellen. Effektdataene er basert på ECHELON-2 data uten begrensning på 6 behandlingssykluser, og det vil si at effektdataene baseres på en pasientpopulasjon hvor noen av pasientene har hatt mer enn 6 sykluser med behandling. Takeda beskriver imidlertid i innsendt

dokumentasjon at det i ECHELON-2 studien ikke fantes en innvirkning av antall sykluser (≤ 6 vs. > 6) på effektdataene.

- **Legemiddelverkets vurdering – behandlingsvarighet (ToT):**

Legemiddelverket har fått bekreftet av en norsk klinisk ekspert at pasienter vil få 6 sykluser med BV+CHP i norsk klinisk praksis.

- **Konsoliderende behandling:**

I ECHELON-2 ble påfølgende behandling med konsoliderende strålebehandling, cellegift med sikte på å mobilisere perifere blodstamceller, eller konsoliderende autolog eller allogen stamcelletransplantasjon ikke betraktet som sykdomsprogresjon eller som oppstart av ny kreftbehandling. Pasientene måtte ha hatt minst 6 sykluser med BV+CHP eller CHOP før de kunne starte med konsoliderende behandling i ECHELON-2. I modellen har Takeda inkludert følgende fordeling av påfølgende konsoliderende behandlinger, basert på ECHELON-2:

Tabell 16. Andel pasienter som får konsoliderende HMAS i den helseøkonomiske modellen, basert på ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Treatment arm	Total number of patients	Patients who received a consolidative SCT	% consolidative SCT
A+CHP	162	37	23%
CHOP	154	20	13%

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; A+CHP, brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone and vincristine; sALCL, systemic anaplastic large cell lymphoma.

Tabell 17. Andel pasienter som får konsoliderende strålebehandling i den helseøkonomiske modellen, basert på ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Treatment arm	Total number of patients	Patients who received consolidative radiotherapy	% consolidative radiotherapy
A+CHP	162	14	9%
CHOP	154	4	3%

Abbreviations: A+CHP, brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone and vincristine; sALCL, systemic anaplastic large cell lymphoma.

- **Legemiddelverkets vurdering - konsoliderende behandling:**

Ifølge Helsedirektoratets handlingsprogram anbefales pasienter som oppnår remisjon HMAS i første remisjon (1). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener HMAS er en del av standardbehandlingen til alle ALK- pasienter og ALK+ pasienter med dårlig prognose (IPI score ≥ 2) så lenge pasienten har hatt god respons på induksjonsbehandlingen og vil kunne tåle HMAS. En av klinikerne mener at konsoliderende HMAS gis rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag, og at de fleste pasienter under 65-70 år får dette. Denne klinikerens beskrivelse videre at konsoliderende HMAS er godt etablert og standard behandling i Norge og andre nordiske land, mens dette ikke er tilfellet i mange andre land.

Legemiddelverket mener at dette kan forklare de relativt lave andelen av pasienter som fikk konsoliderende HMAS i ECHELON-2 sammenlignet med praksisen klinikerne har beskrevet. Legemiddelverket har undersøkt modellens respons ved endring av ulike andeler av pasienter som får konsoliderende HMAS, og finner at dette påvirker ICER i liten grad. Legemiddelverket justerer likevel andelen opp til 60 % i begge armene siden det er betydelige kostnader knyttet til denne behandlingen, og dette vil gjenspeile budsjettkonsekvensene i norsk klinisk praksis bedre.

- **Stamcelletransplantasjon etter sykdomsprogresjon:**

Som vist i tabellen under fikk 23 % og 25 % av pasientene i henholdsvis BV+CHP og CHOP stamcelletransplantasjon etter progresjon i ECHELON-2. 63 % av alle transplantasjonene var autolog stamcelletransplantasjon (HMAS), og 37 % var allogen stamcelletransplantasjon (alloSCT).

Tabell 18. Fordelingen mellom HMAS (ASCT) og alloSCT etter progresjon i den helseøkonomiske modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Treatment arm	2L SCT (in patients who progress)	Proportion of 2L ASCT vs alloSCT
A+CHP	23%	62.96%
CHOP	25%	

- **Legemiddelverkets vurdering - stamcelletransplantasjon etter sykdomsprogresjon:**

Handlingsprogrammet beskriver at alloSCT er oftest først aktuelt etter HMAS (1). Dette ble bekreftet av en klinisk ekspert. Legemiddelverket har hatt kontakt med. Basert på uttalelser fra denne ekspert, mener Legemiddelverket at alloSCT ikke gis rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag. Hovedgrunnen er høy behandlingsrelatert mortalitet. Klinikerne mener at pasienter som ville være aktuelle for alloSCT er yngre og spreke pasienter som har fått tilbakefall etter å ha hatt HMAS. Dette gjelder svært få pasienter (< 1 pasient per år) i norsk klinisk praksis i dag.

- **Behandling med brentuksimabvedotin etter sykdomsprogresjon:**

I ECHELON-2 var det også pasienter som ble behandlet med brentuksimabvedotin (som monoterapi) etter progresjon, enten på nytt eller for første gang, avhengig av behandlingsarm:

Tabell 19. Sammendrag av påfølgende behandling med brentuksimabvedotin etter progresjon i ECHELON-2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	% of all subjects receiving subsequent Adcetris		Mean number of subsequent Adcetris lines used in patients who had non-fatal PFS events		% of all subjects who had non- fatal PFS events receiving subsequent Adcetris	
	CHOP	A+CHP	CHOP	A+CHP	CHOP	A+CHP
sALCL	23%	10%	0.698	0.530	57%	36%

Takeda har prøvd å ekskludere effekten av re-behandling med brentuksimabvedotin på OS i A+CHP armen i en scenarioanalyse.

- **Legemiddelverkets vurdering - behandling med brentuksimabvedotin etter sykdomsprogresjon:**

Brentuksimabvedotin er per i dag innført til behandling av pasienter med tilbakefall av sALCL i Norge. Det er svært få pasienter med residiverende eller refraktært sALCL i Norge, og mellom 1-3 personer kan være aktuelle hvert år. Det er sannsynlig at klinkere vil bruke BV som bro til alloSCT.

Anbefalt antall sykluser er 4-6, og Legemiddelverket begrenser derfor antall sykluser til 6.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske sikkerheten av brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP er dokumentert gjennom ECHELON-2. Takeda rapporterer at de vanligste forekommende behandlingstrengende bivirkninger (uansett årsak) i intervensjonsarmen i studien var: kvalme, perifer sensorisk nevropati, nøyttropeni, diaré, forstoppelse, brekning, fatigue og alopeci. Nivå av kvalme, perifer sensorisk nevropati, diaré, brekning og fatigue var litt høyere i intervensjonsarmen enn det som ble observert i komparatorarmen (Tabell 20).

