

# Hurtig metodevurdering

Vedolizumab (Entyvio) til 2. og 3. linjebehandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-10-2015

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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Bakgrunn

Vedolizumab (Entyvio) er et nytt legemiddel til behandling av Crohns sykdom (CD). Om lag 1900 får behandling med biologiske legemidler for CD i Norge hvert år. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten. Takeda Nycomed har sendt inn to helseøkonomiske analyser.

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (tredjelinje behandling).

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har vurdert Crohns sykdom for å være en tilstand med moderat alvorlighetsgrad. Crohns sykdom har liten/ingen påvirkning på dødelighet (1), men pasientene har betydelig redusert livskvalitet som følge av sykdommen.

### Effekt

Vedolizumab har gjennom studiene GEMINI II (2) og GEMINI III (3) dokumentert effekt mot placebo hos pasienter med CD, ved at flere pasienter responderer på behandling, og kommer i remisjon. I GEMINI II er effektforskjellene signifikante både i induksjons- og vedlikeholdsfasen. I GEMINI III ble det primære endepunktet ikke nådd.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av vedolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når den sammenlignes med relevante komparatorer. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i de opprinnelige analysene fra Takeda Nycomed, med hensyn på tidsperspektiv for analysene, tidspunkt for vurdering av kliniske effekt, behandlingsslengde med vedolizumab, samt kilde for vurdering av livskvalitet. Det savnes sammenlikning mot andre TNF- $\alpha$  hemmere.

### Konklusjoner

Basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed for vedolizumab etter prisforhandlinger med LIS, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for vedolizumab, sammenlignet med konvensjonell terapi, følgende:

Når indirekte kostnader er utelatt:

- Analyse 1: ca. 560 000 kr per vunnet QALY. Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten av vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi, for pasienter med kontraindikasjon mot behandling med TNF- $\alpha$  hemmere, ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen.
- Analyse 2: ca. 600 000 kr per vunnet QALY. Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten av vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi, for pasienter med behandlingssvikt med TNF- $\alpha$  hemmere, ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen.

Når indirekte kostnader er inkludert:

Dersom indirekte kostnader relatert til sykefravær inkluderes i analysene, tilsier resultatene at vedolizumab er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med konvensjonell terapi med en kostnad per QALY på ca. 50 000 kr per vunnet QALY og 100 000 kr per vunnet QALY for henholdsvis analyse 1 og 2.

### 3-SIDERS SAMMENDRAG

#### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet vedolizumab (Entyvio) til behandling av Crohns sykdom. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av vedolizumab i henhold til bestilling/godkjent preparatomtale<sup>1</sup>. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av Takeda Nycomed. Takeda Nycomed har sendt inn to helseøkonomiske analyser.

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (tredjelinje behandling).

#### Pasientene

Pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom.

#### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har vurdert Crohns sykdom for å være en tilstand med moderat alvorlighetsgrad. Vurderingen er underbygget av tentative anslag på prognosetap/helsetap knyttet til sykdommen. CD har liten eller ingen påvirkning på dødelighet, men pasienter har redusert livskvalitet som følge av sykdommen. Anslagene viste at helsetapet for pasientene tilsvarte 11,3 gode leveår, det vil si 32 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

#### Behandling

Bruk av biologiske legemidler ved CD beskrives i nasjonale retningslinjer (4). Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel. Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) (5) gir også behandlingsanbefalinger på bakgrunn av tilbudte anbudspriser. Følgende biologiske legemidler er for tiden inkludert i LIS-anbefalingene: infliksimab og adalimumab. De mest brukte konvensjonelle legemidlene er: Prednisolon, Mesasalazin, Azathioprine, mercaptopurine og methotrexat. Vedolizumab er ikke omfattet av retningslinjer men har levert LIS anbud.

---

<sup>1</sup> Vedolizumab har også indikasjonen ulcerøs kolitt, vurdert i en separat rapport.

