

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_025

Rydapt (midostaurin) til
behandling av FLT3-mutert
akutt myelogen leukemi (AML)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

28-06-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer 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 Rydapt (midostaurin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Rydapt i henhold til bestilling ID2017_025: Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS.

Bakgrunn

Rydapt er et legemiddel til behandling av FLT3-mutert AML. Den generelle kliniske effekten ved dette bruksområdet er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 32 pasienter er aktuelle for behandling med Rydapt for denne indikasjonen hvert år i Norge. Rydapt har også godkjent indikasjon for å behandling av avansert systemisk mastocytose.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert, men det er en viss usikkerhet knyttet til at studien ekskluderer pasienter som er 60 år eller eldre, da en stor andel av de aktuelle pasientene antas å være over 60 år.

Relevant komparator er vurdert å være induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin eller idarubicin) og cytarabin.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med FLT3-mutert AML som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin) og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (apotekenes utsalgspris (AUP)) er merkostnad for Rydapt sammenlignet med induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin:

624 150 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

469 374 NOK per vunnet leveår.

Etter prisforhandlinger mellom Novartis og Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) har Novartis kommet med to pristilbud. [REDACTED]

[REDACTED]

Dersom pristilbud 2 (LIS AUP uten merverdiavgift) legges til grunn i analysen blir merkostnad for Rydapt sammenlignet med induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin ca. [REDACTED] NOK per QALY.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for midostaurin (pris)
- Gjennomsnittsalder for pasientgruppen
- Startpunkt for ekstrapolering av overlevelse
- Helsetjenestekostnader ved behandling av pasientgruppen
- Livskvalitetsvekt for pasienter mer enn ett år etter stamcellebehandling (Post SCT Recovery)

Bortsett fra legemiddelprisen for midostaurin er de ovennevnte parametrene heftet med noe usikkerhet. Legemiddelverket mener imidlertid at usikkerheten i resultatene er akseptable, og innen normalt nivå for usikkerhet i en metodevurdering.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk midostaurin ved behandling av FLT3-mutert AML vil være om lag 24,5 millioner NOK per år i år fem når legemiddelprisen for Rydapt er basert på maksimal AUP. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for avansert systematisk mastocytose, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS).

Dersom man legger til grunn at pasientgrunnlaget er mindre enn beregnet på grunn av at pasienter deltar i kliniske studier vil budsjettkonsekvensene reduseres. Novartis har anslått at 50 % av de 32 pasientene som er aktuelle for behandling med Rydapt vil delta i (andre) kliniske studier.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Rydapt (midostaurin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Rydapt i henhold til bestilling ID2017_025: Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Rydapt benyttes i tillegg til induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi, samt evt. som monoterapi vedlikeholdsbehandling. Totalt pasientgrunnlag for FLT3-mutert AML anslås til om lag 45 pasienter årlig. Ikke alle disse vil kunne tåle høydose kjemoterapi. Novartis har beregnet at aktuell pasientpopulasjon er 32 pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med FLT3-mutert AML som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin) og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasienter opp til 65 år er standard behandling intensiv induksjonsbehandling (med et antrasyklin og cytarabin). Pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolidering med stamcelletransplantasjon (hvis pasienten vurderes å ha nytte av det) eller f.eks. høydose cytarabin (avhengig av alder).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen bygger på RATIFY-studien, der standard induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi pluss midostaurin eller placebo er sammenlignet direkte hos nydiagnostiserte pasienter med FLT3-mutert AML.

Legemiddelverket godtar bruk av RATIFY-studien som effektgrunnlag for norske pasienter, til tross for at disse har en høyere alder ved diagnosetidspunktet enn det som var tilfelle for pasientene som var inkludert i RATIFY.

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler intensiv induksjonsbehandling med daunorubicin eller idarubicin i kombinasjon med cytarabin. I RATIFY-studien er daunorubicin benyttet. Legemiddelverket godtar komparator fra RATIFY-studien som egnet til å estimere effekten av midostaurin i norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De fleste bivirkningene som ble observert i RATIFY-studien var som forventet for intensiv kjemoterapi som benyttes ved AML (inngår i begge behandlingsarmer). Det ble observert enkelte signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene med hensyn til forekomst av bivirkninger av grad 3 eller høyere, bl.a. var forekomst av anemi (grad 3,4 eller 5) høyere i midostaurin- enn i placebogruppen. Det samme var tilfelle for utslett.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men pasienter over 60 år er ekskludert fra studien.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til Novartis, bortsett fra at det er gjort endringer i følgende parametre i den helseøkonomiske modellen:

- Gjennomsnittsalder for pasientgruppen
- Legemiddelpris for midostaurin
- Helsetjenestekostnader ved behandling
- Startpunkt for ekstrapolering av overlevelse
- Ekstrapolering av overlevelse utover studiedata
- Kostnad ved død
- Aldersjustering av livskvalitetsvekter
- Livskvalitetsvekt i helsestadiet 'Post SCT Recovery'
- DRG-vekter
- Maksimal behandlingstid i vedlikeholdsfase

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	Midostaurin+ SoC	SoC alene	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 015 074	1 395 750	619 324
Totale QALYs	4,56	3,56	1,00
Totale leveår	6,47	5,15	1,32
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	624 150		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	469 374		

Merkostnad for midostaurin som tilleggsbehandling til standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (SoC) sammenliknet med SoC alene, er ved å bruke maksimal AUP):

624 150 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
469 374 NOK per vunnet leveår.

Etter prisforhandlinger mellom Novartis og Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) har Novartis kommet med to pristilbud. [REDACTED]

Merkostnad for midostaurin som tilleggsbehandling til SoC sammenliknet med SoC alene når pristilbud 2 (LIS AUP eks. mva.) legges til grunn er:

[REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
[REDACTED] NOK per vunnet leveår.

Novartis leverte inn en opprinnelig analyse (basecase) som senere ble oppdatert av Novartis. Novartis analyser avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene fra Novartis analyser er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Novartis analyser (basecase og oppdatert analyse). Basert på estimert pris.

	Basecase analyse			Oppdatert analyse		
	Midostaurin + SoC	SoC alene	Differanse	Midostaurin + SoC	SoC alene	Differanse
Totale kostnader	2 454 503	1 969 029	485 474	2 459 510	1 968 508	491 002
Totale QALYs	5,67	4,95	0,72	5,40	4,49	0,91
Totale leveår	8,44	7,61	0,83	8,27	7,00	1,26
Merkostnad per vunnet QALY	671 971			542 276		
Merkostnad per vunnet leveår	585 572			388 284		

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere har stor betydning for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for midostaurin (pris)
- Gjennomsnittsalder for pasientgruppen
- Startpunkt for ekstrapolering av overlevelse
- Helsetjenestekostnader ved behandling av pasientgruppen
- Livskvalitetsvekt for pasienter mer enn ett år etter stamcellebehandling (Post SCT Recovery)

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Budsjettkonsekvensene for sykehusene ved å ta i bruk midostaurin ved behandling av nydiagnostisert AML med FLT3-mutasjon vil være omlag 24,5 millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpris for midostaurin er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for avansert systematisk mastocytose, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS).

Dersom man legger til grunn at pasientgrunnlaget er mindre enn beregnet på grunn av at pasienter deltar i kliniske studier vil budsjettkonsekvensene reduseres. Novartis har anslått at 50 % av de 32 pasientene som er aktuelle for behandling med Rydapt vil delta i kliniske studier. Novartis har ikke levert budsjettberegninger utover spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, dvs. for spesialisthelsetjenestens totale budsjett eller for helse- og omsorgstjenesten samlet. Legemiddelverket har ikke etterspurt slike beregninger i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er kostnad per vunnet QALY ca. 625 000 NOK/QALY, ca.

██████████ NOK/QALY og ca. ██████████

██████████ NOK/QALY når legemiddelpris for midostaurin er basert på henholdsvis ██████████ og pristilbud 2 (LIS AUP eks. mva.).

Alvorlighetsberegningene tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY. Usikkerheten i analysen er innenfor det Legemiddelverket anser som akseptabelt.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 FLT3-POSITIV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 BEHANDLING AV FLT3 POSITIV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI.....	14
1.4.1 <i>Behandling med midostaurin</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med cytostatikakombinasjon av cytarabin og antrasyklin</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	21
3.4 UTFALLSMÅL.....	22
3.4.1 <i>Effekt</i>	22
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	27
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	28
4 ØKONOMISK ANALYSE	31
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	31
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	33

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	33
4.2	RESULTATER.....	40
4.2.1	<i>Firmaets basecase analyse</i>	40
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	40
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	42
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
6	OPPSUMMERING	46
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	50
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	54
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	54
	<i>A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	54
	<i>A.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	55
	<i>A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	56
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	57
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	61

LOGG

Bestilling:	<i>ID2017_025: Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)</i>	
Forslagstiller:		
Legemiddelfirma:	Novartis	
Preparat:	Rydapt	
Virkestoff:	midostaurin	
Indikasjon:	I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi med Rydapt som vedlikeholdsbehandling, hos voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon (se pkt. 4.2 i SPC).	
ATC-nr:	L01X E39	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	03-04-2017	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-02-2018 Dokumentasjonen inkluderte en EUnetHTA rapport	
Klinikere kontaktet for første gang	13-11-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-02-2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	22-10-2018	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-11-2018	
Rapport ferdigstilt:	28-06-2019	
Saksbehandlingstid:	487 dager hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 459 dager. Legemiddelverket mottok endelig pristilbud fra LIS 29-05-2019	
Saksutredere:	Christina Kvalheim Kristian Samdal	
Kliniske eksperter:	Ingunn Dybedal Yngvar Fløisand	
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

AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
FLT3	fms-relatert tyrosin kinase 3 genet
HrQoL	Helserelatert livskvalitet
HSCT	Stamcellebehandling (hematopoietic stem cell transplantation)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RATIFY	A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Induction (Daunorubicin/Cytarabine) and Consolidation (High-Dose Cytarabine) Chemotherapy + Midostaurin (PKC412) (IND #101261) or Placebo in Newly Diagnosed Patients < 60 Years of Age With FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)
SCT	Stamcellebehandling

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

Novartis har levert en kostnad per QALY-analyse som er basert på RATIFY-studien (1), der midostaurin som tillegg til standard induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin er sammenlignet med standard induksjonsbehandling og konsolidering (med tillegg av placebo) hos voksne pasienter med nydiagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

1.2 FLT3-POSITIV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne myeloide celler kan tilskrives ulike genetiske avvik i hematopoietiske progenitorceller som endrer de normale mekanismene for cellevekst, proliferasjon og differensiering (2). Hvilke avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Immunfenotyping, samt cytogenetisk og molekylærpatologisk utredning av leukocytter i blod og beinmarg bør skje så raskt som mulig etter diagnose/ ved mistanke om AML-diagnose (3). Dette for å avklare myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, samt få oversikt over hvilke genetiske avvik av prognostisk betydning som foreligger (4).

Akutt myelogen leukemi (AML) er en gruppe sjeldne sykdommer; det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller årlig i Norge. Svært få av disse er barn, median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (2). Det finnes flere typer behandling mot AML, men ingen som er spesifikt rettet mot mutasjon i FLT3 (fms-relatert tyrosin kinase 3 gen), som er tilstede i opptil 35 % av voksne med nydiagnostisert AML (3) Klinikere Legemiddelverket har konferert anslår at ca 30 % av norske AML-pasienter har mutasjon i FLT3. Totalt pasientgrunnlag vil være om lag 45 pasienter årlig. Ikke alle disse vil kunne tåle høydose kjemoterapi. Novartis har beregnet at aktuell pasientpopulasjon er 32 pasienter årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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 FLT3-positiv akutt myelogen leukemi. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1:

Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

1.4 BEHANDLING AV FLT3 POSITIV AKUTT MYELOGEN LEUKEMI

1.4.1 Behandling med midostaurin

- Indikasjon

Akutt myelogen leukemi (AML): I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasia (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL): Som monoterapi til behandling av voksne med ASM, SM-AHN eller MCL.

Denne metodevurderingen gjelder kun AML indikasjonen.

- Virkningsmekanisme (4):

Midostaurin er en oralt administrert staurosporinanalogue med potent aktivitet mot både ITD-, TKD-mutant og villtype FLT3. Midostaurin inhiberer i tillegg andre molekylære mål, bl.a. flere isoformer av protein kinase C, KIT, VEGFR-1, FGFR og legemiddelresistente genprodukter som er involvert i patogenesen til AML. Midostaurin inhiberer FLT3-reseptor signalisering i leukemiceller som uttrykker FLT3-ITD eller TKD mutante reseptorer, noe som fører til cellesyklusarrest og apoptose (4).

- Dosering ved AML (5):

Anbefalt dose er 50 mg 2 ganger daglig. Gis på dag 8-21 under syklusene med induksjons- og konsolideringsbehandling, og deretter for pasienter med komplett respons daglig som monoterapi i opptil 12 sykluser à 28 dager, som vedlikeholdsbehandling frem til tilbakefall. Hos pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (SCT), bør midostaurin avbrytes 48 timer før forberedende behandling for SCT gis.