Tabell 20. De mest vanlige bivirkningene ($\geq 20\%$) rapportert i sALCL populasjonen i ECHELON-2- Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	A+CHP arm (n=160), n (%)	CHOP arm (n=154), n (%)
	Any grade	Any grade
Nausea	74 (46)	64 (42)
Peripheral sensory neuropathy	77 (48)	65 (42)
Neutropenia	59 (37)	59 (38)
Diarrhoea	55 (34)	34 (22)
Constipation	42 (26)	44 (29)
Vomiting	45 (28)	30 (19)
Fatigue	37 (23)	29 (19)
Alopecia	38 (24)	41 (27)

Av alvorlige uønskede hendelser var det litt høyere frekvens i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen, men var stort sett ganske likt fordelt mellom armene.

Tabell 21. Alvorlige bivirkninger ($\geq$ grad 3) i sALCL populasjonen i ECHELON-2 (de vanligste). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	A+CHP arm (n=160), n (%)	CHOP arm (n=154), n (%)
Neutropenia	54 (34)	53 (34)
Anaemia	17 (11)	14 (9)
Febrile neutropenia	20 (13)	16 (10)

4 % av pasientene i intervensjonsarmen avbrøt behandlingen i ECHELON-2 studien pga. bivirkninger og 9 % av pasientene i komparatorarmen (Tabell 22).

Tabell 22. Sammendrag av bivirkninger for sALCL-pasientene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	A+CHP arm (n=160) n (%)	CHOP arm (n=154) n (%)
Any adverse events	159 (99)	150 (97)
Grade ≥ 3 adverse events	94 (59)	98 (64)
Serious adverse events	51 (32)	55 (36)
Discontinued treatment due to adverse events	6 (4)	14 (9)
Death	4 (3)	15 (10)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer alle bivirkninger av grad 3-4, som ble rapportert hos ≥ 5 % av BV+CHP pasientene i ECHELON-2. For bivirkningene febril nøytropeni og diaré, er imidlertid også forekomst av bivirkninger av grad 1-2 inkludert. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra ECHELON-2 (se tabellen under). Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) og kostnader for behandling av bivirkninger er inkludert i modellen. Det er kun inkludert bivirkninger for pasienter i det første modellstadiet, og ikke for påfølgende behandling.

Tabell 23. Bivirkninger av grad 3-4, og grad 1-4 febril nøytropeni og diaré, rapportert hos ≥ 5 % av BV+CHP pasientene i ECHELON-2. Basert på dokumentasjon fra Takeda.

Adverse event	Number of events		Average duration per event (days)	Average number of events per patient		Average duration per patient (days)	
	A+CHP	CHOP		A+CHP	CHOP	A+CHP	CHOP
Neutropenia (Gr 3-4)	139	108	13,1	0,86	0,70	11,22	9,17
Febrile neutropenia (Gr 3-4)	33	24	7,2	0,20	0,16	1,46	1,12
Anaemia (Gr 3-4)	33	29	8,0	0,20	0,19	1,63	1,50
Leukopenia (Gr 3-4)	15	32	9,8	0,09	0,21	0,91	2,04
Thrombocytopenia (Gr 3-4)	12	9	8,5	0,07	0,06	0,63	0,50
Pneumonia (Gr 3-4)	7	4	14,7	0,04	0,03	0,64	0,38
Diarrhoea (Gr 3-4)	8	1	4,5	0,05	0,01	0,22	0,03
Peripheral neuropathy (Gr 3-4)	5	4	140,6	0,03	0,03	4,34	3,65

Legemiddelverkets vurdering

Generelt synes de rapporterte bivirkningene fra ECHELON-2 for intervensjonsarmen å være på samme nivå som for komparatorarmen. Forekomsten og alvorlighetsgraden av behandlingsrelaterte bivirkninger er forholdsvis like mellom de to armene, BV+CHP og CHOP. Som vist i Tabell 22 ovenfor, ble behandlingen avbrutt på grunn av bivirkninger i 6 (4%) og 14 (9%) av pasientene og alvorlige bivirkninger opptrådte hos 51 (32%) og 55 (36%) pasienter i henholdsvis BV+CHP og CHOP. Legemiddelverket stiller seg positiv til at også diaré og febril nøytropeni av grad 1-2 er inkludert, ettersom dette også vil være forbundet med økt ressursbruk og redusert helserelatert livskvalitet.

Legemiddelverket godtar innsendt modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I ECHELON-2 ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med EORTCs sitt Quality of Life of Cancer Patients spørreskjema (EORTC QLQ-C30, kreftspesifikt instrument), FACT/GOG-NTX subscale (instrument om nevrologiske symptomer), og EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-3L, generisk instrument).

Pasientene besvarte EQ-5D-3L ved baseline, på dag 1 av hver behandlingssyklus, ved behandlingsslutt, 9, 12, 15, 18, 21 og 24 måneder etter behandlingsstart, og hver 6. måned deretter. Svarprosenten var høy i begynnelsen av studien, men lavere etter pasientene hadde avsluttet behandlingen.

Innsendt helseøkonomisk modell

I firmaets innsendte base case er nyttevekten for PFS beregnet med en «repeated measures mixed-effects model» basert på EQ-5D-3L data fra ECHELON-2. Svarene er konvertert til en nyttevekt ved hjelp av den britiske befolkningsbaserte tariffen fra Dolan et al. (20). Det er mulig å også basere nyttevekten for PD på denne regresjonsmodellen, men Takeda har valgt en annen tilnærming i deres base case. Nyttevekten for PD, når basert på regresjonsmodellen, er 0,761.

For helsetilstanden PD har Takeda valgt å ikke bruke ECHELON-2 data, etter innspill fra britiske kliniske eksperter. Ekspertene mente at reduksjonen i HRQoL som ble observert ved progresjon i ECHELON-2 (-0,013) er for liten og urealistisk. Takeda legger derfor en nyttevekt på 0,643 i helsetilstanden PD til grunn, som ble validert av britiske kliniske eksperter. Denne nyttevekten er basert på en tidligere metodevurdering av brentuksimabvedotin for behandling av residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom og residiverende eller refraktært sALCL (21). Siden nyttevektene i denne metodevurderingen var relatert til responsstatus (f.eks. komplett respons), ble et vektet gjennomsnitt beregnet.

Det er flere tilnærminger i modellen med hensyn til valg av nyttevekter. I Takeda sitt base case benyttes helserelaterte nyttevekter knyttet til om pasientene har progrediert eller ikke («health state utility value» (HSUV) tilnærming), se Tabell 24.

Tabell 24. Nyttevekter i Takedas base case, basert på HSUV tilnærmingen Kilde: (tilpasset fra innsendt dokumentasjon).