## Effekt

Klinisk effekt av vedolizumab er dokumentert gjennom følgende placebo kontrollerte studier:

Protocol Number	Design	Population	Status
GEMINI I 13006	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded*	Induction and maintenance treatment in adults with moderate to severe UC	Complete
GEMINI II 13007	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded*	Induction and maintenance treatment in adults with moderate to severe CD	Complete
GEMINI III 13011	Randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blinded	Induction treatment in adults with moderate to severe CD who failed TNF antagonists	Complete
GEMINI LTS 13008	Open-label, multicenter, extension	Clinical safety events in adults with moderate to severe CD or UC	Ongoing

CD=Crohn's disease; LTS=long-term safety; NCT=National Clinical Trial; TNF=tumor necrosis factor; UC=ulcerative colitis

\* These studies also included open-label vedolizumab cohorts

Effektdokumentasjon for pasienter med CD behandlet med vedolizumab er basert på studiene GEMINI II og GEMINI III, begge to placebo kontrollerte. GEMINI II er hovedstudien. I GEMINI III ble det primære endepunktet ikke nådd (andel pasienter i klinisk remisjon ved uke 6 i undergruppen som hadde sviktende behandling med TNF $\alpha$ -antagonist). Det finnes ikke direkte sammenligninger mellom vedolizumab og relevant komparator. For å vise effekten av vedolizumab mot konvensjonell terapi brukes effekten av vedolizumab mot placebo fra GEMINI II og III. Dette grunnet at samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt i placeboarmen i studiene. Det er en svakhet at det mangler direkte effektdata mot en aktiv komparator.

## Sikkerhet

Det henvises til både EPAR (6) og SPC (7) for utfyllende informasjon om sikkerhetsprofilen til vedolizumab. Det er kun alvorlige infeksjoner og hudreaksjoner som brukes i de helseøkonomiske analysene innsendt av firma.

## Relevans for norske forhold/overførbarhet

Utfallsmål og pasientpopulasjon i innsendte studier anses som relevante i forhold til norsk pasientpopulasjon som antas å være aktuell dersom behandling med vedolizumab blir anbefalt.

## Kostnadseffektivitet

### Produsentens analyser:

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 410 630	1 300 175	110 454
Totale QALYs	10,333	9,486	0,847
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>130 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 262 749	3 413 759	-151 009
Totale QALYs	10,333	9,486	0,847
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>Dominant*</b>		

\*Vedolizumab antas å være både rimeligere og mer effektivt enn konvensjonell terapi.

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (tredjelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 522 294	1 397 826	124 468
Totale QALYs	8,980	8,707	0,273
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>460 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 787 565	3 749 654	37 912
Totale QALYs	8,980	8,707	0,273
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>140 000</b>		

### Legemiddelverkets analyser:

Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av Takeda Nycomed sin analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysene, bortsett fra følgende:

- Redusert pris for vedolizumab
- Tidsperspektiv 10 år
- Vurdering av klinisk effekt i uke 10
- QALY-vekter basert på de kliniske studiene av vedolizumab
- Maksimal behandlingsslengde for vedolizumab tilsvarende lengden på tidsperspektivet

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (andrelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	800 086	527 683	272 403
Totale QALYs	5,432	4,946	0,486
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>560 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 405 203	1 379 761	25 442
Totale QALYs	5,432	4,946	0,486
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>50 000</b>		

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (tredjelinje behandling).

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	785 319	574 457	210 862
Totale QALYs	5,109	4,760	0,349
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>600 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 563 526	1 529 903	33 623
Totale QALYs	5,109	4,760	0,349
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>100 000</b>		

### Konklusjoner

Basert på tilbudt pris fra Takeda Nycomed for vedolizumab etter prisforhandlinger med LIS, og med hensyn til sykdommens alvorlighet kan resultatene oppsummeres på følgende måte:

#### Når indirekte kostnader er utelatt:

- Analyse 1: Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten av vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi, for pasienter med kontraindikasjon mot behandling med TNF- $\alpha$  hemmere, ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen. Kostnad per QALY ble beregnet til ca. 560 000 kr per vunnet QALY.
- Analyse 2: Legemiddelverket mener at kostnadseffektiviteten av vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi, for pasienter med behandlingssvikt med TNF- $\alpha$  hemmere, ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling for denne sykdommen. Kostnad per QALY ble beregnet til ca. 600 000 kr per vunnet QALY.