- Bivirkninger (5)

I RATIFY-studien (1) var de hyppigst forekommende bivirkningene i gruppen som fikk midostaurin febril nøytropeni (83,4 %), kvalme (83,4 %), eksfoliativ dermatitt (61,6 %), oppkast (60,7 %), hodepine (45,9 %), petekkier (35,8 %) og pyreksi (34,5 %). De hyppigst forekommende bivirkningene av grad 3/4 var febril nøytropeni (83,5 %), lymfopeni (20,0 %), utstysrelatert infeksjon (15,7 %), eksfoliativ dermatitt (13,6 %), hyperglykemi (7,0 %) og kvalme (5,8 %). De hyppigste laboratorieavvikene var redusert hemoglobin (97,3 %), redusert ANC (86,7 %), økt ALAT (84,2 %), økt ASAT (73,9 %) og hypokalemi (61,7 %). De hyppigste grad 3/4-laboratorieavvikene var redusert ANC (85,8 %), redusert hemoglobin (78,5 %), økt ALAT (19,4 %) og hypokalemi (13,9 %).

Alvorlige bivirkninger forekom med tilsvarende hyppighet hos pasientene i gruppen som fikk midostaurin, sammenlignet med placebogruppen. De hyppigst forekommende bivirkningene i begge gruppene var febril nøytropeni (16 %).

Seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 3,1 % av pasientene i midostauringruppen mot 1,3 % i placebogruppen. Den hyppigst forekommende bivirkningen av grad 3/4 som førte til seponering i midostauringruppen var eksfoliativ dermatitt (1,2 %).

Den totale forekomst av bivirkninger under vedlikeholdsfasen var generelt lavere enn under induksjons- og konsolideringsfasen. Forekomsten av bivirkninger var imidlertid høyere i midostaurinarmen enn i placeboarmen i vedlikeholdsfasen. Bivirkninger som forekom hyppigere i gruppen som fikk midostaurin versus placebo under vedlikeholdsfasen inkluderte: kvalme (46,4 % versus 17,9 %), hyperglykemi (20,2 % versus 12,5 %), oppkast (19 % versus 5,4 %) og QT-forlengelse (11,9 % versus 5,4 %).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer som er revidert i 2018 (6). Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling, og pasienter som oppnår remisjon, tilbys konsolideringskur etter følgende prinsipper:

Intensiv induksjonsbehandling:

Ved induksjonsbehandling hos pasienter **opp til 65 år** skal gis daunorubicin ≥ 60 mg/m²/d. Anbefalingen er daunorubicin 90 mg/ m² daglig i 3 dager eller idarubicin 12 mg/m² daglig i 3 dager¹, begge kombinert med cytarabin 200 mg/ m² kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn (evidensgrad A).

Induksjonsbehandling hos pasienter i **alderen 66 – 80 år** etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/ m²/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/ m²/dag i 7 døgn.

Induksjonsbehandling bør startes så snart som mulig og senest 5 døgn etter at leukemi-diagnosen er stilt.

Pasienter i første remisjon tilbys konsolidering i samsvar med ett av følgende anbefalte regimer:

Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter **opp til 70-75 år**.

Pasienter **inntil 65 år** kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon.

Alternativt kan **pasienter inntil 60 år** behandles med høydose cytarabin 3 g/ m² to ganger daglig dag 1, 3 og 5 i gjentatte kurer med om lag 4 ukers mellomrom, inntil 4 kurer.

Alternativt kan **pasienter over 60-65 år** tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermedier dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin.

¹ Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med (fra to sykehusavdelinger), angir at idarubicin i hovedsak benyttes fremfor daunorubicin som antrasyklin.

1.4.3 Komparator

Det finnes behandlingsretningslinjer for AML (se avsnittet over), men ingen som er spesifikke for FLT3-mutasjon. Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin eller idarubicin) og cytarabin.

1.4.4 Behandling med cytostatikakombinasjon av cytarabin og antrasyklin

Cytarabin (cytosin arabinosid) inngår i alle cytostatikakombinasjoner gitt for å indusere remisjon ved akutt myelogen leukemi. Induksjonskur gis 1 eller 2 ganger (avhengig om remisjon oppnås etter første kur eller ikke). Konsoliderende behandling med høydose (for de yngre pasientene) cytarabin gis som 2-5 kurer.

- Indikasjon cytarabin:

Til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne, og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.

- Virkningsmekanisme cytarabin: Syntesen av deoksyribonukleinsyre hemmes spesifikt i S-fasen av cellesyklusen. Antivirale og immunsuppressive egenskaper.

- Bivirkninger cytarabin:

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Anemi, megaloblastose, leukopeni, trombocytopeni.

Gastrointestinale: Dysfagi, abdominal smerte, kvalme, oppkast, diaré, oral/anal betennelse eller ulcerasjon. Hud: Reversible bivirkninger på huden, som erytem, bulløs dermatitt, urticaria, vaskulitt, alopeci. Lever/galle: Reversibel leverpåvirkning. Nevrologiske: Ved høye doser: Cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsatt bevissthetsnivå, dysartri, nystagmus. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, urinretensjon. Øye: Reversibel hemoragisk konjunktivitt (fotofobi, brennende følelse, synsforstyrrelse, økt lakrimasjon), keratitt. Øvrige: Anoreksi, hyperurikemi.

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Øsofagitt, øsofageal ulcerasjon, pneumatosis intestinalis cystoides, nekrotiserende kolitt, peritonitt. Hud: Sårdannelse i huden, pruritus, brennende smerte i håndflater og fotsåler. Infeksiøse: Sepsis (immunsuppresjon), cellulitt på injeksjonsstedet. Luftveier: Pneumoni, dyspné, sår hals. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artralgi. Øvrige: Lentigo.

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ukjent: Hjerne/kar: Arytmi. Hud: Nøytrofil eksokrin hidrosadenitt. Øvrige: Cytarabin (Ara-C)-syndrom. Ved høye doser: Hematologisk toksisitet. Intestinal perforasjon eller nekrose med ileus og peritonitt. Leverabscesser, hepatomegali, Budd-Chiaris syndrom (hepatisk venøs trombose) og pankreatitt. Lungeødem/akutt lungesviktsyndrom (ARDS). Kardiomyopati og rbdomyolyse. Anafylaksi med hjerte- og lungestans.

- Indikasjon daunorubicin:

Leukemi. Som del av et kombinasjonsregime til behandling av barn med akutt lymfatisk leukemi eller akutt myelogen leukemi.

- Virkningsmekanisme daunorubicin:

Ikke fullstendig klarlagt. Hemmer RNA- og DNA-syntesen.

- Bivirkninger daunorubicin:

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymfe: Benmargssvikt, benmargsdepresjon (med mulighet for utvikling av alvorlig aplasi med alvorlig infeksjon og opportunistisk infeksjon som mulig konsekvens).

Immunsystemet: Alvorlige infeksjoner inkl. sepsis, septisk sjokk og pneumoni.

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Slimhinneulcerasjoner, stomatitt, diaré. Hjerne/kar: Doseavhengig kardiotoxicitet, EKG-forandringer. Hud: Reversibel alopeci, eksantem, vevsnekroser ved ekstravasasjon. Nyre/urinveier: Rødfarging av urin. Øvrige: Hyperpyreksi. Ukjent frekvens: Gastrointestinale: Kolitt, inkl. nøytropen enterokolitt (tyflitt), enterokolitt. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom. Svulster/cyster: Sekundær leukemi (mer vanlig ved bruk i kombinasjon med andre antineoplastika).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Novartis har levert litteratursøk og dokumentasjon av effekt i forbindelse med vurdering av relativ effekt i EUnetHTA, og har derfor ikke duplisert dette i forbindelse med denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering av relativ effekt baserer seg på arbeidet som er utført av EUnetHTA (4).

Forfatterne av rapporten (4) har i tillegg utført en indirekte sammenligning med en alternativ, mye benyttet dose i induksjonsbehandling. De påpeker selv at denne analysen er svært usikker, og Legemiddelverket legger ikke vekt på denne.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

- RATIFY studien
- IIT studien (enkelt arm, åpen studie) gir støttende dokumentasjon for sikkerhet og effekt hos personer i alderen 18-70 år.

RATIFY var en randomisert fase III studie med induksjonsbehandling (daunorubicin/cytarabin) og konsolidering (høydose cytarabin) kjemoterapi kombinert med midostaurin eller placebo blant behandlingsnaive pasienter med FLT3-mutert AML. Totalt ble 717 pasienter i alderen 18–60 inkludert i det fulle analysesettet i studien. RATIFY er registreringsstudien for midostaurin for denne indikasjonen.

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	RATIFY (CALGB10603/CPKC412A)
Populasjon	Voksne pasienter med nydiagnostisert AML som er FLT3-mutasjon positive
Intervensjon	Midostaurin og standard induksjonsbehandling og konsolidering etterfulgt av midostaurin vedlikeholdsbehandling
Sammenlikning/ kontrollarm	Som for intervensjon, men med placebo i stedet for midostaurin
Primære utfallsmål	OS
Sekundære utfallsmål	EFS Andre sekundære utfallsmål: CR, DFS, CIR, OS, EFS og DFS sensurert ved tidspunkt for stamcellebehandling
Bivirkninger (AE)	Alle AE, alvorlige AE (SAE), Grad ≥ 3 AE, Diskontinuering pga AE, død som SAE.

Studier som pågår

En liste over studier som er planlagte eller som pågår er gjengitt i EUnetHTA-rapporten (Table A11, s. 101) (4).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket anser at innsendt dokumentasjon er hensiktsmessig og kan vurderes nærmere for klinisk relevans, se avsnitt 3, PICO.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I følge Nasjonal handlingsplan (6) er gjennomsnittsalder i underkant av 70 år ved diagnosetidspunktet for AML i Norge. Det fremgår ikke om nydiagnostiserte pasienter med FLT3-mutasjon skiller seg fra den totale AML-populasjonen mht. alder.

Novartis har framlagt dokumentasjon som antyder at alderen er noe lavere blant dem som er nydiagnostisert med FLT3-mutasjon (7). I følge registerdata fra Haematological Malignancy Research Network³, er gjennomsnittsalder for disse pasientene ca. 54 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

RATIFY-studien inkluderte voksne, nydiagnostiserte FLT3-positive AML-pasienter 18-60 år som var aktuelle for behandling med høydose kjemoterapi. Alder > 60 år var eksklusjonskriterium. Gjennomsnittsalder i studien var 45 år, median alder 48 år.

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

Opprinnelig modell benyttet startalder fra studiepopulasjonen i RATIFY, dvs. 45 år. I den oppdaterte modellen ble startalder justert til 54 år (basert på UK registerdata for FLT3-positive pasienter).

Legemiddelverkets vurdering

Det er et potensielt problem at RATIFY-studien ikke omfatter alderen til de pasientene som sannsynligvis er aktuelle for behandling med midostaurin i Norge. Imidlertid er problematikken diskutert i EPAR (8), hvor det konkluderes med at det ikke er holdepunkter for at det er ulik effekt i ulike aldersgrupper i studien. Med økende alder kan det oppstå AML med mer kompleks cytogenetikk. Det er imidlertid lite trolig noen vesentlig forskjell mellom yngre og eldre pasienter med FLT3-mutasjon som er kandidater for høydose kjemoterapi. Det er heller ikke forventet at farmakokinetikken til midostaurin endres med økt alder, og sikkerhetsprofilen til midostaurin var tilsvarende for pasienter over og under 60 år i en støttestudie (ADE02T) (8).

Legemiddelverket godtar bruk av RATIFY-studien som effektgrunnlag for norske pasienter, til tross for at disse har en høyere alder ved diagnosetidspunktet enn det som var tilfelle for pasientene som var inkludert i RATIFY. Legemiddelverket godtar også bruk av 54 år som startalder i modellen.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

³ Novartis. Data on file: Demographic and disease characteristics in patients newly diagnosed with AML in the UK, based on data obtained from the Haematological Malignancy Research Network. December 2017.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at midostaurin vil bli benyttet som beskrevet i SPC i klinisk praksis, både mht. dosering og behandlingsvarighet. Anbefalt dose er 50 mg 2 ganger daglig. Midostaurin gis på dag 8-21 under syklusene med induksjons- og konsolideringsbehandling, og deretter for pasienter med komplett respons daglig som monoterapi i opptil 12 sykluser à 28 dager, som vedlikeholdsbehandling frem til tilbakefall.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på RATIFY-studien. Doseringen i RATIFY-studien gjenspeiles i godkjent SPC. I studien var gjennomsnittlig (median) behandlingsvarighet 136 (42) dager, inkludert induksjon, konsolidering og evt. vedlikeholdsbehandling. Kun et fåtall pasienter var aktuelle for vedlikeholdsbehandling, siden pasienter som var klassifisert som middels- eller høyrisikopasienter fikk tilbud om allogene stamcellebehandling (SCT). 20 % av pasientene i RATIFY-studien fikk vedlikeholdsbehandling med midostaurin noe lengre enn 12 måneder.