Helsetilstand	Nyttevekt	Kilde
PFS	0,774	ECHELON-2
PD	0,643	Metodevurdering ID2014_002 (21)

Takeda har også inkludert muligheten til å bruke tid-til-død (proximity to death) i modellen, se tabellen under. Tilnærmingen inkluderer indikatorer for tid til døden, fordelt på 4 grupper (> 189 dager, 84 - 188 dager, 21 - 83 dager eller < 21 dager til døden). Tidsintervallene ble valgt for å gjenspeile < 1 syklus, 1-4 sykluser, 5-9 sykluser og ≥ 10 sykluser fra død, hentet fra en tidligere studie som modellerte en lignende analyse, og ble modifisert for å passe sykluslengden i modellen. Tilnærmingen er ment å reflektere nedgangen i helserelatert livskvalitet jo nærmere pasienten befinner seg døden.

Tabell 25. Nyttevekter basert på tid til død tilnærmingen (scenarioanalyse). Kilde: (tilpasset fra innsendt dokumentasjon).

Tid til død	Nyttevekt	Kilde
> 189 dager til død	0,737	ECHELON-2
84 - 188 dager til død	0,702	ECHELON-2
21 - 83 dager til død	0,673	ECHELON-2
< 21 dager til død	0,471	ECHELON-2

Begge tilnærmingene inkluderer nyttetap på grunn av bivirkninger. Nyttetapet ble beregnet basert på regresjonsanalysene av EQ-5D-3L data på pasientnivå fra ECHELON-2. Analysene inkluderer alle bivirkninger av grad 3-4, og grad 1-4 febril nøytropeni og diaré, som ble rapportert hos $\geq 5\%$ av BV+CHP pasientene i ECHELON-2. Nyttetapet som inngår i modellen justeres av frekvensen av bivirkningene og den observerte varigheten av de ulike bivirkningene. I tillegg ble et nyttetap på -0,33 lagt inn for grad 3-4 perifer nevropati, hentet fra den tidligere metodevurderingen av brentuksimabvedotin (21). Ifølge Takeda ble dette nyttetapet ikke estimert i regresjonsanalysene på grunn av manglende observasjoner. Nyttetapet for perifer nevropati justeres også av frekvensen av bivirkningen og den observerte varigheten. Nyttetapet som følge av bivirkninger blir kun beregnet for PFS stadiet i modellen, og inkluderes som et éngangstap i den første behandlingssyklusen. Det totale nyttetapet som følge av bivirkninger som inngår i modellen er vist i Tabell 2Tabell 26.

Tabell 26. Totalt nyttetap som følge av bivirkninger i modellen.

«health state utility value» tilnærming (Takedas base case)		Tid-til-død tilnærming	
Behandlingsarm	Nyttetap	Behandlingsarm	Nyttetap
BV+CHP	-0,0053	BV+CHP	-0,0052
CHOP	-0,0045	CHOP	-0,0045

Begge tilnærmingene inkluderer også en nyttegevinst for påfølgende behandling med konsoliderende HMAS. Nyttegevinsten ble beregnet basert på regresjonsanalysene av EQ-5D-3L data fra ECHELON-2, og er 0,049 og 0,046 for henholdsvis HSUV- og tid-til-død-tilnærmingen. Den totale nyttegevinsten i

modellen baseres på andelen av pasienter som fikk konsoliderende HMAS i ECHELON-2, og inngår i modellen fra syklus 9 så lenge pasientene er i live.

Tabell 27. Total nyttegevinst som følge av konsoliderende HMAS i modellen.

«health state utility value» tilnærming (Takeda base case)		Tid-til-død tilnærming	
Behandlingsarm	Nyttegevinst	Behandlingsarm	Nyttegevinst
BV+CHP	0,1422	BV+CHP	0,1317
CHOP	0,0737	CHOP	0,0683

Nyttevektene er aldersjustert i modellen. Et nyttetap på -0,002 per år, beregnet basert på regresjonsanalysene av EQ-5D-3L data fra ECHELON-2, multipliseres med antall år i modellen som har gått. Så en pasient som fortsatt er i live etter 40 år, opplever et nyttetap på -0,08 knyttet til aldring i år 40 i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke i den innsendte helseøkonomiske analysen at nyttevektene i hovedsak er innhentet direkte fra ECHELON-2, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffen er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (17).

HSUV-tilnærmingen er i tråd med hvordan helserelatert nytte er blitt modellert i en tidligere metodevurdering av brentuksimabvedotin og tidligere lymfom-saker (22-24). Imidlertid vil Legemiddelverket påpeke en svakhet i HSUV-tilnærmingen; nemlig forkasting av PD nyttevekten som er basert på ECHELON-2, og i stedet basere nyttevekten for PD på en tidligere metodevurdering av brentuksimabvedotin (21). Nyttevektene i denne metodevurderingen er fremkommet gjennom en vignett-studie som ble gjennomført hos pasienter med HL og sALCL. Ifølge Ternent et al. (25) er vignettstudier ofte påvirket av bias. Dessuten foretrekker Legemiddelverket pasientrapporterte målinger gjort med EQ-5D. Samtidig er Legemiddelverket enig i at reduksjonen i helserelatert livskvalitet etter progresjon i HSUV tilnærmingen (-0,013) kan være underestimert på grunn av begrenset oppfølging i studien etter progresjon, og vektning av observasjoner som er tatt rett etter progresjon. For høy livskvalitet i PD helsestadiet vil overestimere nyttegevinsten i modellen. Scenarioanalyser viser at en endring av tilnærming eller bruk av PD nyttevekten basert på HSUV regresjonsmodellen har liten innvirkning på ICER.

Selv om forekomsten av grad 3-4 perifer nevropati er lav i ECHELON-2 (5 og 4 hendelser for henholdsvis BV+CHP og CHOP, noe som resulterer i en lav gjennomsnitt på henholdsvis 0,031 og 0,026 hendelser per pasient), er den gjennomsnittlige varigheten per grad 3-4 perifer nevropati hendelse lang (140,6 dager). Dette fører til at grad 3-4 perifer nevropati utgjør en betydelig del av det totale nyttetapet som følge av bivirkninger. For Legemiddelverket er det uklart hvorfor regresjonsanalysene ikke ville ha fanget opp denne bivirkningen gitt alvorlighetsgraden og den lange varigheten per hendelse. Inkluderingen av et ekstra nyttetap for grad 3-4 perifer nevropati kan ha ført til en overestimert nyttegevinst knyttet til

bivirkninger. Siden nytteetapet knyttet til grad 3-4 nevropati er omtrent like stort i begge armene, har Legemiddelverket valgt å ikke gjøre noen endringer. Legemiddelverket har heller ikke vurdert størrelsen på nytteetapet (-0,33) inngående.

Legemiddelverket er enig i at påfølgende behandling med konsoliderende HMAS kan ha ført til nyttegevinst for pasientene, men mener at det er fare for dobbelttelling. Konsoliderende HMAS påvirker PFS, som vist i en nordisk fase II studie (13), og dermed inkluderes nytten av denne behandlingen i modellen allerede ved at pasienter forblir lenger i PFS stadiet (som har høyere nytte enn PD stadiet). I tillegg inkluderes nyttegevinsten i modellen fra syklus 9 til pasientene ikke lenger er i live. At pasienter opplever nyttegevinst av denne behandlingen gjennom hele livet virker ikke sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å ekskludere nyttegevinst ved konsoliderende HMAS. ICER øker med cirka 15 000 NOK.