Når indirekte kostnader er inkludert:

Dersom indirekte kostnader relatert til sykefravær inkluderes i analysene, tilsier resultatene at vedolizumab er kostnadseffektivt sammenlignet med konvensjonell terapi med en kostnad per QALY på ca. 50 000 kr per vunnet QALY og 100 000 kr per vunnet QALY for henholdsvis analyse 1 og 2.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk vedolizumab ved behandling av Crohns sykdom vil være om lag [REDACTED] NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	5
LOGG.....	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 CROHNS SYKDOM (8).....	13
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.3 BEHANDLING.....	14
1.3.1 <i>Behandling med nytt legemiddel</i> .....	14
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i> .....	15
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i> .....	15
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	16
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> .....	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i> .....	20
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	20
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	20
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	21
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	21
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	21
3.2.1 <i>Primærstudier</i> .....	21
3.2.1 <i>Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenlikning</i> .....	21
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	21
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	22
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	24
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	24
4.1.3 <i>Intervensjon</i> .....	24
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i> .....	24
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i> .....	24
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i> .....	26
4.2 RESULTATER.....	29
4.2.1 <i>Kostnader</i> .....	29
4.2.2 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	30
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	32
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	33
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i> .....	33
4.4.2 <i>Modellstruktur</i> .....	34
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i> .....	35
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i> .....	35
4.4.5 <i>Sensitivitetsberegninger</i> .....	36
4.5 OPPSUMMERING.....	36
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	36

6	DISKUSJON.....	38
7	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	39
	REFERANSER .....	41
	VEDLEGG 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	43
	VEDLEGG 3: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER.....	47

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<b>ID-nr 2014_037: Vedolizumab (Entyvio) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom, andre- og tredjelinjebehandling</b>	
<b>Forslagstiller:</b>	Takeda Nycomed AS	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Takeda Nycomed AS	
<b>Preparat:</b>	Entyvio	
<b>Virkestoff:</b>	Vedolizumab	
<b>Indikasjon:</b>	<p><u>Crohns sykdom:</u> Vedolizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF<math>\alpha</math>)-antagonist.</p> <p>Vedolizumab har også indikasjon ved ulcerøs kolitt, denne indikasjonen er behandlet i en separat rapport</p>	
<b>ATC-nr:</b>	L04AA33	
<b>Prosess</b>		
	Saksbehandlingstid:	234 dager
	Rapport ferdigstilt:	09-10-2015
	Utredere:	Kristian Samdal Pilar Martin Vivaldo
	Kliniske eksperter:	Skjalg Klomstad Rasmus Goll Gøri Perminow Bjørn Allan Moum Ingrid Prytz Berset
<p>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.</p>		

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Crohns sykdom (8)

Crohns sykdom er en betennelsessykdom som kan ramme alle deler av tarmsystemet fra leppene til endetarmsåpningen (anus). Den vanligste delen av tarmsystemet som er påvirket, er overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen. Det betente området blir rødt, hovent, smertefullt og det kan blø. Typisk for denne sykdommen er at det også kan dannes betennelsesknuter (granulomer) i tarmveggen. Ved betennelser vil det også dannes arrvev. Både granulomer og arrvev kan føre til at det blir trange partier i tarmen. De angrepne områdene kan ikke lenger opprettholde sine normale funksjoner, noe som kan føre til diaré.

Typiske plager ved Crohns sykdom er tilbakevendende magesmerter. Ofte er det også diaré, med eller uten blod. Andre symptomer kan være følelse av oppblåsthet, kvalme, brekninger, nedsatt matlyst og vekttap. Noen har sykdom hovedsaklig rundt og i endetarmsåpningen. Typisk er betennelser, byller og sprekkdannelser. Sykdomsforløpet varierer. Mange er helt symptomfrie i lange perioder, men nesten alle får tilbakefall. Sykdommen finnes hos gjennomsnittlig 1-2 av 1000 personer.

### 1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Tilstanden reduserer pasientenes livskvalitet. Det er imidlertid usikkerhet om Crohns sykdom påvirker total dødelighet. Data fra 20-års oppfølging av den norske IBSEN studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i dødelighet mellom pasienter med CD og kontroll grupper (1)

Legemiddelverket har vurdert at moderat til alvorlig CD er en tilstand med moderat alvorlighetsgrad, noe som underbygges av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

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

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå (9, 10). Beregningene av QALE med sykdom er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Takeda Nycomed.