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

Bruk av midostaurin i modellen er i henhold til bruken av midostaurin i RATIFY-studien og SPC. SPC angir vedlikeholdsbehandling med midostaurin i 12 sykluser av 28 dager. Dette er brukt i basecase analysen til Novartis, men modellen åpner også for lengre behandling i vedlikeholdsfasen. Da ca. 20 % av pasientene i RATIFY-studien fortsatt fikk vedlikeholdsbehandling med midostaurin lengre enn 12 måneder, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar hvordan dosering og administrasjon av midostaurin er modellert.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I henhold til Nasjonalt handlingsprogram skal induksjonsbehandling hos pasienter **opp til 65** år gis som daunorubicin ≥ 60 mg/m²/d eller idarubicin 12 mg/m² daglig i 3 dager, begge kombinert med cytarabin 200 mg/m² kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn (evidensgrad A). Anbefalt dosering for daunorubicin er 90 mg/m² daglig i 3 dager.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studien er daunorubicindosen 60 mg/m². Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere. De bemerker at det er omdiskutert hvor mye daunorubicindosen betyr. Dosering med 90 mg/m² kan gi bedre responser, men også mer toksisitet. En av klinikerne ville selv valgt 60 mg/m² (som i studien), men begge hevdet at idarubicin 12 mg/m² var det foretrukne alternativene ved deres helseforetak.

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

Modellen har benyttet komparatorarmen fra RATIFY-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar bruk av komparatorarmen fra RATIFY-studien som grunnlag for å estimere relativ effekt av midostaurin i norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon benytter data fra RATIFY-studien. Blant de 359 pasientene som overlevde var median oppfølgingstid 59 mnd.

Totalt 358 dødsfall ble rapportert i RATIFY studien. Overlevelse ved år 4 var 51,4 % for pasienter randomisert til midostaurin og 44,3% for pasienter randomisert til placebo. Hasard ratio for død var 0,78 (95 % KI: 0,63 - 0,9, ensidig test $p=0,009$). Median OS var 74,7 måneder (95 % KI: 31,5 - ikke nådd) i midostauringruppen og 25,6 måneder (95 % KI: 18,6 – 42,9) i placebogrupper (ensidig test $p = 0,009$ stratifisert log-rank test).

Andelen som oppnådde komplett remisjon⁴ var 58,9 % (95 % KI: 53,6 - 64,0) midostauringruppen og 53,5 % (95 % KI: 48,2 - 58,8) i placebogrupper ($p = 0,15$ Fisher's exact test).

For analysen av event free survival (EFS⁵) ble det rapportert 536 hendelser, hvorav 298 gjaldt pasienter som ikke oppnådde komplett remisjon, 181 fikk tilbakefall og 57 døde uten først å ha fått tilbakefall. Hasard ratio var 0,78 (95 % KI: 0,66 - 0,93; ensidig test $P = 0,002$ stratified score test). Andelene med EFS var 28,2 % i midostauringruppen og 20,6 % i placebogrupper ved år 4. Median EFS var 8,2 måneder (95 % KI: 5,4 -10,7) i midostauringruppen og 3 måneder (95 % CI, 1,9 – 5,9) i placebogrupper (ensidig test, $p = 0,002$ stratifisert log-rank test).

Median sykdomsfri overlevelse (DFS) var 26,7 måneder (95 % KI: 19,4 - ikke nådd) i midostauringruppen og 15,5 måneder (95% KI: 11,3 – 23,5) i placebogrupper ($p = 0,01$ stratifisert log-rank test).

57 % av pasientene fikk stamcelletransplantasjon i løpet av studien, og under første remisjon var andelen som fikk transplantasjon 28,1 % i midostauringruppen og 22,7% i placebogrupper ($p = 0,10$ Fisher's exact

⁴ Complete remission was defined as the presence of less than 5% blasts in the marrow or extramedullary leukemia, an absolute neutrophil count of more than 1000 per microliter, a platelet count of more than 100,000 per microliter, and the absence of blasts in the peripheral blood; in addition, per protocol, the complete remission had to have occurred by day 60.

⁵ EFS (Event-free survival) var definert som tid fra randomisering til tilbakefall, død uavhengig av årsak, eller ikke oppnådd protokollspesifisert komplett remisjon.

test). For de som mottok transplantasjon ble ikke median OS nådd i noen av gruppene. Nedre konfidensintervall for OS var 69,8 måneder i midostauringruppen og 21,8 måneder i placebogruppen.

Innsendt modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer følgende metodiske tilnærminger, basert på RATIFY studien, for å fremskrive overlevelse:

- a) Cure-modell fra cut-off: Ved valgt cut-off går modellen over til å være en cure-modell der det antas samme overlevelse som for den generelle befolkningen i begge armer. Cure-modeller kan benyttes med behandlingseffekt som kovariat, som individuelle modeller eller som Kaplan Meier med en hale.
- b) Piecewise (KM + hale): Bruker Kaplan-Meier data fram til cut-off, og deretter en ekstrapolert hale.
- c) Parametrisk modell med behandlingseffekt som kovariat. Begge armer estimeres i samme modell.
- d) Individuelle modeller: Bruker parametriske modeller som estimeres individuelt for hver arm. Begge armer estimeres ikke i samme modell. Kan benyttes hvis antagelsen om PH ikke holder. Det var ikke mulig å tilpasse kurvene individuelt i den modellen Legemiddelverket har fått tilsendt.

I basecase analysen til Novartis er modellering av overlevelse basert på en cure-modell (punkt a over) som innebærer følgende to elementer:

1. Overlevelse ved Kaplan-Meier innenfor oppfølgingsperioden i studien
2. Forventet overlevelse i befolkningen i perioden etter studieslutt (livslang)

Modellen åpner for å velge fritt mellom de ulike tilnærmingene og tilhørende parametriske modeller. Dette resulterer i 19 forskjellige mulige scenarier for framskrivning av overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering

Novartis har testet antagelsen om proportional hazard (PH) ved å plote log kumulative hazard kurver vs log tid og observert at kurvene krysser hverandre, noe som antyder at PH antagelsen ikke holder. På den annen side viser ikke Schoenfeld PH test av residualer signifikant avvik fra antagelse om PH. Antagelsen om proportional hazard har ikke en entydig konklusjon.

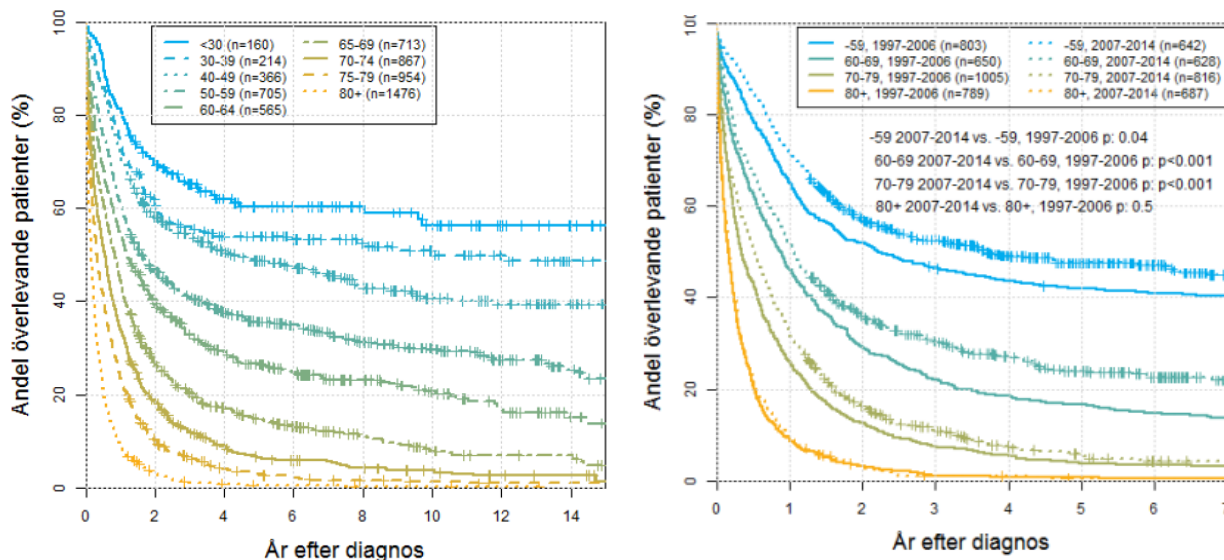
Legemiddelverket støtter valgt modellering av overlevelse med utgangspunkt i Kaplan-Meier data ut studiens oppfølgingstid. Styrken ved denne fremgangsmåten er at den benytter observerte data fra en randomisert studie med relativ lang oppfølgingstid. Kaplan-Meier kurvene fra RATIFY viser at dødeligheten er høyest tidlig i sykdomsforløpet, for deretter å flate ut (i et platå). AML er en type kreft som generelt er forbundet med at en viss andel overlever sykdommen, og kan anses som kurerte i en statistisk forstand ettersom deres betingede dødelighet tilsvarer den generelle befolkningens (9). Dette taler for at ekstrapolering av overlevelse tilsvarende den generelle befolkningen kan benyttes. Novartis valgte denne tilnærmingen i sin basecase analyse, men påpekte samtidig at dødeligheten sannsynligvis vil være noe høyere for disse pasientene sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette på bakgrunn av tilbakemeldinger fra klinikere som antydte at langtidsoverlevende av AML har en høyere risiko for utvikling av sekundære krefthendelser. De kliniske ekspertene hevdet likevel at selv om dødeligheten skulle være høyere enn for den generelle befolkning ut levetiden, så vil det ikke være klinisk begrunnet at forskjellen mellom behandlingsalternativene i RATIFY studien ikke vil vedvare. Modellert overlevelse i den

innsendte modellen er basert på vedvarende effektforskjell mellom pasienter som får midostaurin i tillegg til standardbehandling og pasienter som får standardbehandling alene. Dette medfører at resultatene fra modellen ikke er veldig følsomme for valg av metode for framskrivning av overlevelse. En studie av langtids-overlevelse av AML etter allogene stamcelleterapi har også vist høyere dødelighet for disse pasientene sammenlignet med den generelle befolkningen. I tillegg til risikoen for tilbakefall har disse pasientene også risiko for å utvikle kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) (10).

Som beskrevet over er valgt modellering av overlevelse basert på innsendt cure-modell lite klinisk plausibel da det er grunn for å anta at dødeligheten hos langtids-overlevelse med AML sannsynligvis vil være høyere enn den generelle befolkningen. Legemiddelverket mener derfor at modellering av overlevelse basert på Kaplan-Meier etterfulgt av parametriske modeller som gir høyere dødelighet er mer klinisk plausibelt. Det er ikke entydig hvilken parametriske modell Novartis mener gir beste tilpasning til observerte data fra RATIFY studien. Det er heller ikke oppgitt separate verdier for AIC og BIC for behandlings- og kontrollarmen.

Legemiddelverket har forsøkt å validere modellering av forløpet i kontrollarmen mot eksterne registerdata fra en langsiktig overlevelsesundersøkelse fra Svensk Akutt Leukemi Register basert på 6020 AML-pasienter diagnostisert mellom 1997 og 2014 (11). I likhet med RATIFY hadde pasienter i registeret for det meste de novo AML (69.1%), ECOG 0-1 (81% av pasienter i aldersgruppen under 60 år), 58% av pasienter i registeret fikk intensiv behandling, og 24% av pasienter opptil 70 år fikk allogene SCT. Den komplette responsraten i registeret var på 73% i aldersgruppen yngre enn 65 år, og var altså noe høyere enn 54 % i kontrollarmen i RATIFY. RATIFY som hovedsakelig inkluderte pasienter med FLT3-mutasjon, antas å ha en dårligere prognose enn en «gjennomsnittlig» pasient med AML. Som vist i Figur 1 under, synes overlevelse å være påvirket av alder (venstre figur). Prognosen har forbedret seg de siste årene (høyre figur).

Figur 1 Total overlevelse fra diagnose i henhold til alder hos AML-pasienter (til venstre) samt overlevelse per diagnosegruppe 1997-2006 og 2007-2014 (høyre) (Svensk akutt leukemi-register(11))

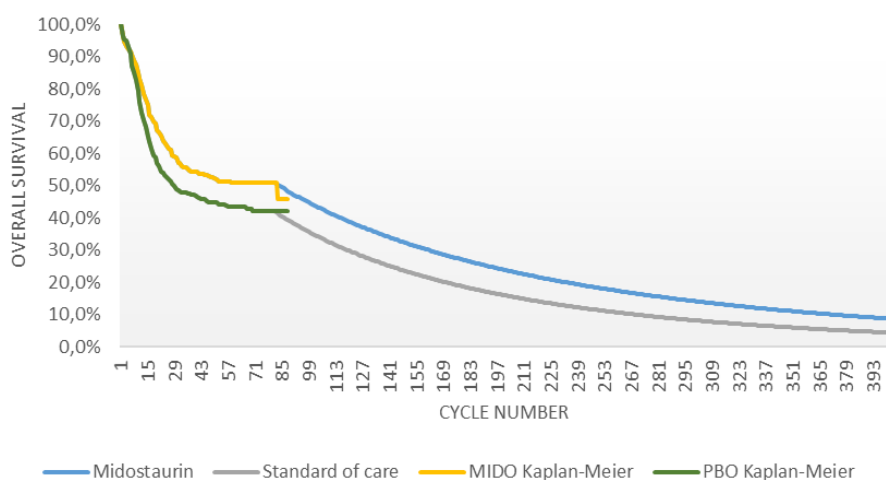


I aldersgruppen 50-59 år er 10 års overlevelse om lag 30 %.