Av hensyn til konsistens i metodikken for metodevurderinger, anbefales det i Legemiddelverkets retningslinjer at aldersjusteringer gjøres med utgangspunkt i multiplikativ metode (17). Denne metoden kan kort beskrives som at utgangsverdien for livskvalitetsvekten multipliseres med en justeringsindeks, og gir en aldersjustert livskvalitetsvekt. Takeda har ikke begrunnet hvorfor de har lagt en annen metode for aldersjustering til grunn. Legemiddelverket vurderer at Takeda kan ha undervurdert effekten av alder på helserelatert livskvalitet, spesielt på lang sikt, og vil påpeke at Takedas base case modell fører til PFS nyttevekter ved en alder av cirka 81 år som er høyere enn rapportert helserelatert livskvalitet i den generelle befolkningen. Dette er ikke plausibelt, men når nyttegevinst ved konsoliderende HMAS ekskluderes er inkonsekvensen ikke lenger til stede.

Legemiddelverket godtar nyttevektene og nytteetap, men har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- Nyttegevinst ved konsoliderende HMAS ekskluderes.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes brentuksimabvedotin i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednisolon (BV+CHP) med syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP). Den aktuelle behandlingslinjen i analysen er førstelinjebehandling av sALCL.

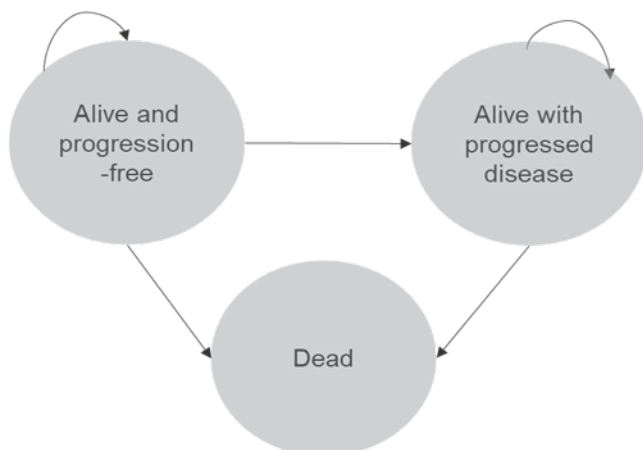
Den innsendte helseøkonomiske analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en modell av typen «partitioned survival model». Modellen har en sykluslengde på 21 dager. Modellen (se Figur 16) består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som skal representeres ulike sykdomsstadier ved sALCL:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS). I dette stadiet har pasienten stabil sykdom uten aktiv sykdomsprogresjon. Alle pasientene starter i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0).
- Progresjon (PD). I dette stadiet har pasienten progresjon i sin sykdom.
- Død. Dette stadiet er absorberende.



Figur 16. Illustrasjon over modellstruktur. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pasientene må oppholde seg i en av de tre stadiene (helsetilstandene) til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet). Siden modellen er en «partitioned survival» modell, er andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium beregnet med hjelp av PFS- og OS-kurvene (se kapittel 3.4.1). Det er benyttet ekstrapolering av disse effektdataene for å modellere hele modellens tidshorisont. ToT er modellert uavhengig av PFS, og er begrenset til maks. 6 behandlingssykluser. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 30 år. Helsenytt er modellert

til å være knyttet til stadiene PFS og PD, mens behandlingskostnadene er knyttet til ToT. Hendelser som inntreffer er modellert til å skje halvveis ut i hver syklus.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Modellen i Excel er relativt oversiktlig og viktige forutsetninger er lett å endre. Modellen er en type som er vanlig å bruke til å modellere kreftsykdom.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorisont på 30 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig. Modellen har en sykluslengde på 21 dager.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer, og sykluslengden er kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser. Legemiddelverket mener at tidshorisonten på 30 år ikke gjenspeiler et livstidsperspektiv da 43 % av BV+CHP pasientene er i live, hvorav 26 % fortsatt er progresjonsfrie, etter 30 år. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket endret tidshorisonten i modellen til 45 år.

Legemiddelverket godtar analysens perspektiv og diskonteringsrate, men endrer tidshorisonten til 45 år. Denne endringen har liten effekt på ICER.

4.1.2 Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader

Innsendt modell

Legemiddelprisene er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks AUP) uten merverdiavgift, se tabellen under.

Tabell 28. Legemiddelpriser i NOK (maks AUP uten mva) for intervensjon og komparator i modellen.

Virkestoff	Styrke	Pakning	Kostnad per pakning (maks AUP uten mva)	Kilde
Brentuksimabvedotin	50 mg	1x50 mg	28 971	Legemiddelverkets legemiddelsøk
Doksorubicin	2 mg/ml	1x25 ml	464	Legemiddelverkets legemiddelsøk
Prednisolon	20 mg	25 stk.	58	Legemiddelverkets legemiddelsøk
Syklofosamid	500 mg	1x500 mg	96	Legemiddelverkets legemiddelsøk
Vinkristin	1 mg/ml	1x2 ml	406	Legemiddelverkets legemiddelsøk

Dosering til BV+CHP og CHOP er i henhold til ECHELON-2. Behandlingslengden til BV+CHP og CHOP er basert på ToT fra ECHELON-2, men er begrenset til maks. 6 behandlingssykluser basert på norsk klinisk praksis. Det var ikke nødvendig å ekstrapolere ToT-dataene ettersom alle pasientene hadde avsluttet sin behandling og dataene var komplette. Takeda bruker «method of moments», basert på gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate (BSA) til pasienter i ECHELON-2, for å estimere forbruk og ta hensyn til svinn. Metoden legger ikke deling av hetteglass til grunn.

G-CSF, granulocyt-stimulerende faktor, gis som støttebehandling til pasienter i begge behandlingsarmene. Kostnaden per pasient er 7 975 NOK per behandlingssyklus, og maks. 6 sykluser er lagt til grunn.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har fått bekreftet av en norsk klinisk ekspert at pasienter vil få 6 sykluser med BV+CHP i norsk klinisk praksis, og godtar begrensningen til maksimalt 6 sykluser i modellen.

I preparatomtalen til brentuximabvedotin anbefales primærprofylakse med G-CSF for alle pasienter med tidligere ubehandlet sALCL som får kombinasjonsterapien (7). G-CSF skal også gis som profylakse til CHOP pasienter ifølge Veileder for medikamentell kreftbehandling (26). På bakgrunn av dette gjør Legemiddelverket ingen endringer i forhold til kostnadene for G-CSF i sine egne analyser.