Tabell 1: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	35,96
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	24,62
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	11,34
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	32 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som moderat alvorlig. Til sammenligning ga tilsvarende alvorlighetsberegninger for metastatisk brystkreft, vurdert å ha en meget høy alvorlighetsgrad, et absolutt prognosetap på 19,2 QALYs og et relativt prognosetap på 88 % (11). For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (12).

*Crohns sykdom tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.*

### 1.3 Behandling

#### 1.3.1 Behandling med nytt legemiddel

##### Indikasjon:

For denne rapporten er følgende indikasjon vurdert<sup>2</sup>:

Vedolizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ )-antagonist.

##### Virkningsmekanisme:

Vedolizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff som binder seg til humant  $\alpha 4\beta 7$ -integrin.

##### Dosering:

Anbefalt doseregime av vedolizumab er 300 mg gitt som intravenøs infusjon ved null, to og seks uker og deretter hver åttende uke.

Pasienter med Crohns sykdom som ikke har vist respons kan ha nytte av en dose vedolizumab ved uke 10. Deretter hver åttende uke fra uke 14 hos responderende pasienter.

Behandling av pasienter med Crohns sykdom bør ikke fortsettes, hvis det ikke er observert noen tegn til terapeutisk nytte innen uke 14. Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvensen til vedolizumab 300 mg hver fjerde uke.

##### Bivirkninger:

Bivirkningsprofil er variert og det henvises til SPC (7) for en beskrivelse av alle bivirkninger og immunogenisitet-relaterte hendelser.

---

<sup>2</sup> Vedolizumab har også indikasjon for ulcerøs kolitt.

### 1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

I følge nasjonale retningslinjer (4) skal bruken av TNF- $\alpha$  hemmere og andre biologiske legemidler vurderes ved CD ved:

#### Luminal sykdom

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet til tross for optimal behandling med kortikosteroider og/eller immunhemmende medikamenter (metotreksat, azathioprin, 6-MP).
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP, metotreksat) og kortikosteroider.
- Steroidavhengig sykdom.

#### Fistulerende sykdom

- Symptomatisk fistulerende sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på antibiotika og immunhemmende medikamenter. Kirurgisk behandling må samtidig vurderes.:

Retningslinjene angir at det ikke er dokumentert forskjell på effekt mellom de to godkjente legemidlene (infliksimab og adalimumab).

#### Krav til sykdomsaktivitet ved indikasjon for behandling

Pasienten må ha symptomer og funn som er forenlig med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet. Vanligvis innebærer dette hyppige, løse avføringer (>4), magesmerter som påvirker daglige gjøremål, og generell sykdomsfølelse med redusert allmenntilstand; eventuelt forekomst av ekstraintestinale manifestasjoner (hud, øyne, ledd) og infiltrat i abdomen (tilsvarer Crohn's disease activity index (CDAI)  $\geq$  220 poeng eller Harvey-Bradshaw index (HBI)  $\geq$  7 poeng).

Indikasjon, pasientens ønske og reisevei til sykehus er forhold som vil være avgjørende for valg av legemiddel. Valg av behandling følger også de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøps samarbeidet (LIS). Følgende preparater er inkludert i LIS anbefalingene: infliksimab og adalimumab

Vedolizomab er ikke omfattet i retningslinjene, men har levert anbudspris i LIS anbudet for 2015.

### 1.3.3 *Behandlingsalternativer*

Siden det antas at bruken av vedolizumab mest sannsynlig vil gjelde tredjelinje, er følgende legemidler relevante alternativer: infliksimab, adalimumab og konvensjonell terapi. Som konvensjonell terapi regnes i denne rapporten: (etter tilbakemelding fra kliniske eksperter): prednisolon, mesalazin, azathioprine, mercaptopurine og methotrexat.

Firma anser at konvensjonell terapi er mest relevant komparator. Dette fordi innsendt analyse er basert på det pasientgrunnet som enten har terapivikt på TNF- $\alpha$  hemmere, eller pasienter som ikke kan bruke TNF- $\alpha$  hemmere.

### 1.3.4 Pasientgrunnlag

Det er vanskelig å forutsi antall pasienter som bruker biologiske legemidler og som kunne være aktuelle for behandling med vedolizumab. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere og fått følgende tilbakemelding:

På bakgrunn av IBSEN-studien antas det at insidensen i Norge er på 8-10 per 100 000 innbygger. Prevalens er kun beregnet teoretisk (foreligger ingen tall), men ligger for inflammatorisk tarmsykdom (IBD) på 0,5-1,0 %. Av disse antas at 1/3 er forbundet med CD, det tilsier en prevalens på om lag 0,2-0,3 %.