Legemiddelverket mener at en piecewise modell basert på KM data med enten Weibull- (ca. 29 % overlevelse etter 10 år i kontrollarmen) eller log-normal parametrisering (ca. 33 % overlevelse etter 10 år i kontrollarmen) gir plausible resultater mht. overlevelse, med økt dødelighet i forhold til det som er modellert av Novartis i innsendt cure-modell. Legemiddelverket valgte Weibull-parametrisering, og har i hovedanalysen brukt en piecewise modell med KM data og Weibull i både behandlingsarm og kontrollarm. Valg av log-normal vs Weibull distribusjon har ikke stor innflytelse på resultatene.

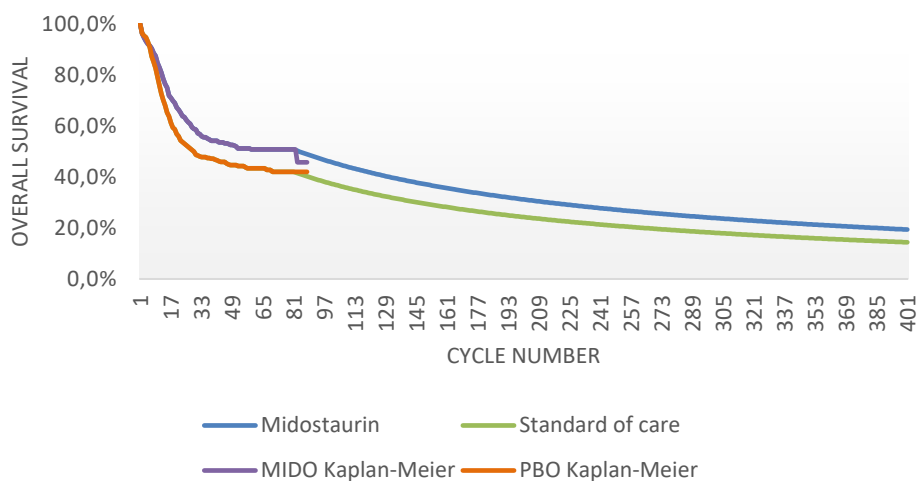
Ved å benytte Weibull parametrising blir dødeligheten i begge behandlingsarmene noe høyere enn cure-modellen predikerer. Overlevelseskurvene ved å bruke Kaplan-Meier etterfulgt av Weibull resulterer i en knekk i kurvene ved startpunktet for ekstrapolering noe som heller ikke er klinisk plausibelt, se figuren under.

Figur 2 Overlevelse basert på ekstrapolering Weibull

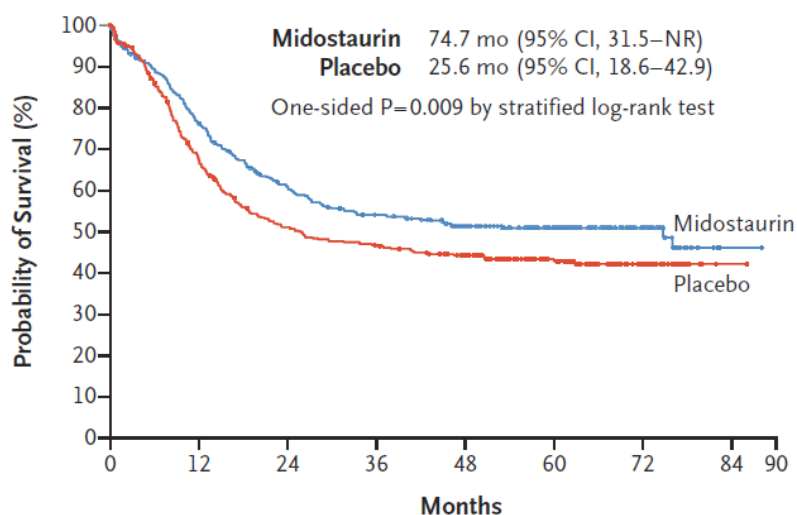


Legemiddelverket mener likevel modellert overlevelse basert på Kaplan-Meier etterfulgt av Weibull gir en mer sannsynlig prediksjon av overlevelse enn ved å benytte en cure-modell som ikke er justert for den økte dødeligheten disse pasientene har i forhold til den generelle befolkningen, og bruker dette i sin hovedanalyse. Denne endringen gjør som nevnt lite utslag i resultatene av kostnad per QALY-analysen, fordi forskjellen i effekt som vist i RATIFY vedvarer under ekstrapoleringen. Det vil imidlertid påvirke alvorlighetsberegningene i større grad, da høyere dødelighet vil medføre et høyere absolutt prognosetap. Tilsvarende overlevelse basert på log-normal ekstrapolering er vist i Figur 3.

Figur 3. Overlevelse basert på ekstrapolering log-normal



Figur 4. Overlevelse i RATIFY studien (1)

**No. at Risk**

Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1

Figur 4 viser overlevelse som observert i RATIFY-studien for midostaurin og placebo. Fra kurven for midostaurin ses en knekk i kurven rundt måned 76. Det store hoppet i kurven skyldes én hendelse samtidig som at antall gjenværende pasienter «at-risk» var svært lavt. I den opprinnelige innsendte helseøkonomiske modellen var utgangspunktet for ekstrapolering etter denne siste observerte hendelsen. I en senere innsendt oppdatert modell ser Novartis bort fra dette hoppet i kurven og legger utgangspunktet før siste hendelse til grunn for ekstrapolering, med begrunnelse om at man bør være varsom med å legge stor vekt på hendelser som inntreffer når det er få pasienter igjen «at risk». Denne endringen påvirker resultatet av den helseøkonomiske analysen i betydelig grad (IKER reduseres med ca. 200 000 NOK/QALY). Legemiddelverket støtter denne vurderingen, da alternativet vil gi en uforholdsmessig konservativ og tilfeldig tilnærming til utgangspunktet for ekstrapolering av senere forskjeller i overlevelse. Legemiddelverket velger derfor å ekstrapolere fra tiden før siste hendelse i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket har endret ekstrapolering av overlevelse i den helseøkonomiske modellen fra cure-modell til piecewise (KM+Weibull), men godtar at utgangspunktet for ekstrapolering før siste hendelse legges til grunn.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De fleste bivirkningene som ble observert i RATIFY-studien var som forventet for intensiv kjemoterapi som benyttes ved AML (inngår i begge behandlingsarmer). Det ble observert enkelte signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene med hensyn til forekomst av bivirkninger av grad 3 eller høyere, bl.a. var forekomst av anemi (grad 3,4 eller 5) høyere i midostaurin- enn i placebogrupper. Det samme var tilfelle for utslett (1).

Innsendt modell

Kostnader forbundet med bivirkninger av grad 3 eller 4 med forekomst $\geq 5\%$ identifisert i RATIFY studien er tatt med i modellen. I modellen kan det kun påløpe bivirkningsrelaterte kostnader i de periodene pasientene står på behandling. Bivirkninger av lavere grad ble antatt ikke å innebære vesentlige kostnader. Modellen inkluderer ikke tap av helserelatert livskvalitet (HrQoL) forbundet med bivirkningene.

Legemiddelverkets vurdering

Det er en svakhet i modellen at helserelatert livskvalitet ikke påvirkes av eventuelle bivirkninger ved behandling med midostaurin. Det er imidlertid små forskjeller i bivirkningsprofil mellom de to behandlingalternativene i modellen, da de fleste bivirkningene er forbundet med kjemoterapi som brukes i begge behandlingsarmer. På bakgrunn av dette vil sannsynligvis inklusjon av redusert HrQoL som følge av behandling med midostaurin ha minimal betydning for resultatene av modellen⁶. Legemiddelverket etterspurte derfor ikke en modell som tar hensyn til dette i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket godtar modellering bivirkninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data på helserelatert livskvalitet ble ikke samlet inn i RATIFY-studien. Det ble derfor gjort et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante livskvalitetsvekter. Livskvalitetsvektene ble koblet til relevante helsestadier i den helseøkonomiske modellen. For helsestadiene relatert til SCT var livskvalitetsvektene basert på data fra et annet måleinstrument (EORTC QLQ-C30) enn EQ-5D. Disse ble konvertert til å tilsvare livskvalitetsvekter målt ved EQ-5D basert på en publisert studie av Crott et al (12). Novartis har i tillegg utført en Time-Trade-Off (TTO) studie for å måle livskvalitet. Novartis bemerket imidlertid at TTO studien ga inkonsistente resultater, og valgte derfor å bruke livskvalitetsvekter fra litteraturen i sitt base case.

⁶ Kostnader forbundet med bivirkninger er inkludert i modellen, men påvirker resultatene i ubetydelig grad.

Innsendt modell

Livskvalitetsvektene som er benyttet i modellen er vist i tabellen under.

Tabell 4: Nyttvektene i modellen (kilde: Novartis)

Utility state	Utilities base case (literature)	Source (literature values)	Utilities scenario analysis (TTO)
Induction treatment*	0.648	Uyl-de Groot _Br J Haematol_1998 (13)	0.162
Consolidation treatment*	0.710	Batty et al 2014 (14)	0.568
Monotherapy treatment*	0.810	Batty et al 2014 (14)	0.889
Complete remission post-1L (No relapse)	0.830	Leunis et al 2014 (15)	0.887
Relapse	0.530	Pan et al 2010 (16)	0.505
SCT Treatment *	0.613	Source for Algorithm - Crott et al 2010 (17); Source of QLQC30 data – Grulke et al 2012 (18)	-0.210
SCT Recovery	0.810	Source for Algorithm - Crott et al 2010 (17); Source of QLQC30 data – Grulke et al 2012 (18)	0.748
Post-SCT Recovery	0.826	Source for Algorithm - Crott et al 2010 (17); Source of QLQC30 data – Grulke et al 2012 (18)	0.715

*Includes treatment disutility

Post-1L, post first-line; SCT, stem cell transplantation

Legemiddelverkets vurdering

Det ble ikke gjort direkte målinger av helserelatert livskvalitet (HrQoL) i RATIFY studien, og Novartis legger ulike kilder til grunn for livskvalitetsvektene i de forskjellige helsestadiene. Det er derfor usikkerhet forbundet med i hvilken grad livskvalitetsvektene er representative for modelleringen av den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen. Denne tilnærmingen er likevel i henhold til Legemiddelverkets Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger (19).

Litteratursøket til Novartis identifiserer imidlertid flere relevante studier, med andre livskvalitetsvekter, enn det som er vist i Tabell 4. Begrunnelser for valg av hvilke studier fra litteraturen som benyttes i den helseøkonomiske modellen er mangelfull, og det er derfor uvisst hvorfor de inkluderte studiene anses som mest relevante. Livskvalitetsvektene som benyttes i stadiene forbundet med SCT er basert på konverteringer av data fra EORTC QLQ30 til EQ-5D. Hvorfor Novartis velger å bruke livskvalitetsvekter basert på såkalt «mapping» er heller ikke begrunnet. Livskvalitetsvekter basert på «mapping» er generelt assosiert med høyere usikkerhet enn livskvalitetsvekter målt direkte med EQ-5D.

Legemiddelverket utførte sensitivitetsanalyser som viste at endringer i livskvalitetsvekter i de ulike helsestadiene hadde liten betydning for resultatene, bortsett fra livskvalitetsvekten som benyttes for pasienter mer enn ett år etter stamcelleterapi (Post SCT Recovery). Livskvalitetsvekten forbundet med 'Post SCT Recovery' er i utgangspunktet 0,826 som vist i Tabell 4. I modellen blir imidlertid denne verdien vektet med antall pasienter som opplever langtids komplikasjoner i form av GVHD etter stamcelleterapi. Basert på studien til Wingard et al (10) antas det at 39 % av pasientene får kronisk GVHD i forskjellig grad etter behandling. For disse pasientene antas det en livskvalitetsvekt i modellen på 0,365 som varer resten av livet. Det finnes ingen referanser til denne livskvalitetsvekten i modellen og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert validiteten i denne verdien. Vektet for dette blir livskvalitetsvekten i helsestadiet 'Post

SCT Recovery' på 0,646 i den helseøkonomiske modellen. GVHD er en forbigående tilstand, og Legemiddelverket mener derfor det er lite klinisk plausibelt at pasienter som overlever GVHD har en livskvalitetsvekt på 0,365 resten av livet og at HrQoL i dette helsestadiet derfor er underestimert.