- **Administrasjonskostnader**

Innsendt modell

I modellen er det lagt inn en administrasjonskostnad per behandlingssyklus ved førstelinjebehandling i begge behandlingsarmene. Ved påfølgende behandling gis noen intravenøse legemidler på forskjellige dager i behandlingssyklusen, og det er derfor lagt inn en administrasjonskostnad per behandlingsdag. Administrasjonskostnaden er på 3 039 NOK, og er basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverkets vurdering

Med unntak av prednisolon, som gis peroralt, ble alle førstelinjelegemidlene i begge behandlingsarmene gitt intravenøst på dag 1 av hver behandlingssyklus. Det virker derfor rimelig at det er lagt inn én administrasjonskostnad per behandlingssyklus i begge armene. Infusjonshyppighet ved påfølgende behandlinger er i tråd med Veileder for medikamentell kreftbehandling (26). Enhetskostnaden på 3 039 NOK per infusjon er i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

- **Konsoliderende behandling**

Innsendt modell

Kostnadene for konsoliderende behandling inkluderes som engangskostnader 6 måneder etter behandlingsstart med BV+CHP og CHOP. Kostnadene er basert på ISF regelverket. HMAS koster 253 731 NOK per transplantasjon, og strålebehandling koster 1 787 NOK per behandling. Takeda har lagt 15 strålebehandlinger til grunn, hentet fra en tidligere metodevurdering av brentuximabvedotin for behandling av residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom og residiverende eller refraktært sALCL (21).

Legemiddelverkets vurdering

Enhetskostnadene for konsoliderende behandling er hentet fra ISF regelverket og godtas som de er. Ifølge en klinisk ekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med får omtrent 15 % av pasientene konsoliderende strålebehandling i dag. Siden kostnaden knyttet til konsoliderende strålebehandling har veldig lite effekt på ICER, har Legemiddelverket ikke vurdert disse kostnadene inngående.

- **Behandlingskostnader etter progresjon**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader for påfølgende behandling etter sykdomsprogresjon. Behandling etter progresjon inkluderer forskjellige kjemoterapiregimer ± strålebehandling, behandling med brentuksimabvedotin, og HMAS eller alloSCT, basert på fordelingen i ECHELON-2. Eksperimentelle behandlinger eller behandlinger som ikke refunderes i Norge ble ekskludert fra analysen. Fordelingen mellom kjemoterapiregimene i modellen er følgende:

Tabell 29. Fordelingen mellom behandling med kjemoterapi etter progresjon i den helseøkonomiske modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Therapy	Percent
IME: Ifosfamide, methotrexate, etoposide	33.3
GDP: Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin	33.3
DHAP: Cisplatin, methylprednisolone, etoposide, cytarabine	33.3
Radiation	10

Abbreviations: IME, ifosfamide + mesna, mesna, methotrexate, etoposide; DHAP, Dexamethasone, cisplatin, cytarabine; GDP, Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin;

Det antas at 10 % av pasientene får stråleterapi i tillegg til kjemoterapi, basert på innspill fra klinikere. Andelen av pasienter ble multiplisert med behandling- og administrasjonskostnadene for hver behandling for å estimere en vektet behandlingskostnad per behandlingslinje. Denne vektete kostnaden per behandlingslinje er på 58 008 NOK per pasient, og justeres for antall linjer, som er basert på ECHELON-2. A+CHP og CHOP pasienter fikk begge 1,6 linjer med behandling som ikke inkluderer brentuksimabvedotin etter progresjon. Den totale kostnaden inngår som en engangskostnad ved overgangen til PD.

I ECHELON-2 var det også pasienter som ble behandlet med brentuksimabvedotin etter progresjon, enten på nytt eller for første gang, avhengig av behandlingsarm. I modellen er det lagt til grunn at pasienter får i gjennomsnitt 0,53 og 0,70 behandlingslinjer med brentuksimabvedotin etter progresjon for henholdsvis A+CHP og CHOP, basert på ECHELON-2. Det inkluderes de samme legemiddel- og administrasjonskostnadene som i førstelinjen, bortsett fra at brentuksimabvedotin ikke gis i kombinasjon med CHP. Takeda antar at brentuksimabvedotin har lengre behandlingsvarighet i andrelinje enn i førstelinje. Det legges 8,23 sykluser per behandlingslinje til grunn, basert på SG035-0004-studien (27).

Kostnaden til behandling med brentuksimabvedotin etter progresjon inngår i modellen som en engangskostnad ved overgangen til PD.

Kostnaden for HMAS og alloSCT er henholdsvis 253 731 NOK og 1 040 895 NOK per transplantasjon ifølge ISF regelverket (28).

Legemiddelverkets vurdering

En klinisk ekspert Legemiddelverket har hatt kontakt med bekrefter at IME, GDP og DHAP er behandlingsregimer som er i bruk etter progresjon i dag, men har ikke oversikt over fordelingen. Legemiddelverket har ikke vurdert disse kostnadene inngående da det er relativt lave kostnader knyttet til disse kjemoterapiregimene.

Brentuksimabvedotin er per i dag innført til behandling av pasienter med tilbakefall av sALCL i Norge. Imidlertid, er anbefalt antall sykluser 4-6 i stedet for 8,23 sykluser som Takeda har lagt til grunn. Legemiddelverket har endret antall sykluser til 6 i sine egne analyser.

Legemiddelverket vurderer at alloSCT ikke gis rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag (< 1 pasient per år), basert på uttalelser fra en norsk klinisk ekspert. I ECHELON-2 var det også få pasienter som fikk alloSCT etter progresjon under hele oppfølgingstiden. På bakgrunn av dette gjør Legemiddelverket ingen endringer i forhold til kostnadene for HMAS og alloSCT etter progresjon.

- **Kostnader knyttet til helsestadiene**

Innsendt modell

Forbruket av helsetjenester i de ulike stadiene, PFS og PD, er basert på handlingsprogrammet og uttalelser fra en norsk klinisk ekspert. Ressursbruk er antatt å være lik mellom begge armene, men er imidlertid avhengig av om pasientene befinner seg i helsetilstanden PFS eller PD (se tabellene under). Etter 5 år er det ingen kostnader knyttet til monitorering og oppfølging av sykdommen lenger. Kostnadene knyttet til helsestadiet PD er basert på enhetsprisene i Tabell 30, og den totale kostnaden på 49 238 NOK inngår i modellen som en engangskostnad ved overgangen til PD.