Legemiddelfirma anslår at ca. 1900 pasienter får behandling med biologiske legemidler for CD i Norge hvert år

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Det er studiene GEMINI II og GEMINI III som er lagt til grunn for å dokumentere effekten av vedolizumab hos pasienter med CD. Disse studiene ble anvendt i MT prosessen for vedolizumab. Studiene er placebokontrollerte. Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere når det gjelder vurdering av studiene og anser at studiene er relevante når det gjelder overføring til norsk klinisk praksis.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet av vedolizumab ved behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (aktivitetsindeks for Crohns sykdom (CDAI) 220 til 450) ble undersøkt i to studier (GEMINI II og III). Inkluderte pasienter hadde hatt minst en sviktende konvensjonell behandling, som omfatter kortikosteroider, immunmodulatorer og/eller TNF- $\alpha$  hemmere (inkludert primært ikke-responderende). Samtidige stabile doser av orale kortikosteroider, immunmodulatorer og antibiotika var tillatt.

#### 2.1.1 Beskrivelse av studier

##### GEMINI II (2)

GEMINI II var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte remisjon og respons ved uke 6 og uke 52. Pasienter (n=368) ble randomisert (3:2) til å få 300 mg vedolizumab eller placebo uke 0 og uke 2. De to primære endepunktene var andelen pasienter i klinisk remisjon (definert som  $CDAI \leq 150$ ) ved uke 6 og andelen av pasienter som opplevde økt klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI med  $\geq 100$  fra "baseline") ved uke 6. Resultatene vises i tabellen under:



Tabell 2: Effektnesultater ved uke 6 og uke 10 i GEMINI II og GEMINI III

Tabell 4. Effektnesultater uke 6 og uke 10 i studiene GEMINI II og III

Studie- endepunkt	Placebo	Vedolizumab
<b>GEMINI II</b>		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt	7 % (n=148)	15 %* (n=220)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet	4 % (n=70)	11 % (n=105)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive	9 % (n=76)	17 % (n=109)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt	26 % (n=148)	31 % <sup>†</sup> (n=220)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet	23 % (n=70)	24 % (n=105)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive	30 % (n=76)	42 % (n=109)
Endring i CRP fra baseline til uke 6, median (mikrog/ml)		
Totalt <sup>‡</sup>	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
<b>GEMINI III</b>		
Klinisk remisjon, uke 6		
Totalt <sup>‡</sup>	12 % (n=207)	19 % (n=209)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet <sup>§</sup>	12 % (n=157)	15 % <sup>§</sup> (n=158)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive	12 % (n=50)	31 % (n=51)
Klinisk remisjon, uke 10		
Totalt	13 % (n=207)	29 % (n=209)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet <sup>§,‡</sup>	12 % (n=157)	27 % (n=158)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive	16 % (n=50)	35 % (n=51)
Vedvarende klinisk remisjon <sup>#</sup>		
Totalt	8 % (n=207)	15 % (n=209)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet <sup>§,‡</sup>	8 % (n=157)	12 % (n=158)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive	8 % (n=50)	26 % (n=51)
Forbedret klinisk respons, uke 6		
Totalt <sup>^</sup>	23 % (n=207)	39 % (n=209)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) sviktet <sup>‡</sup>	22 % (n=157)	39 % (n=158)
TNF $\alpha$ -antagonist(er) naive <sup>^</sup>	24 % (n=50)	39 % (n=51)

\*p &lt; 0,05

<sup>†</sup>ikke statistisk signifikant<sup>‡</sup>Sekundært endepunkt skal ses på som eksplorativt ved forhåndsspesifisert statistisk prosedyre<sup>§</sup>ikke statistisk signifikant, de andre endepunktene ble derfor ikke statistisk undersøkt<sup>§</sup>n=157 for placebo og n=158 for vedolizumab<sup>#</sup>Vedvarende klinisk remisjon: klinisk remisjon ved uke 6 og 10<sup>^</sup>Eksplorativt endepunkt