I litteratursøket til Novartis identifiseres det en studie av Kurosawa et al (20) som undersøkte HrQoL for pasienter med AML (og FLT3 mutasjon) etter stamcellebehandling. Studien presenterer gjennomsnittlig HrQoL for pasientgruppen inkludert komplikasjoner med GVHD, og HrQoL for pasienter med GVHD. HrQoL var på henholdsvis 0,74 og 0,67. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at en gjennomsnittlig livskvalitetsvekt for helsestadiet 'Post SCT Recovery' på 0,74 høres mer sannsynlig ut, og bruker dette i sin hovedanalyse. Denne endringen medfører en reduksjon i IKER. Livskvalitetsvektene i de øvrige helsestadiene ble akseptert da endringer i disse påvirket resultatene i liten grad. Legemiddelverket er enig med Novartis at TTO-studien ga inkonsistente resultater og har ikke lagt vekt på denne studien.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene bortsett fra i helsestadiet 'Post SCT Recovery', der livskvalitetsvekten ble endret til å reflektere data fra studien til Kurosawa et al.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Den helseøkonomiske analysen er en kostnad per QALY-analyse (CUA). I den økonomiske analysen sammenlignes midostaurin gitt i tillegg til standardbehandling med daunorubicin og cytarabin, med standardbehandling med daunorubicin og cytarabin alene, til behandling av nydiagnostiserte FLT3-positive AML-pasienter.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

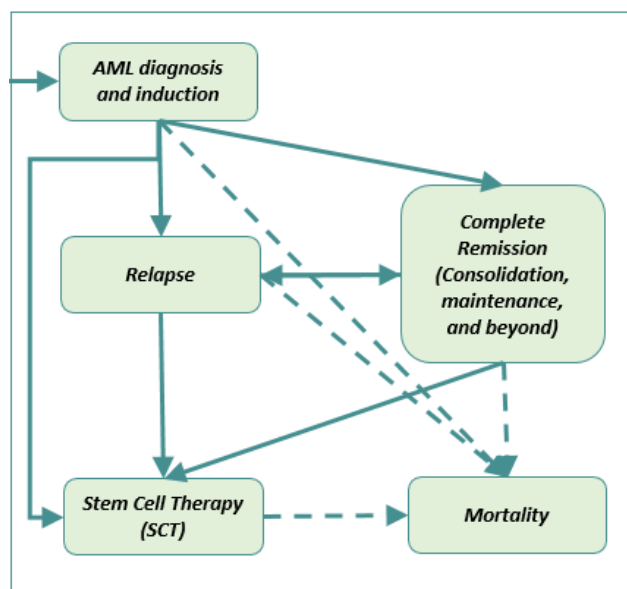
Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er en AUC-modell⁷ som inkluderer følgende 5 helsestadier: 'AML diagnosis and induction', 'Relapse', 'Complete Remission', 'Stem Cell Therapy' og 'Mortality'. Modellstrukturen er vist i Figur 5. Mulige overganger mellom de forskjellige helsestadiene er representert ved piler i figuren. Overgangssannsynlighetene mellom helsestadiene er basert på levetidsanalyser fra RATIFY studien. Ekstrapolering av dødelighet utover studieperioden til RATIFY kan modelleres ved parametrisering eller ved å anta lik dødelighet som i den generelle befolkningen. I base case analysen til Novartis er dødelighet utover studieperioden basert på lik dødelighet som i den generelle befolkningen (såkalt cure-modell). Hver syklus i modellen er på 28 dager og det akkumuleres kostnader og helsegevinster tilknyttet hvert helsestadium for hver syklus i modellen. Det er ikke utført halv-syklus korreksjon i modellen på grunn av kort sykluslengde.

Alle pasienter starter i helsestadiet 'AML diagnosis and induction', og ender i 'Mortality' som er et absorberende stadium. Helsestadiet 'Complete Remission' er videre delt inn i understadiene 'Consolidation', 'Maintenance' og 'Beyond' som avhenger av om komplett remisjon oppnås under konsolideringsbehandling, vedlikeholdsbehandling eller senere. Helsestadiet 'Stem Cell Therapy' består av 3 tunnelstadier der pasientene går gjennom følgende stadier relatert til stamcellebehandling: under behandling (SCT Treatment), første år etter behandling (SCT Recovery) og påfølgende år etter behandling (post-SCT recovery). Startalder i modellen var opprinnelig hentet fra RATIFY studien og satt til 45 år.

⁷ area under the curve/partitioned survival-modell

Figur 5: Modellstruktur



Legemiddelverkets vurdering

AUC-modeller er en velkjent modelltype som er mye brukt i helseøkonomiske analyser innen onkologi generelt. Den opprinnelig innsendte modellen var transparent og åpen for endringer i de fleste parametre med unntak av startalder i modellen. Legemiddelverket mente dette var en svakhet da startalder for pasientpopulasjonen har vesentlig betydning for både estimerte helsegevinster og alvorlighetsberegninger. Det er usikkerhet rundt gjennomsnittsalderen for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket mente det ville være hensiktsmessig å kunne gjøre endringer i denne parameteren for å belyse i hvilken grad startalder i modellen påvirker resultatene. Legemiddelverket etterspurte derfor en modell hvor dette var mulig. Legemiddelverket mente samtidig at en startalder på 45 år hørtes lavt ut da median alder for nydiagnostiserte AML pasienter i henhold til Nasjonalt handlingsprogram er på «snaut 70 år».

Novartis sendte inn en oppdatert modell der det var mulig å endre startalder for pasientene. I den oppdaterte modellen endret Novartis startalder til 54 år basert på registerdata fra Haematological Malignancy Research Network som inneholder data på nydiagnostiserte AML-pasienter med FLT3-mutasjon i Storbritannia⁸. Novartis sendte også inn en studie av Bullinger et al. fra 2017 som indikerte at gjennomsnittsalder for AML-pasienter med FLT3-mutasjon er lavere enn for AML pasienter generelt (7). På bakgrunn av dette aksepterte Legemiddelverket startalderen på 54 år i den oppdaterte modellen.

⁸ Novartis. Data on file: Demographic and disease characteristics in patients newly diagnosed with AML in the UK, based on data obtained from the Haematological Malignancy Research Network. December 2017.

I den opprinnelige innsendte modellen var ikke livskvalitetsvektene aldersjustert. Dette ble også inkludert i den oppdaterte modellen. Legemiddelverket gjorde noen korrigeringer i aldersjusteringen slik at det var i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Novartis har ikke eksplisitt validert den innsendte modellen. Legemiddelverket mener det er en svakhet i modellen at pasienter som får SCT kun kan forlate helsestadiet ved død uten mulighet for tilbakefall av AML. Legemiddelverket mener dette ikke er klinisk plausibelt da studier av langtidsoverlevende har vist at tilbakefall er en av de viktigste dødsårsakene hos AML-pasienter etter SCT (10). Det var noen flere pasienter i midostaurinarmen enn i placeboarmen som fikk SCT i RATIFY studien, henholdsvis 59,4 % og 55,2 %. Disse tallene brukes også til å beregne overgangssannsynligheter for SCT i modellen. I følge Novartis har dette sammenheng med at flere pasienter i midostaurinarmen oppnådde komplett remisjon. Legemiddelverket mener dette høres sannsynlig ut. På grunn av forholdsvis like andeler pasienter som får SCT i begge armene i modellen har ikke denne forutsetningen så stor betydning for resultatene. Av hensyn til ressursbruk etterspurte derfor ikke Legemiddelverket en modell som tar hensyn til mulig tilbakefall av AML hos pasienter som har fått SCT. Dersom man antar like andeler pasienter som får SCT i begge armene i modellen går kostnad per QALY ved behandling med midostaurin noe ned.

Legemiddelverket godtar den oppdaterte modellen. Aldersjusteringen av livskvalitetsvektene ble korrigeret.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv der nytte og kostnader er diskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 % per år. Tidshorizonten i basecase analysen til Novartis er 30 år, da det antas at dette fanger opp alle viktige framtidige forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom behandlingsalternativene.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet brukt i modellen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Følgende kostnader er inkludert i den helseøkonomiske modellen:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader ved forbruk av helsetjenester
- Kostnader relatert til bivirkninger
- Kostnader forbundet med stamcelle behandling
- Kostnader relatert til død

Novartis leverte tilsvarende helseøkonomiske modell til vurdering av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannia. På bakgrunn av tilbakemeldinger fra NICE gjorde Novartis flere endringer i den norske modellen:

- Det ble antatt lavere kostnader for behandling ved tilbakefall (relapse).

- På grunn av for høy usikkerhet ved å beregne helsetjenestekostnader over lang tid, ble det kun antatt helsetjenestekostnadene de første fem årene i modellen (helsetjenestekostnader etter fem år i modellen er satt til null).
- Kostnader forbundet med påfølgende behandling etter tilbakefall ble utelatt.

Novartis påpeker at disse endringene fører til en mer konservativ tilnærming som gir økt kostnad per QALY for behandling med midostaurin, samt at usikkerheten i resultatene reduseres. Legemiddelverket er enig i denne vurderingen.

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader:

Beregning av legemiddelkostnader per syklus i modellen for behandling med midostaurin er vist i Figur 6. Midostaurin gis i tillegg til standardbehandling med cytarabin og daunorubicin. Novartis antar at legemiddelkostnadene ved behandling med cytarabin og daunorubicin er inkludert i DRG-vekten for AML pasienter som brukes i beregningen av helsetjenestekostnader. I modellen er det antatt legemiddelsvinn ved at et eventuelt overskudd av medikamenter etter behandlingssyklus ikke overføres til ny behandling.

Figur 6 Legemiddelkostnader i basecase analysen til Novartis

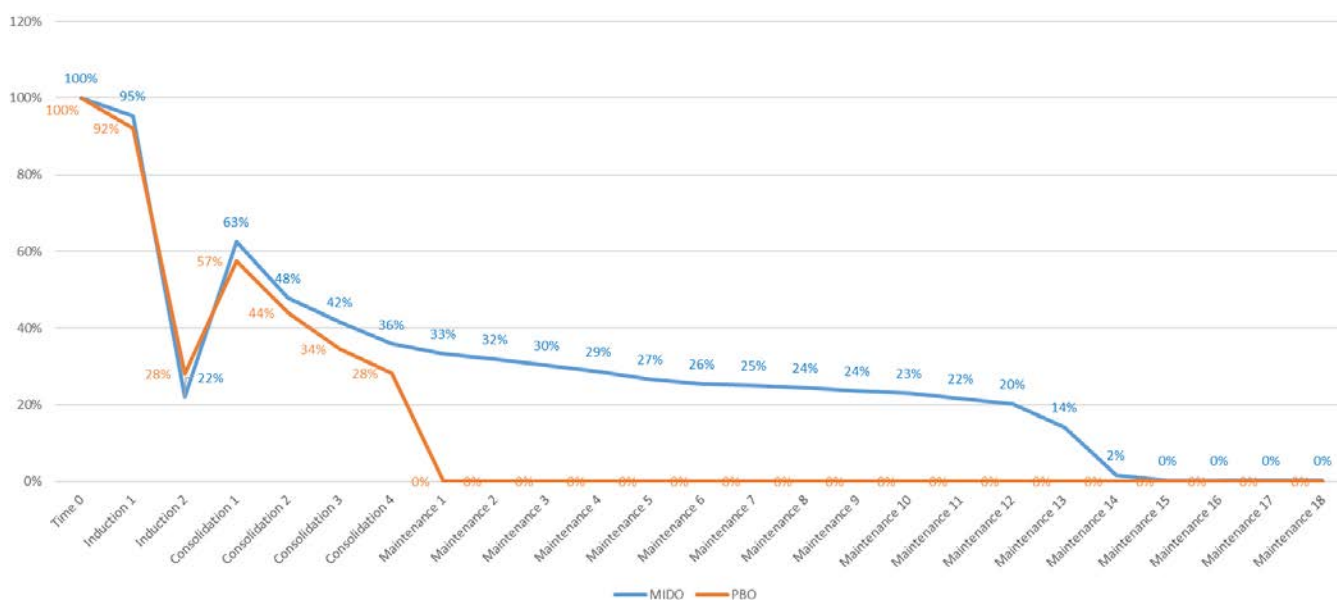
Phase	Arm	Regimen	Dose	M2/KG	Dose	Number of days	mg per cycle	Vial size mg (or tab)	Price per vial	Cost per cycle as per indication
Induction	MIDO Arm	Cytarabine	200mg/m2/day (1-7)	1,900	200	7	2660	100	17,37	462,10
		Daunorubicin	60mg/m2/day (1-3)	1,900	60	3	342	20	220,049	3 762,84
		Midostaurin	50 mg(2 X 25) twice per day (8-21)				1400	2800	131619	65 809,30
			Total cost per cycle							70 034,23
Placebo	Cytarabine	200mg/m2/day (1-7)	1,900	200	7	2660	100	17,37	462,10	
	Daunorubicin	60mg/m2/day (1-3)	1,900	60	3	342	20	220,049	3 762,84	
		Total cost per cycle							4 224,93	
Consolidation	MIDO Arm	High dose Cytarabine	3000mg/m2/day (1, 3, 5) twice per day	1,900	6000	3	34200	100	17,37	5 941,22
		MIDO	50mg (2 X 25) twice per day (8-21)				1400	2800	131619	65 809,30
			Total cost per cycle							71 750,52
	Placebo	High dose Cytarabine	3000mg/m2/day (1, 3, 5) twice per day	1,900	6000	3	34200	100	17,37	5 941,22
	Total cost per cycle								5 941,22	
Continuation	MIDO Arm	MIDO	50mg (2 X 25) twice per day (1-28)				2800	2800	131619	131 618,60
		Total cost per cycle								131 618,60

Legemiddelprisen i modellen for midostaurin uten merverdiavgift (mva.) er ikke basert på maksimal AUP, og er beregnet til 131 618,60 NOK per pakning.