Tabell 30. Enhetskostnader i NOK og årlig ressursbruk i helsestadiet PFS. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Component	Unit cost	Resource use during treatment	Long-term follow up: Year 0-2	Long-term follow up: Years 2-5	Source/HRG code
CT scan	kr1 788.00	1.00	1.00	0.00	Lovdata, CT3 + 899a, https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2020-06-23-1350?q=ct3
PET scan (3+ areas)	kr3 472.00	1.00	0.00	0.00	Lovdata, PET1 + 899a, https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2020-06-23-1350?q=ct3
Consultation	kr2 656.86	1.00	8.00	6.00	ISF-regelverket, 2020, DRG: 917A, Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer)
Full blood count	Assumed included in consultation				
Clinical biochemistry	Assumed included in consultation				
Bone marrow biopsy	kr2 336.21	1.00	0.00	0.00	ISF-regelverket, 2020, DRG: 817S, Fullblods tapping, eller uttak av beinmarg
Urea and electrolytes	Assumed included in consultation				
Liver function test	Assumed included in consultation				
Total cost		kr10 253.07	kr23 042.91	kr15 941.18	

Abbreviations: A+CHP, brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone and vincristine; CT, computerised tomography; PET, positron emission tomography.

Tabell 31. Årlig ressursbruk i helsestadiet PD. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Component	Total units, on treatment	Long-term follow-up,	
		Years 0-2	Years 2-5
CT scan	1	1.00	0.00
PET scan (3+ areas)	1	0.00	0.00
Consultation	1	8.00	6.00
Bone marrow biopsy	1	0.00	0.00
Full blood count	Assumed included in consultation		
Clinical biochemistry	Assumed included in consultation		
Cost per line	kr10 253.07	kr23 042.91	kr15 941.18
Total cost	kr49 237.17		

Abbreviations: A+CHP, brentuximab vedotin, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone and vincristine; CT, computerised tomography; PET, positron emission tomography.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at ressursbruk knyttet til overvåking av behandling med brentuksimabvedotin er underestimert. Ifølge preparatomtalen til brentuksimabvedotin skal fullstendige blodtelling utføres før hver dose administreres. I tillegg bør leverfunksjon testes før behandlingsoppstart og rutinemessig overvåkes hos pasienter som behandles med brentuksimabvedotin (7). Legemiddelverket mener at en økning i ressursbruket ville ha liten effekt på ICER. Annen ressursbruk i helsetilstandene PFS og PD er i henhold til handlingsprogrammet (1).

- **Kostnader ved behandling av bivirkninger**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader til behandling av bivirkninger basert på forekomsten av grad 3-4 bivirkninger, som ble rapportert hos $\geq 5\%$ av pasientene i ECHELON-2. For bivirkningene febril nøyttropeni og diaré, er imidlertid også forekomst av bivirkninger grad 1 og 2 inkludert. Kostnaden er lagt inn som en engangskostnad i første modellsyklus.

Tabell 32. Kostnader (NOK) knyttet til behandling av bivirkninger i modellen. Kilde: (tilpasset fra innsendt dokumentasjon).

Bivirkning	Gjennomsnittlig antall hendelser per pasient		Kostnader	
	BV+CHP (N=162)	CHOP (N=154)	Kostnad per hendelse	Kilde
Nøytropeni (grad 3-4)	0,86	0,70	10 632	ID2014_002
Febril nøyttropeni (grad 1-4)	0,20	0,16	10 632	Antatt lik nøyttropeni
Anemi (grad 3-4)	0,20	0,19	3 939	ISF-regelverket, 2020, DRG: 816R, Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Leukopeni (grad 3-4)	0,09	0,21	5 634	ISF-regelverket, 2020, DRG: 816P, Transfusjon av andre blodkomponenter
Trombocytopeni (grad 3-4)	0,07	0,06	5 634	ISF-regelverket, 2020, DRG: 816P, Transfusjon av andre blodkomponenter
Pneumoni (grad 3-4)	0,04	0,03	39 487	ISF-regelverket, 2020, DRG: 90, Lungebetennelse og pleuritt >17 år u/bk
Diaré (grad 1-4)	0,05	0,01	2 290	ISF-regelverket, 2020, DRG: 906C, Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen
Totalkostnad	BV+CHP	CHOP		
	14 849	12 395		

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar Takedas kostnadsestimatene ved behandling av bivirkninger. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for ICER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert nøye av Legemiddelverket.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra Takedas basecase er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) uten mva for legemidlene.

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BV+CHP	CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	942 008	452 055	489 953
Totale QALYs	8,96	7,44	1,52
Totale leveår	12,39	10,48	1,91
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			322 205
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			256 099

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for PFS. Begge behandlingsarmene parametriseres med generalisert gamma funksjoner.
- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for OS; lognormal for CHOP og loglogistisk for BV+CHP.
- Nyttegevinst ved konsoliderende HMAS ekskluderes.
- Tidshorisonten endres fra 30 til 45 år.
- Antall sykluser ved påfølgende behandling med brentuksimabvedotin endres fra 8,23 til 6 sykluser.
- Andeler av pasienter som får konsoliderende HMAS endres fra 23 % og 13 % for henholdsvis BV+CHP og CHOP til 60 % i begge behandlingsarmene.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Takeda sin basecase analyse.

Tabell 34. Presentasjon av endringer i SLV sin hovedanalyse vs. innsendt basecase analyse.

Forutsetning	Takedas basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	ICER (kostnad per QALY) i NOK	Endring i ICER i NOK
Takedas basecase	-	-	322 205	-
Parametrisering av PFS- og OS-kurvane	PH	Separat/individuell parametrisering	374 725	+ ca. 53 000
Valg av parametriseringsfunksjon OS	Begge armer: generalisert gamma	BV+CHP: loglogistisk CHOP: lognormal	416 853	+ ca. 42 000
Nyttegevinst ved konsoliderende HMAS	Nyttegevinst inkluderes	Nyttegevinst ekskluderes	439 627	+ ca. 23 000
Tidshorisont	30 år	45 år	420 246	- ca. 19 000
Antall sykluser ved påfølgende behandling med brentuximabvedotin	8,23	6	436 174	+ ca. 16 000
Andeler av pasienter som får konsoliderende HMAS	BV+CHP: 23 % CHOP: 13 %	Begge armer: 60 %	414 448	- Ca. 22 000
SLVs hovedanalyse (basert på maks AUP)	-	-	414 448	-

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene eks mva.

Tabell 35. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	BV+CHP	CHOP	Differanse
Totale kostnader (NOK)	969 681	501 857	467 824
Totale QALYs	8,54	7,41	1,13
Totale leveår	11,89	10,49	1,39
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			414 448
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			335 646

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Adcetris (brentuximabvedotin) i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva):

- 414 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 336 000 NOK per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- OS – CHOP – lognormal, konstant
- OS – BV+CHP – loglogistisk, konstant
- PFS – BV+CHP – generalisert gamma, kappa
- PFS – BV+CHP – generalisert gamma, konstant

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert under.