GEMINI II inneholdt to kohorter av pasienter som fikk vedolizumab ved uke 0 og 2: pasienter i kohort 1 ble dobbeltblindet randomisert til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo, og pasienter i kohort 2 ble åpent behandlet med 300 mg vedolizumab. Langtidseffekt ble målt ved at 461 pasienter (respondere ved 6 uker) fra kohort 1 og 2 ble fulgt i 52 uker. Disse ble randomisert til hhv 300mg vedolizumab hver 8. uke, hver 4. uke eller placebo. Pasienter med klinisk respons ved 6 uker startet nedtrapping av kortikosteroider. Primært endepunkt var andelen av pasienter i klinisk remisjon ved uke 52 . Resultatene vises i tabellen under:

Tabell 3: Effekresultater ved uke 52 GEMINI II

	Placebo n=153*	Vedolizumab Hver 8. uke n=154	Vedolizumab Hver 4. uke n=154
Klinisk remisjon	22 %	39 % <sup>†</sup>	36 % <sup>‡</sup>
Forbedret klinisk respons	30 %	44 % <sup>‡</sup>	45 % <sup>‡</sup>
Kortikosteroid-fri klinisk remisjon <sup>§</sup>	16 %	32 % <sup>‡</sup>	29 % <sup>‡</sup>
Vedvarende klinisk remisjon <sup>¶</sup>	14 %	21 %	16 %

\*Placebogruppen inkluderte de pasientene som fikk vedolizumab uke 0 og 2, og som ble randomisert til å få placebo fra uke 6 til uke 52.

<sup>†</sup>p < 0,001

<sup>‡</sup>p < 0,05

<sup>§</sup> Kortikosteroid-fri klinisk remisjon: Pasienter som brukte kortikosteroider ved "baseline" som hadde seponert kortikosteroider fra og med uke 6 og som var i klinisk remisjon ved uke 52. Antall pasienter var n=82 for placebo, n=82 for vedolizumab hver åttende uke og n=80 for vedolizumab hver fjerde uke

<sup>¶</sup>Vedvarende klinisk remisjon: Klinisk remisjon  $\geq$  80 % av studiebesøkene inklusiv siste besøk (uke 52)

Det ble gjort eksplorative analyser av effektene av samtidig behandling med kortikosteroider og immunmodulatorer på induksjon av remisjon med vedolizumab. Kombinasjonsbehandling, især med kortikosteroider, syntes å være mer effektiv til å indusere remisjon ved CD enn vedolizumab alene, eller vedolizumab gitt samtidig med immunmodulatorer. Klinisk remisjonsrate i GEMINI II ved uke 6 var 10 % (forskjell fra placebo 2 %, 95 % KI, -6, 10) administrert uten kortikosteroider, sammenlignet med 20 % (forskjell fra placebo 14 %, 95 % KI, -1, 29) administrert samtidig med kortikosteroider.

Eksplorative analyser gir ytterligere data på viktige undergrupper som ble studert. I GEMINI II hadde cirka halvparten av pasientene hatt tidligere sviktende TNF $\alpha$ -antagonistbehandling. Blant disse pasientene ble remisjon ved uke 52 sett hos hhv 28 % og 27% av de som fikk vedolizumab hver åttende og fjerde uke og 13 % av de som fikk placebo. Forbedringer i vedvarende klinisk respons ble oppnådd hos henholdsvis 29 %, 38 % og 21 % og kortikosteroid-fri klinisk remisjon ble oppnådd hos henholdsvis 24 %, 16 %, 0 %.

Pasienter som ikke viste respons ved uke 6 i GEMINI II forble i studien og fikk vedolizumab hver fjerde uke. Forbedret klinisk respons ble observert ved uke 10 og 14 for en større andel av pasientene som fikk vedolizumab, henholdsvis 16 % og 22 %, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, henholdsvis 7 % og 12 %. Det var ingen klinisk betydningsfull forskjell i remisjon mellom behandlingsgruppene på disse tidspunktene. Analyser ved uke 52 av klinisk remisjon hos pasienter som var ikke-responderende ved uke 6, men som oppnådde respons ved uke 10 eller 14 antyder at ikke-responderende pasienter med CD kan ha nytte av en dose vedolizumab ved uke 10. Pasienter som mistet respons av vedolizumab ved behandling hver åttende uke fikk begynne i en åpen, forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 23 % ved uke 28 og 32 % ved uke 52. Pasienter som oppnådde klinisk respons etter å ha fått vedolizumab ved uke 0 og 2 og som ble randomisert til placebo (i 6 til 52 uker) og som så mistet responsen, fikk begynne i en åpen forlengelsesstudie med vedolizumab hver fjerde uke. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 46 % etter 28 uker og 41 % etter 52 uker. I denne åpne forlengelsesstudien ble klinisk remisjon og klinisk respons observert hos pasienter i opptil 124 uker.