Behandlingsvarighet med midostaurin er basert på data fra RATIFY studien, og det er beregnet andelen pasienter som nådde ulike behandlingsfaser i de to behandlingalternativene. Dette er vist i Figur 7. I basecase analysen til Novartis ble det antatt maksimalt 12 sykluser i vedlikeholdsfasen basert på forventet behandlingstid i studieprotokollen for RATIFY. Modellen åpner for å benytte 18 sykluser maksimal

behandlingstid i vedlikeholdsfasen. I modellen er det også mulig å velge behandlingsvarighet basert på levetidsanalyser fra RATIFY. Novartis mener tilnærmingen med å bruke andelen pasienter som når ulike behandlingsfaser er mer robust enn å basere behandlingsvarighet på levetidsanalyser (time-to-discontinuation). Dette på grunn av at behandling av AML kan bestå av behandlingsfrie intervaller, og at levetidsanalyser derfor kan gi misvisende anslag.

Figur 7: Andel pasienter som nådde forskjellige behandlingsfaser i RATIFY



Legemiddelverkets vurdering:

I modellen har Novartis estimert legemiddelpris for midostaurin til 131 619,60 NOK per pakning (112 stk.) eks. mva. Maksimal utsalgspris for apotek (AUP) per pakning eks. mva. er per april 2019 på 123 890,64 NOK. Underveis i metodevurderingen har det imidlertid vært gjennomført prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) og Novartis som har resultert i to konfidensielle pristilbud fra Novartis.

Legemiddelverket har i sin hovedanalyse lagt maksimal AUP (eks. mva.) til grunn for analysen, supplert med scenarioer basert på pristilbudene (LIS-AUP eks. mva.). Legemiddelkostnadene for standardbehandling med cytarabin og daunorubicin ble antatt å være inkludert i DRG-vekten som benyttes for behandling av AML. Legemiddelverket kontaktet Helsedirektoratet som bekreftet at ved etablerte standardbehandlinger skal legemiddelkostnader være inkludert i kostnadsgrunnlaget per DRG. Når det gjelder behandlingsvarighet har Legemiddelverket godtatt tilnærmingen til Novartis om å basere

dette på andelen av pasienter som nådde ulike behandlingsfaser i RATIFY. Dette er konsistent med forutsetningene i budsjettberegningene (Kap. 5), og har også blitt godtatt i andre metodevurderinger. Legemiddelverket mener imidlertid at maksimal behandlingstid i vedlikeholdsfasen bør endres fra maksimalt 12 til maksimalt 18 måneder for å være konsistent med studiedata som viser at en betydelig andel pasienter fikk lengre vedlikeholdsbehandling enn 12 måneder. Figur 7 viser at ca. 20 % av pasientene fikk midostaurin lengre enn 12 måneder. Legemiddelverket mener derfor at maksimal behandlingstid i vedlikeholdsfasen bør endres til 18 måneder for å ta hensyn til dette.

Legemiddelverket har endret legemiddelpris for midostaurin og maksimal behandlingstid i vedlikeholdsfasen.

Kostnader ved forbruk av helsetjenester:

I modellen er det mulig å velge mellom to alternative beregninger for anslag på helsetjenestekostnader relatert til induksjonsbehandling, konsolideringsbehandling, behandling ved tilbakefall/manglende effekt eller behandling av pasienter som er i remisjon. I basecase analysen til Novartis er helsetjenestekostnadene basert på en masteroppgave fra Universitet i Oslo som undersøkte ressursbruk ved hematologisk avdeling ved OUS (Rikshospitalet) (21). I det andre alternativet ble helsetjenestekostnadene basert på DRG vekter⁹ hentet fra Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2017, samt konsultasjon med kliniske eksperter. Estimerte helsetjenestekostnader per syklus ved de to alternativene er vist i tabellen under.

Tabell 5: Helsetjenestekostnader per syklus (NOK)

	Alternativ 1 (basecase)	Alternativ 2
Induksjon	338 831	173 235
Konsolidering	114 373	94 189
Tilbakefall (relapse)	112 944	46 126
Remisjon	1 422	3 100

Det er forholdsvis store kostnadsforskjeller mellom de to alternativene. Kostnad per liggedøgn på sykehus er i alternativ 1 estimert til ca. 8 000 NOK, mens kostnad per liggedøgn på sykehus i alternativ 2 er estimert til ca. 5 000 NOK

Legemiddelverkets vurdering:

Helsetjenestekostnadene i modellen kan beregnes på bakgrunn av de to forskjellige alternativene beskrevet over. DRG systemet er mye brukt i helseøkonomiske modeller for å anslå sykehuskostnader i Norge. Kostnader basert på DRG beskyldes likevel ofte for å være unyanserte og ikke reflektere reelle kostnader. Basecasescenariet til Novartis er basert på en masteroppgave fra UiO hvor kostnad per liggedøgn er basert på budsjetterte kostnader fra hematologisk avdeling ved OUS (Rikshospitalet) fra 2014

⁹ DRG 473 Akutt leukemi >17 år, DRG 856R Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev, DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer

i forhold til antall rapporterte liggedøgn ved avdelingen. Kostnadene er hentet fra kun ett sykehus og det er derfor usikkert om tallene er generaliserbare på landsbasis. Studien er heller ikke en mikrokostnadsstudie som estimerer kostnad per pasient ved behandling av AML, og det er derfor også usikkert i hvor stor grad studien fanger opp de reelle kostnadene per pasient for den aktuelle pasientgruppen i denne metodevurderingen. Legemiddelverket var i dialog med Novartis i forhold til valg av alternativ og etterspurte en begrunnelse for hvorfor sykehuskostnader basert på masteroppgaven fra UiO var å foretrekke fremfor DRG-systemet. Novartis kunne ikke dokumentere at kostnader basert på DRG ga et feilaktig bilde av sykehuskostnadene for behandling av AML pasienter, eller at sykehuskostnadene basert på masteroppgaven fra UiO ga et bedre anslag. De understreket at det er usikkerhet knyttet til sykehuskostnadene, og at de derfor hadde lansert to mulige alternativer.

Av hensyn til konsistens med andre metodevurderinger, men også i forhold til intern konsistens med andre inkluderte kostnader i modellen, mener Legemiddelverket det er mest hensiktsmessig å basere kostnadsestimeringen av helsetjenestekostnader på DRG-systemet i denne metodevurderingen. I dette tilfellet har man relevante DRG-koder for pasienter med AML. I tillegg benytter Novartis DRG-vekter for å anslå andre kostnader som er inkludert i modellen (eksempelvis kostnader ved allogen stamcelleterapi og bivirkninger). Legemiddelverket anerkjenner likevel at bruk av DRG-vekter kan gi kostnadsanslag som ikke alltid er representative for behandling av de aktuelle pasientene. Samtidig mener Legemiddelverket at kostnadsanslagene basert på budsjettet til en hematologisk avdeling ved ett sykehus i Norge ikke nødvendigvis gir et bedre kostnadsoverslag. Novartis aksepterte denne vurderingen. Legemiddelverket endret derfor helsetjenestekostnadene i modellen til å være basert på DRG-systemet i sin hovedanalyse.

Legemiddelverket endret alternativ for beregninger av helsetjenestekostnader til å baseres på ISF.

Kostnader relatert til bivirkninger av behandling:

Kostnadene er beregnet med utgangspunkt i DRG-vekter, takster fra Normaltariffen samt bruk av andre kilder og antagelser. Følgende kostnader relatert til behandling av bivirkninger er inkludert i modellen:

AE	Cost	Induction		Consolidation		Maintenance	
		Midostaurin	Placebo	Midostaurin	Placebo	Midostaurin	Placebo
Platelet count decreased	9,061	50.15%	49.99%	33.07%	34.16%	0.18%	1.71%
Neutrophil count	11,153	48.03%	49.20%	32.33%	34.50%	0.89%	1.05%
Haemoglobin	8,548	45.90%	42.55%	28.75%	28.69%	0.09%	0.00%
Febrile neutropenia	58,230	39.06%	41.13%	21.00%	20.49%	0.09%	0.00%
Leukopenia NOS	11,153	11.85%	13.60%	8.04%	10.25%	0.27%	0.00%
Lymphopenia	11,153	7.14%	8.70%	6.85%	9.05%	0.71%	0.26%
Diarrhoea NOS	16,168	6.38%	6.96%	1.79%	2.22%	0.09%	0.26%
Hypokalaemia	16,294	5.62%	6.80%	2.09%	3.25%	0.00%	0.13%
Alanine aminotransferase increased	5,085	3.19%	2.85%	3.28%	2.22%	0.45%	0.53%
Dermatitis exfoliative NOS	32,462	6.38%	3.48%	0.89%	0.68%	0.09%	0.00%
Fatigue	5,085	2.13%	3.64%	2.83%	1.71%	0.09%	0.13%
Hyperglycaemia NOS	16,294	1.52%	1.90%	1.79%	1.37%	0.27%	0.66%
Pneumonitis NOS	53,826	2.74%	2.85%	1.19%	1.71%	0.00%	0.13%
Nausea	7,583	2.43%	4.27%	0.74%	1.71%	0.00%	0.00%
Hyponatraemia	16,294	4.10%	2.85%	0.74%	0.68%	0.00%	0.00%
Blood bilirubin increased	5,085	3.34%	2.85%	0.60%	0.68%	0.00%	0.00%
Infection	58,230	1.37%	1.27%	1.94%	1.37%	0.09%	0.00%
Hypophosphataemia	16,294	2.28%	3.64%	0.74%	0.85%	0.00%	0.26%
Gamma-glutamyltransferase increased	5,085	1.67%	2.85%	0.74%	1.02%	0.09%	0.00%
Hypocalcaemia	16,294	2.74%	2.53%	0.30%	0.34%	0.00%	0.00%
Radiation mucositis	16,168	2.28%	3.32%	0.30%	1.02%	0.00%	0.00%
Hypoalbuminaemia	16,168	2.58%	2.69%	0.45%	0.17%	0.00%	0.00%
Syncope	16,168	0.46%	0.00%	1.79%	1.20%	0.00%	0.13%
Total cost:		48,281	49,418	27,068	27,638	454	640

Legemiddelverkets vurdering:

Endringer i kostnader relatert til behandling av bivirkninger har minimal betydning for resultatene av analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av kostnadsanslagene, men akseptert de innsendte kostnadene.

Legemiddelverket godtar innsendte kostnader relatert til behandling av bivirkninger.

Kostnader ved stamcellebehandling:

Kostnader relatert til allogen stamcelleterapi (SCT) i modellen inkluderer behandlingskostnader, kostnader forbundet med behandling av komplikasjoner og oppfølgingskostnader. Varigheten av en stamcellebehandling er basert på intervju med kliniske eksperter og antatt å tilsvare 3 sykluser i modellen, dvs at pasientene tilbringer 3 sykluser i helsestadiet 'SCT treatment'. Tilsvarende er det antatt at pasientene tilbringer 10 sykluser i helsestadiet 'SCT recovery'. Behandlingskostnaden er basert på DRG-kode 481B (Allogen stamcelletransplantasjon >17 år), og representerer en engangskostnad på 816 625 NOK. Kostnader forbundet med behandling av komplikasjoner ved SCT er modellert som en engangskostnad basert på DRG 452A (Komplikasjoner ved kirurgisk behandling m/bk), og en antagelse om at 39 % pasientene opplever komplikasjoner etter SCT (10). Dette utgjør en kostnad på 24 060 NOK.

Basert på informasjon fra Karolinska universitetssykehus i Sverige ble det antatt at post-operative pasienter vil få poliklinisk oppfølging en gang per uke (22) med tilhørende DRG-kode 917A (Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer). Med sykluser på 28 dager i modellen tilsvarer dette en kostnad per syklus på 9 919 NOK¹⁰.