Tabell 36. Scenarioanalyse parametrisering PFS på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parametrisering PFS	ICER (maks AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Individuell/uavhengig parametrisering for PFS med generalisert gamma i begge behandlingsarmene (Legemiddelverkets hovedanalyse)	414 448
Individuell/uavhengig parametrisering for PFS med lognormal i begge behandlingsarmene	403 026 (- ca. 11 000)

Tabell 37. Scenarioanalyse parametrisering OS på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parametrisering OS	ICER (maks AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Individuell/uavhengig parametrisering for OS med lognormal i komparatorarmen og loglogistisk i intervensjonsarmen (Legemiddelverkets hovedanalyse)	414 448
Individuell/uavhengig parametrisering for OS med Gompertz i begge behandlingsarmene	374 808 (- ca. 40 000)

Som Tabell 37 viser, har et alternativt plausibelt scenario med lognormal i begge behandlingsarmene liten innvirkning på ICER. Lognormal fører til lavere PFS og dermed QALY-gevinster, og kan anses som mer

konservativt enn generalisert gamma. Et alternativt scenario med Gompertz parametriseringer for OS i begge behandlingsarmene har også liten innvirkning på modellens resultat (se Tabell 37).

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva):

- 414 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 336 000 NOK per vunnet leveår.

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. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 11 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo mer alvorlig en tilstand er, jo høyere kostnad-effektbrøk kan aksepteres.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av behandling med brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP er basert på studien ECHELON-2, som inkluderte 452 pasienter med CD30-positiv perifer T celle lymfom, hvorav 316 hadde diagnosen sALCL. ECHELON-2 er en fase III, dobbelt-blindet, dobbelt-dummy, randomisert, placebokontrollert studie med CHOP som aktiv komparator.

Ved datakutt 15. august 2018 var median oppfølgingstid for PFS 36,3 måneder og 42,1 måneder for OS. Median OS ved dette datakuttet var ikke nådd for noen av behandlingsarmene.

3-årsoppfølgingsdata fra studien viste at 65,5 % av pasientene i brentuksimabvedotin + CHP og 50,2 % i CHOP ikke hadde opplevd en PFS-hendelse. Det ble demonstrert signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i brentuksimabvedotin + CHP sammenlignet med CHOP. OS-data fra ECHELON-2 er umodne, hvor 81,3 % av pasientene i brentuksimabvedotin + CHP og 72,3 % i CHOP fortsatt var i live. Brentuksimabvedotin + CHP resulterte i en 46 %-reduksjon i risikoen for død sammenlignet med CHOP.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I Legemiddelverkets hovedanalyse er ICER om lag 414 000 NOK (maks AUP uten mva). Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP sammenlignet med dagens praksis (CHOP/CHOEP). Det forventes at BV+CHP begrenses til maks. 6 sykluser i norsk klinisk praksis, noe som medfører god kontroll på de maksimale legemiddelkostnader per pasient. Konsoliderende HMAS gis rutinemessig i norsk klinisk praksis i dag, og dersom effekten av BV+CHP er god nok, kan trolig flere pasienter være aktuelle for HMAS. Legemiddelverket har ikke vurdert effekten av dette på økt ressursbruk eller forventet langtidsoverlevelse.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

sALCL er en alvorlig sykdom, og Legemiddelverket har beregnet at alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Ettersom det hos ALK- pasienter forekommer DUSP22 og TP53 mutasjoner med muligens svært forskjellig prognose, blir det noe usikkerhet knyttet til studiepopulasjonen og hvorvidt pasienter med disse mutasjoner er blitt jevnt fordelt mellom armene. I dag testes det ikke for disse mutasjonene hos ALK- pasienter på alle sykehus i Norge, men det er tenkelig at dette etter hvert innføres. Om dette vil ha behandlingsmessige konsekvenser er foreløpig uklart.

Basert på tilgjengelige retningslinjer og erfaringer fra norsk klinisk praksis, antar Legemiddelverket at pasientpopulasjonen som inngår i indikasjonsordlyden for brentuksimabvedotin i Norge i utgangspunktet vil kunne deles i to grupper hvor behandlingsstrategien vil være forskjellig:

- 1) Høyrisiko ALK+ og ALK- pasienter og de med dårlig prognose vil trolig få brentuksimabvedotin i kombinasjon med CHP
- 2) Lavrisiko ALK+ pasienter og de med god prognose vil trolig fortsatt få CHOP +/- etoposid

Hvor stor andel av pasienter med sALCL som vil befinne seg i gruppe 1 er usikkert, men klinisk presenterer sykdommen seg ofte i stadium III eller IV med B-symptomer.

Ekstrapolering av effektdata er et usikkerhetsmoment i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har dessverre ikke funnet data på langtidsoverlevelse etter 10-15 år, og har heller ikke fått noen anslag fra det kliniske fagmiljøet. Vi har i scenarioanalyser demonstrert hvordan kostnadseffektiviteten endrer seg ved framskriving med mer konservative og optimistiske funksjoner.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Med utgangspunkt i innspill fra det kliniske miljøet om at det vil være cirka 17 pasienter årlig som er aktuelle for behandling med BV+CHP har Legemiddelverket estimert en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på maks AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 12-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Maria Lexberg
Tove Ragna Reksten
Kristie van Lieshout

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer 2019 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/f6bd4849-1599-4b14-ad65-e1b0e2fa4ba9:998b557284fd4f32668946fec550784aa9c03191/Maligne%20lymfomer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf].
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2019.
3. Vose JM NM, and Harris ME,. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol. 2008.
4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. 2008;111(12):5496-504.
5. Pedersen MB H-DS, Bendix K, Ketterling RP, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. Blood. 2017;130(4).
6. EMA C. Adcetris, Assessment report, [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Adcetris. 2020.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Sendoxan, [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-03862.pdf].
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Adriamycin, [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07515.pdf].
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Prednisolon, [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06689.pdf].
11. Pfreundschuh M TL, Kloess M, Schmits R, Feller AC, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2003;104(3).
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Vincristine, [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1994-00800.pdf].
13. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. 2012;30(25):3093-9.

14. Schmitz N. TL, Ziepert M., et al., . Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18).
15. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. 2019;393(10168):229-40.
16. NICE. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. 2013.
17. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].
18. Statistisk sentralbyrå. Dødelighetstabeller, etter kjønn, alder x, statistikkvariabel og år. 2019.
19. Stein H, Foss H-D, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. 2000;96(12):3681-95.
20. Dolan PJMc. Modeling valuations for EuroQol health states. 1997:1095-108.
21. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av brentuksimab vedotin (Adcetris) for behandling av residiverende eller refraktært CD30+ Hodgkins lymfom og residiverende eller refraktært systemisk anaplastisk storcellet lymfom 2014 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/brentuksimab%20vedotin_Hurtig%20metodevurdering.pdf].
22. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Brentuksimabvedotin til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brentuximabvedotin_Adcetris%20\(ID2017_075\)_hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Brentuximabvedotin_Adcetris%20(ID2017_075)_hurtig%20metodevurdering.pdf)].
23. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Axicabtagene%20ciloleucel%20\(Yescarta\)_ID2017_105%20-hurtig%20metodevurdering%20oppdatert.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Axicabtagene%20ciloleucel%20(Yescarta)_ID2017_105%20-hurtig%20metodevurdering%20oppdatert.pdf)].
24. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Idelalisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom 2015 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Idelalisib%20FL-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].
25. Terner L, Tsuchiya A. A note on the expected biases in conventional iterative health state valuation protocols. *Medical Decision Making*. 2013;33(4):544-6.
26. Helse Sør-Øst. MKB: Kurdefinisjon og støtteinformasjon lymfom 2020 [Available from: http://admininfo.helse-sorost.no/digitalfornying_/Sider/MKB-Brukerinformasjon-kurdefinisjon-og-st%C3%B8tteinformasjon-

[lymfom.aspx?Paged=TRUE&PagedPrev=TRUE&p_Title=lymfom%20043&p_ID=314&PageFirstRow=31&&View={5F2CA4C9-C5D0-4943-ABFC-9BCC68680BB0}](#).

27. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. 2012;30(18):2190-6.

28. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk, [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].

29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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. I den helseøkonomiske modellen er alderen 52 benyttet i tråd med gjennomsnittsalderen i studien. Legemiddelverket vurderer at gjennomsnittsalder fra studien og modellen samsvarer med alder for de pasientene som er aktuelle for BV+CHP i norsk klinisk praksis, basert på uttalelser fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabell 2 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.
- 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 1. Beregnet alvorlighetsgrad.

Alder	A	52
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	25,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	12,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (Tabell 2) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁷ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al.⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁰.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁷ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

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

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (29), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹¹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹² av rådata fra Stavem *et al*¹³. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem *et al*, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁴. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹¹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹² I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹³ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁴ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell 2. 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	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Takeda har estimert at om lag 17 pasienter er aktuelle for behandling med BV+CHP i år 5 (se Tabell 1). Takeda forventer at mellom 15-19 pasienter får diagnosen sALCL i Norge hvert år, basert på data fra Kreftregisteret og uttalelser fra kliniske eksperter. Markedsandelen til BV+CHP økes fra 50 % i år 1 og 75 % i år 2 til 100 % i år ≥3.

Tabell 1. Antall pasienter aktuelle for brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med CHP og CHOP. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Year	A+CHP	CHOP	Total
Year 1	9	9	17
Year 2	13	4	17
Year 3	17	0	17
Year 4	17	0	17
Year 5	17	0	17

Legemiddelverket godtar Takedas estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling, basert på innspill fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Brentuksimabvedotin (Adcetris) er per i dag etablert behandling av pasienter med tilbakefall av sALCL i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket øker derfor markedsandelen til BV+CHP allerede til 100 % i år 1. År 1 er første fulle kalenderår etter innføring. Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP og konkurrerende legemidler i de første fem årene presenteres i tabell 2. Dette gjelder for situasjonen der Adcetris (brentuksimabvedotin) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 3.

Tabell 2. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Adcetris + CHP og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Adcetris + CHP tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP	17	17	17	17	17
CHOP	0	0	0	0	0

Tabell 3. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Adcetris + CHP og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Adcetris + CHP IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP	0	0	0	0	0
CHOP	17	17	17	17	17

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av kun legemiddelkostnader av Adcetris + CHP og CHOP ved førstelinjebehandling
- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling og tilbakefall, administrasjonskostnader, kostnader knyttet til konsoliderende behandling, behandling etter progresjon, oppfølging og monitorering av sykdommen, og behandling av bivirkninger.

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 4 viser legemiddelkostnadene per pasient per år når Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP blir tatt i bruk, mens tabell 5 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk.

Legemiddelkostnadene inkluderer kostnader av Adcetris, CHP og CHOP ved førstelinjebehandling.

Tabell 4. Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	727 864	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		727 864	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			727 864	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				727 864	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					727 864

Tabell 5. Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	68 022	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		68 022	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			68 022	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				68 022	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					68 022

Budsjettvirkning

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader av Adcetris, CHP og CHOP ved førstelinjebehandling (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i tabell 6.

Tabell 6. Legemiddelkostnader (NOK) ved førstelinjebehandling. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP får refusjon	12 373 687	12 373 687	12 373 687	12 373 687	12 373 687
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP ikke refundert	1 156 372	1 156 372	1 156 372	1 156 372	1 156 372
Budsjettvirkning av anbefaling	11 217 315	11 217 315	11 217 315	11 217 315	11 217 315

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 11 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling og tilbakefall, administrasjonskostnader, kostnader knyttet til konsoliderende behandling, behandling etter progresjon, oppfølging og monitorering av sykdommen, og behandling av bivirkninger er presentert i tabell 7.

Tabell 7. Forventet samlet budsjettvirkning av Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva, uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP får refusjon	17 361 690	18 315 908	18 844 333	19 232 673	19 544 487
Adcetris (brentuksimabvedotin) + CHP ikke refundert	7 328 412	8 252 965	8 733 181	9 081 594	9 362 788
Budsjettvirkning av anbefaling	10 033 278	10 062 943	10 111 152	10 151 079	10 181 699

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 10 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

ID2019 114 Hurtig metodevurdering av Adcetris (Brentuksimabvedotin)

TAKEDA'S FEEDBACK TO NOMA'S REPORT

Takeda agrees with NoMA's recognition of the clinical benefit of Adcetris in sALCL, including its potentially curative effect.

Takeda has two comments on Legemiddelverket's single technology assessment of Adcetris in this patient group.

Changes of parametrization of overall survival

Legemiddelverket changed Takeda's parametrization of the overall survival data to an independent approach with logistical parametric function in the intervention arm (BV + CHP) and lognormal parametric function in the control arm (CHOP). Takeda agrees that it might be one of the possible ways to estimate overall survival. However, it should be noted that this approach is a more conservative one, and might underestimate the effect of BV. This is as also demonstrated in the scenario analysis.

Budget impact

Legemiddelverket estimated the total budget impact of implementation of Adcetris in sALCL to 11 mill NOK in year 5. These estimates are uncertain and simplified. According to Norwegian clinicians, Adcetris will be used in patients who cannot tolerate CHO(E)P treatment. The budget impact estimated by NoMA is therefore overestimated as it is based on the assumption that all patients will be treated with Adcetris in first line. The figures produced in NoMA's report represent the maximum possible budget impact.

Conclusion

sALCL is considered a severe disease with the absolute shortfall of 13 QALY's. Given its potentially curative effect of this severe cancer disease, Adcetris, with the ICER of 414 000 NOK/QALY, is a cost effective treatment and is far below the upper willingness to pay threshold even in the worst case scenario. A wide range of sensitivity analyses had limited impact on the ICER indicating robust and stable cost-effectiveness of Adcetris in sALCL patient population.

The total budget impact of implementation of Adcetris in clinical practice in sALCL is overestimated as only a part of the patient group will benefit from this treatment as per clinical experts. The cost per patient however, is in line with the several previous indications of Adcetris, already reimbursed and successfully implemented in Norwegian clinical practice.