Legemiddelverkets vurdering:

DRG-vektene som er benyttet er basert på DRG-koder fra 2017. Legemiddelverket har oppdatert kostnadene i sin hovedanalyse til å være basert på ISF regelverket for 2019. Dette gir følgende kostnadsanslag:

- DRG 481B: 841 951 NOK (engangskostnad).
- DRG 452A: 31 991 NOK (engangskostnad).
- DRG kode 917A en gang per uke: 7 500 NOK (kostnad per syklus)

Legemiddelverket godtar innsendte kostnadene relatert til stamcelleterapi, men har oppdatert kostnadene til å være basert på DRG koder for 2019.

Kostnader relatert til død:

I modellen er det beregnet kostnader ved død. Kostnadene er basert på en antagelse om at pasienter er innlagt på sykehus i 14 dager med visitt av onkolog en gang per dag. Kostnaden per liggedøgn er anslått til 8084 NOK per døgn, basert på masteroppgaven til Skifjeld et al. (21). Kostnaden per visitt er anslått til 2480 NOK basert på DRG kode 917A (Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer). Dette tilsier engangskostnader per dødsfall på 147 891 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Av hensyn til konsistens med vurderingene som ble gjort i forhold til helsetjenestekostnadene har Legemiddelverket benyttet DRG-systemet for beregningen av kostnader per liggedøgn i dette helsestadiet. Legemiddelverket mener også at kostnaden per visitt av onkolog virker for høy. Det er benyttet DRG for polikliniske konsultasjoner til tross for at pasientene allerede er inneliggende. Dette overestimerer kostnadene og Legemiddelverket har derfor endret kostnaden per visitt av onkolog til å være basert på konsultasjoner med spesialist fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (23). På bakgrunn av dette er kostnaden per dødsfall i Legemiddelverkets scenario beregnet til 78 052 NOK¹¹. Denne endringen påvirker imidlertid resultatene i liten grad.

Legemiddelverket har endret kostnadene relatert til død i sin hovedanalyse.

¹⁰ $4 * 2479,67\text{NOK} = 9919 \text{ NOK}$

¹¹ $(170\,980 * 14) / 35 + (14 * 690) = 78\,052$

4.2 RESULTATER

Resultatene er basert på innsendt helseøkonomisk analyse der behandling med midostaurin gitt i tillegg til standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (SoC) sammenlignes med SoC alene. Resultatene er presentert som merkostnad per vunnet QALY (IKER) og merkostnad per vunnet leveår.

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Resultatene i Novartis basecase er basert på den opprinnelig innsendte helseøkonomiske modellen, og vist i Tabell 6.

Tabell 6: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i basecaseanalysen. Resultatene er basert på estimert pris.

	Midostaurin + SoC	SoC alene	Differanse
Totale kostnader	2 454 503	1 969 029	485 474
Totale QALYs	5,67	4,95	0,72
Totale leveår	8,44	7,61	0,83
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	671 971		
Merkostnad per vunnet leveår	585 572		

På bakgrunn av spørsmål fra Legemiddelverket sendte Novartis inn en oppdatert modell med følgende endringer fra basecase:

- startalder økt fra 45 år til 54 år (økte IKER)
- start av ekstrapolering endret fra siste observasjon i RATIFY til før siste hendelse (reduerte IKER)
- aldersjusterte livskvalitetsvekter (økte IKER)

Resultater basert på den oppdaterte modellen er vist i tabell Tabell 7.

Tabell 7: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i oppdatert analyse. Resultatene er basert på estimert pris.

	Midostaurin + SoC	SoC alene	Differanse
Totale kostnader	2 459 510	1 968 508	491 002
Totale QALYs	5,40	4,49	0,91
Totale leveår	8,27	7,00	1,26
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	542 276		
Merkostnad per vunnet leveår	388 287		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Legemiddelverkets hovedanalyse er basert på den oppdaterte modellen. Endringer i

forutsetninger som er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER) når Legemiddelverkets scenario sammenlignes med den oppdaterte analysen til Novartis. Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 9.

Tabell 8: Endringer i Legemiddelverkets hovedscenario sammenlignet med Novartis analyser

Forutsetning	Novartis basecase analyse	Novartis oppdaterte analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i IKER*
Alder	45 år	54 år	54 år	Kap. 4.1	0
Legemiddelpris	Estimert AUP eks. mva.	Estimert AUP eks. mva.	Faktisk AUP eks. mva.	Kap. 4.1.2	-39 000
Helsetjenestekostnader	Basert på Skifjeld et al.	Basert på Skifjeld et al.	Basert på ISF	Kap. 4.1.2	+152 000
Start ekstrapolering	Siste observasjon	Før siste hendelse	Før siste hendelse	Kap. 3.4.1	0
Ekstrapolering utover Kaplan-Meier	Lik dødelighet som den generelle befolkning	Lik dødelighet som den generelle befolkning	Weibull	Kap. 3.4.1	-6 000
Kostnad ved død	Basert på Skifjeld et al. og DRG 917A	Basert på Skifjeld et al. og DRG 917A	Basert på ISF og enhetskostnads-databasen	Kap. 4.1.2	+4 000
Livskvalitetsvekter	Ikke aldersjustert	Aldersjustert	Aldersjustert	Kap. 4.1	0
Livskvalitetsvekt i helsestadiet 'Post SCT Recovery'	0,646	0,646	0,74	Kap. 3.4.3	-43 000
DRG vekter	ISF 2017	ISF 2017	ISF 2019	Kap. 4.1.2	< 1000
Maksimal behandlingstid i vedlikeholdsfasen	12 sykluser	12 sykluser	18 sykluser	Kap. 4.1.2	+23 000

* Avrundet til nærmeste tusen



Tabell 9: Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Prisene er basert på maksimal AUP uten MVA.

	Midostaurin + SoC	SoC alene	Differanse
Totale kostnader	2 015 074	1 395 750	619 324
Totale QALYs	4,56	3,56	1,00
Totale leveår	6,47	5,15	1,32
Merkostnad per vunnet QALY		624 150	
Merkostnad per vunnet leveår		469 374	

Dersom legemiddelprisen for midostaurin baseres på de konfidensielle pristilbudene fra Novartis blir resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse følgende:



Pristilbud 2 (LIS AUP eks. mva.):

 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
 NOK per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser





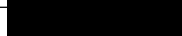
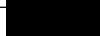

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for midostaurin (pris)
- Gjennomsnittsalder for pasientgruppen
- Startpunkt for ekstrapolering av overlevelse
- Helsetjenestekostnader ved behandling av pasientgruppen
- Livskvalitetsvekt for pasienter mer enn ett år etter stamcellebehandling (Post SCT Recovery)

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er midostaurin gitt som tillegg til standardbehandling med daunorubicin og cytarabin sammenlignet med standardbehandling med daunorubicin og cytarabin alene. Resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse når legemiddelprisen for midostaurin varierer er vist tabellen under.

Tabell 10: Inkrementell kostnadseffektivitetsratio i Legemiddelverkets hovedanalyse ved varierende pris

	Pris per pakning (112 stk) eks. mva.	NOK per vunnet QALY	NOK per vunnet leveår
AUP	123 890,64 NOK	624 150	469 374
			
Pristilbud 2			

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 eventuelt 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.

Novartis anslår incidens av AML i Norge til 173 nye tilfeller per år. Videre antas det at 30 % av disse vil ha FLT3 mutasjon og at 60 % av disse igjen vil være aktuelle for kurativ behandling med høydose kjemoterapi (24). På bakgrunn av dette har Novartis beregnet aktuell pasientpopulasjon for behandling med midostaurin beregnet til 32 pasienter årlig. Når maksimal AUP inkludert mva. (154 863,30 NOK) legges til grunn blir gjennomsnittlig årskostnader per pasient for behandling med midostaurin og SoC anslått til:

Rydapt år 1:	569 875 NOK
Rydapt år 2:	175 082 NOK
SoC:	20 056 NOK

Novartis antar at noen pasienter vil få behandling med midostaurin selv om det besluttes at midostaurin ikke skal brukes i spesialisthelsetjenesten. Novartis antar også at det faktiske pasientgrunnet for behandling med midostaurin vil være mindre enn beregnet. Dette på grunn av deltakelse i kliniske studier. Novartis har i sine budsjettberegninger antatt at 50 % av de 32 pasientene som er aktuelle for behandling med Rydapt vil være deltakere i kliniske studier. Legemiddelverket har ikke tatt hensyn til disse antagelsene i budsjettberegningene (se Kap. A1 for utfyllende begrunnelse).

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Rydapt (midostaurin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 24,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpris for Rydapt (midostaurin) er basert på maksimal AUP.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for avansert systematisk mastocytose, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

Dersom Rydapt (midostaurin) vil bli brukt i klinisk praksis selv om det besluttes at det ikke skal innføres, vil budsjettkonsekvensene være noe overestimert. Det samme gjelder dersom pasientgrunnet for bruk av Rydapt (midostaurin) påvirkes av deltakelse i kliniske studier som beskrevet i Kap. A1. Budsjettvirkningene av dette vil være avhengig av hvor mange pasienter som eventuelt deltar i kliniske studier. Novartis har anslått dette til 50 %, noe som eventuelt reduserer budsjettkonsekvensene betydelig.

Novartis har ikke beregnet budsjettkonsekvenser utover legemiddelkostnadene, dvs for spesialisthelsetjenestens totale budsjett eller for helse- og omsorgstjenesten samlet. Når det gjelder budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett tyder den helseøkonomiske analysen på at noen flere pasienter som får Rydapt (midostaurin) vil være tilgjengelig for stamcelleterapi og dermed medføre økte kostnader. Samtidig tyder den helseøkonomiske analysen på at flere pasienter som får Rydapt (midostaurin) oppnår komplett remisjon og har lavere risiko for tilbakefall av AML enn pasienter som får SoC som medfører besparelser for spesialisthelsetjenesten. Den helseøkonomiske analysen tydet på at disse kostnadene og besparelsene i stor grad nullet hverandre ut.

Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt separate budsjettberegninger for spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Legemiddelverket mener også at budsjettkonsekvenser utover dette, dvs for helse- og omsorgstjenesten samlet, ikke vil påvirkes i vesentlig grad som følge av en eventuell innføring av behandling med Rydapt (midostaurin).

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert om midostaurin til behandling av nydiagnostiserte AML-pasienter med FLT3-mutasjon tilfredsstillende prioriteringskriterier: alvorlighet, nytte, ressursbruk. Utredningen er bestilt av helseforetakene og utført som en hurtig metodevurdering.

- Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det er usikkerhet knyttet til gjennomsnittsalder for FLT3-muterte AML pasienter i Norge. Kreftregisteret hadde ikke statistikk på denne pasientgruppen og klinikere Legemiddelverket var i kontakt med var usikre.

Totalt 358 dødsfall ble rapportert i RATIFY-studien. Overlevelse ved år 4 var 51,4 % for pasienter randomisert til midostaurin og 44,3% for pasienter randomisert til placebo. Median OS var 74,7 måneder (95 % KI: 31,5 - ikke nådd) i midostauringruppen og 25,6 måneder (95 % KI: 18,6 – 42,9) i placebogrupperen. Andelen som oppnådde komplett remisjon var 58,9 % (95 % KI: 53,6 - 64,0) i midostauringruppen og 53,5 % (95 % KI: 48,2 - 58,8) i placebogrupperen. RATIFY-studien ekskluderte pasienter som var over 60 år, men det er antatt i både EPAR og av EUnetHTA at resultatene er overførbare til eldre pasienter også.

I modellen er det antatt at effektforskjellene som ble observert i RATIFY, mellom pasienter som får midostaurin i tillegg til standardbehandling og pasienter som får standardbehandling alene, vedvarer utover studieobservasjonene. Dette gjør at resultatene i modellen ikke er veldig følsomme for valg av parametriske modeller for ekstrapolering av studiedata. Denne antagelsen ble støttet av kliniske eksperter. Valg av starttidspunkt for ekstrapolering påvirker imidlertid resultatene i betydelig grad. Novartis endret dette i den oppdaterte analysen på bakgrunn av at man bør være varsomme med å tillegge hendelser som inntreffer når det er få pasienter «at risk» stor vekt. Dette reduserer IKER vesentlig. Legemiddelverket støttet dette og brukte tilsvarende antagelse i sin hovedanalyse. Dersom man i stedet velger å ekstrapolere etter siste observasjon i RATIFY blir IKER i Legemiddelverkets hovedanalyse på ca. 730 000 NOK/QALY når legemiddelpris er basert på maksimal AUP eks. mva.

- Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelverket mener ressursbruk til langtidsbehandling av den aktuelle pasientgruppen (utenom legemiddelkostnaden) er usikre. Novartis har på grunn av dette begrenset ressursbruken til behandling til kun å gjelde i de fem første årene i den helseøkonomiske modellen, for deretter å settes til null. Dette er en konservativ antagelse da flere pasienter i placebo armen i RATIFY-studien fikk tilbakefall samtidig som færre pasienter i placebo gruppen oppnådde remisjon. Uten en slik avgrensing vil kostnad per QALY reduseres i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket endret også forutsetningen som lå til grunn for beregning av helsetjenestekostnader til å baseres på DRG-systemet. Dette økte kostnad per QALY i analysen sammenlignet med Novartis analyser. Dersom behandlingskostnader av de aktuelle pasientene er dyrere enn det kostnadene basert på DRG-systemet tilsier vil kostnad per QALY reduseres.

- Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognose tap til ca. 19 QALY i denne metodevurderingen. Dette er høyere enn i andre metodevurderinger av pasienter med AML. Dette skyldes at pasienter med FLT3-

mutasjon sannsynligvis har lavere gjennomsnittsalder ved diagnose enn AML-pasienter generelt. Novartis har henvist til registerdata fra Storbritannia samt studien til Bullinger et al. som kilder for denne antagelsen. Gjennomsnittsalder for nydiagnostiserte AML-pasienter generelt, er ifølge Nasjonal handlingsplan snaut 70 år. For AML-pasienter med FLT3-mutasjon er det anslått en gjennomsnittsalder ved diagnose på ca. 54 år.

- Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener den totale usikkerheten i resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse er akseptable, og innen normalt nivå for usikkerhet i en metodevurdering.

- Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Det er anslått at 33 pasienter er aktuelle for behandling med midostaurin i det femte budsjettåret. Når man legger maksimal AUP inkl. mva. til grunn for legemiddelprisen for midostaurin tilsier det budsjettkonsekvenser på ca. 24,5 millioner NOK. Novartis har tilbudt konfidensielle priser for midostaurin som reduserer budsjettkonsekvensene betydelig. Novartis har også antatt at pasientgrunnet er mindre enn beregnet på grunn av at aktuelle pasienter potensielt kan delta i kliniske studier. Dersom man tar hensyn til dette vil budsjettkonsekvensene reduseres ytterligere. Novartis har anslått at 50 % av de 32 potensielle pasientene vil delta i kliniske studier.

Statens legemiddelverk, 28-06-2019.

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Christina Kvalheim
Kristian Samdal
saksutredere

REFERANSER

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-64.
2. Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram for maligne blodsykdommer 2018 [18.06.2018]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Nyheter/2018/Handlingsprogram-for-maligne-blodsykdommer/>.
3. Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood.* 2010;116(24):5089-102.
4. Finnish Medicines Agency, Norwegian Medicines Agency. Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia. Rapid assessment of other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnet HTA Project ID: PTJA01. 2017.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rydapt. 2017.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2806. 2018.
7. Bullinger L, Dohner K, Dohner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-46.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Rydapt. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000. 2017.
9. Andersson TM, Lambert PC, Derolf AR, Kristinsson SY, Eloranta S, Landgren O, et al. Temporal trends in the proportion cured among adults diagnosed with acute myeloid leukaemia in Sweden 1973-2001, a population-based study. *Br J Haematol.* 2010;148(6):918-24.
10. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2230-9.
11. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Akut myeloisk leukemi (AML) Kvalitetsrapport från Nationella AML-registret för diagnosår 1997-2014. 2016.
12. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ.* 2010;11(4):427-34.
13. Uyl-de Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E, Suci S, Willemze R, Rutten FF. Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *British journal of haematology.* 1998;100(4):629-36.
14. Batty N, Yin Y, Wetzler M. Decitabine is more cost effective than cytarabine and daunorubicin in elderly acute myeloid leukemia patients. *Journal of Cancer Research & Therapy.* 2014;2(4):68-73.

15. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *European journal of haematology*. 2014;93(3):198-206.
16. Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. *Clinical therapeutics*. 2010;32(14):2444-56.
17. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences 2010. 427-34 p.
18. Grulke N, Albani C, Bailer H. Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(4):473-82.
19. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
20. Kurosawa S YH, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Kanamori H, et al. . Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. *Blood*. 2014;124(21):1221.
21. Skifjeld AG, Bjørnstad B. Acute Myeloid Leukemia treatment in Norway. Survival and cost analysis of Acute Myeloid Leukemia. Oslo: University of Oslo; 2015.
22. Karolinska Universitetssjukhuset. Stamcellstransplantation (allogen) 2017 [updated 2017-06-08. Available from: <https://www.karolinska.se/for-patienter/alla-behandlingar-och-undersokningar-a-o/ub-cast/stamcellstransplantation-allogen/>].
23. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2018 [updated 10.01.2018. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
24. Novartis Norge AS. Budsjettkonsekvens Rydapt STA feb 2018 (Excel). 2018.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling med standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (SoC).

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. Kilder for alder er Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (6), registerdata fra Haematological Malignancy Research Network i England¹², studiedata fra Bullinger et al (7).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)¹⁴ og Burström et al (2001)¹⁵. Tabell 12 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.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «CR post 1L», dvs pasienter i komplett remisjon, en livskvalitetsvekt på 0,83 for en gjennomsnittlig 54 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 54-åring (i den generelle befolkningen) lavere – den er 0,82 og er hentet fra

¹² Novartis. Data on file: Demographic and disease characteristics in patients newly diagnosed with AML in the UK, based on data obtained from the Haematological Malignancy Research Network. December 2017.

¹³ SSB. *Dødelighetstabeller*, 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

¹⁴ 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.

¹⁵ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,82/0,83.

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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 11: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	54
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	23,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	4,79
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	4,73
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	18,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 12 under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁶.

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

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

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

¹⁶ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettberegningene er basert på innsendt budsjettanalyse fra Novartis. Legemiddelverket har benyttet samme forutsetninger som Novartis bortsett fra følgende:

- Novartis antar at 5 % av pasientene vil få Rydapt (midostaurin) i en unntaksordning for pasienter som skiller seg vesentlig fra den gjennomsnittlige pasientpopulasjonen. I forbindelse med legemidler som finansieres av Folketrygden finnes en slik unntaksordning der Helfo kan innvilge individuell stønad til legemidler som ikke tilfredsstiller prioriteringskriteriene. Per i dag finnes imidlertid ingen tilsvarende ordning for sykehuslegemidler og Legemiddelverket har derfor, i henhold til retningslinjene, ikke tatt hensyn til dette i budsjettberegningene.
- Novartis antar at 50 % av pasientene som potensielt kan få Rydapt (midostaurin) vil delta i kliniske studier selv om legemidlet besluttes å tas i bruk. Novartis har to pågående studier, CPKC412A2408 og CPKC412E2301, der norske sykehus deltar. I følge Novartis har HOVON-SAKK også planlagt studier med FLT3-positive AML pasienter i Norge. På lang sikt mener Legemiddelverket denne antagelsen ikke er sannsynlig. Siden budsjettkonsekvensene beregnes i år 5 etter eventuell innføring har ikke Legemiddelverket tatt hensyn til eventuell deltakelse i kliniske studier i budsjettberegningene.

A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Novartis anslår insidens av AML i Norge til 173 nye tilfeller per år. Videre antas det at 30 % av disse vil ha FLT3 mutasjon og at 60 % av disse igjen vil være aktuelle for kurativ behandling med høydose kjemoterapi (24). På bakgrunn av dette er aktuell pasientpopulasjon for behandling med Rydapt beregnet til 32 pasienter årlig. Rydapt (midostaurin) vil bli brukt som tilleggsbehandling til dagens standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (SoC). Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Rydapt (midostaurin) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med SoC i de første fem årene, presenteres i Tabell 13. Dette gjelder for situasjonen der Rydapt (midostaurin) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 14.

Tabell 13 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Rydapt og SoC over den neste femårsperioden – dersom Rydapt tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt (midostaurin)	32	32	33	33	33
SoC	32	32	33	33	33

Tabell 14 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Rydapt og SoC – dersom Rydapt IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt (midostaurin)	0	0	0	0	0
SoC	32	32	33	33	33

A.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Det er kun inkludert legemiddelkostnader relatert til Rydapt (midostaurin) og SoC (daunorubicin og cytarabi) i budsjettberegningene. Andre legemidler som eventuelt brukes i behandlingen av den aktuelle pasientpopulasjonen er utelatt. Dosering og behandlingstid per pasient er basert på samme forutsetninger som i Legemiddelverkets hovedanalyse. Når maksimal AUP inkludert merverdiavgift legges til grunn blir gjennomsnittlig årskostnader per pasient for Rydapt og SoC som følger:

Rydapt år 1:	569 875 NOK
Rydapt år 2:	175 082 NOK
SoC:	20 056 NOK

Tabell 15 Legemiddelutgifter per år – dersom Rydapt blir tatt i bruk som tilleggsbehandling til SoC

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt (midostaurin) + SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	18 877 792	5 602 624	0	0	0
Rydapt (midostaurin) + SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		18 877 792	5 602 624	0	0
Rydapt (midostaurin) + SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			19 467 723	5 777 706	0
Rydapt (midostaurin) + SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				19 467 723	5 777 706
Rydapt (midostaurin) + SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					19 467 723

Tabell 16 Legemiddelutgifter per år – dersom Rydapt IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	641 792	0	0	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		641 792	0	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			661 848	0	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				661 848	0
SoC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					661 848

A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 17.

Tabell 17 Forventet budsjettvirkning (NOK) på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon når legemiddelpris er basert på maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt (midostaurin) innføres	18 877 792	24 480 416	25 070 347	25 245 429	25 245 429
Rydapt (midostaurin) innføres ikke	641 792	641 792	661 848	661 848	661 848
Budsjettvirkning av anbefaling	18 236 000	23 838 624	24 408 499	24 583 581	24 583 581

Dersom Rydapt (midostaurin) vil bli brukt i klinisk praksis selv om det besluttes at det ikke skal innføres (se Kap. A1), vil budsjettkonsekvensene være noe overestimert. Det samme gjelder dersom pasientgrunlaget for bruk av Rydapt (midostaurin) påvirkes av deltakelse i kliniske studier som beskrevet i Kap. A1. Budsjettvirkningene av dette vil være avhengig av hvor mange pasienter som eventuelt deltar i kliniske studier. Novartis har anslått dette til 50 %.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Rydapt (midostaurin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 24,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for avansert systematisk mastocytose, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Rydapt til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML).

Legemiddelverket har utarbeidet en god og grundig rapport, og Novartis er enig med Legemiddelverket som estimerer en merkostnad per vunnet kvalitetjustert leveveår som ligger godt innenfor det som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i Norge.

Legemiddelverket har gjort flere endringer i den innsendte analysen fra Novartis, og det har vært en god diskusjon mellom Novartis og Legemiddelverket underveis i saken. Endringene til Legemiddelverket går både i disfavør og favør av Rydapt, og vi er positive til at vi har fått anledning til å komme med ny informasjon under saksbehandlingen.

Novartis vil fremheve at godkjenningen av Rydapt baserer seg på RATIFY-studien med lang oppfølging (median 59 måneder) og med en dokumentert overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for AMLⁱ. På grunn av den lange oppfølgingstiden i studien blir ekstrapolering av overlevelse mindre viktig, og den legemiddeløkonomiske analysen gir robuste resultater ved endringer av forutsetninger. Dette skulle tilsi at usikkerheten i analysen er lav.

Rydapt er også godkjent for følgende indikasjoner: Behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi (SM-AHN), eller mastocelleleukemi (MCL)ⁱⁱ. Dette er svært sjeldne tilstander som medfører redusert livskvalitet og forkortet levetid. På grunn av sykdommens sjeldenhet ble Rydapt hovedsakelig godkjent på bakgrunn av en enarmet studieⁱⁱⁱ. Det har derfor ikke vært mulig å utarbeide en full legemiddeløkonomisk analyse som tilfredsstillende kravene til Legemiddelverket for disse indikasjonene.

Novartis har siden 2012 tilbudt Rydapt uten kostnad til ASM, SM-AHN og MCL pasienter, og det norske fagmiljøet har derfor god erfaring med å bruke Rydapt til denne pasientpopulasjonen. Vi håper at norske eksperter innen systemisk mastocytose blir rådført i forbindelse med metodevurderingen.

Novartis har tilbudt Rydapt til en pris som gir en kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår for AML som ligger godt innenfor det som vanligvis aksepteres i Norge. Vi håper at vårt pristilbud kan føre til at Beslutningsforum tar en rask og positiv beslutning for hovedindikasjonen AML, og at også den rabatterte prisen fører til at Rydapt innføres til behandling av ASM, SM-AHN og MCL. De sistnevnte indikasjonene er svært sjeldne, og det antas at kun 4 pasienter vil være aktuelle for behandling med Rydapt per år i Norge. Den totale budsjettkonsekvensen ved å innføre Rydapt for ASM, SM-AHN og MCL vil derfor være relativt lav, men nytten for den enkelte pasient kan være høy. Det norske fagmiljøet har som kjent behandlet denne pasientgruppen med Rydapt siden 2012, og vi håper at norske pasienter med ASM, SM-AHN og MCL fortsatt kan få tilgang til behandling med Rydapt. Pasientene har ingen andre gode medisinske alternativer til Rydapt og har derfor et stort medisinsk behov.

ⁱ Stone, R.M., et al., Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med, 2017 377:454-464.

ⁱⁱ Preparatomtale Rydapt, sjekket 12. juni 2019

ⁱⁱⁱ Gotlib, J., et al., Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. N Engl J Med, 2016. 374(26): p. 2530-41.