### GEMINI III (3)

GEMINI III-studien var en annen randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som undersøkte effekten ved uke 6 og uke 10 både hos en undergruppe av pasienter i tredjelinje, med svikt på minst en konvensjonell behandling og svikt på behandling med TNF- $\alpha$ -hemmer (inkl. primært non-respondere). Totalpopulasjonen inkluderte i tillegg andrelinje (TNF- $\alpha$ -hemmer-naïve) pasienter med svikt på minst en konvensjonell behandling. Pasienter (n=416, hvorav cirka 75 % med svikt på behandling med TNF $\alpha$ -hemmer, ble dobbeltblindet randomisert (1:1) til å få enten 300 mg vedolizumab eller placebo ved uke 0, 2 og 6.

Primært endepunkt var andel pasienter i klinisk remisjon ved uke 6 i undergruppen som hadde svikt på behandling med TNF- $\alpha$  hemmere. Som angitt i Tabell 2, ble klinisk betydningsfulle resultater observert, selv om ikke det primære endepunktet ble oppnådd. Analyser av effektene av samtidig behandling med vedolizumab og hhv kortikosteroider og immunmodulatorer viser at kombinasjonsbehandling med kortikosteroider, syntes å være mer effektiv til å indusere remisjon ved Crohns sykdom enn vedolizumab alene eller i kombinasjon med immunmodulatorer. I GEMINI III ved uke 6 og 10 var kliniske remisjonsrater ved kombinasjonsbehandling med vedolizumab og kortikosteroider hhv 20 % (forskjell fra placebo 11 %, 95 % KI, 2, 20) og 35 % (forskjell fra placebo 23 %, 95 % KI, 12, 33). Tilsvarende for vedolizumab monoterapi var 18 % (forskjell fra placebo 3 %, 95 % KI, -7, 13) og 22 % (forskjell fra placebo 8 %, 95 % KI, -3, 19). Effektene ble sett uavhengig av om immunmodulatorer ble gitt samtidig eller ikke.

EMA vurderer at effekten ses senere ved behandling med vedolizumab enn med andre terapier, eksempelvis TNF- $\alpha$  hemmere. Siden det nokså strenge primære endepunktet ved uke 6 ikke ble nådd, ble heller ikke de sekundære endepunktene formelt testet. Imidlertid ses en numerisk forskjell i effekt ved uke 10 av vedolizumab sammenlignet med placebo i både sub- og totalpopulasjon. Dette er konsistent med den senere responsen sett ved vedolizumab behandling og i tråd med primært endepunkt som ble nådd i studie (GEMINI II). Resultatene antyder også at

behov for en tilleggsdose med vedolizumab (uke 0, 2 og 6) og lengre oppfølgingstid (10 uker) for å observere klinisk relevante effekter.

### Sammenslått (pooled) analyse

En sammenslått analyse med TNF $\alpha$ -hemmer-naïve pasienter viste at klinisk remisjon ved uke 6 ble sett hos 22,7% av pasienter behandlet med vedolizumab, tilsvarende tall for placebo var 10,6%. (NNT om lag 8) Forbedret klinisk respons ble sett hos 40,3% av vedolizumabpasientene og 27,6% i placebogruppen (NNT omlag 8). Resultatene fra sammenslått analyse viser bedre effekt enn de to separate studiene og støtter andrelinje-indikasjonen til vedolizumab.

For fylldig diskusjon av hvordan varighet og alvorlighet av sykdommen og effekt av/type type tidligere behandling ser ut til å påvirke effektstørrelsene, samt hvilken behandlingslinje som er hensiktsmessig for vedolizumab utfra effektresultatene henvises til EPAR (6).

### Resultater bivirkninger

Det henvises til SPC for en nærmere beskrivelse av de generelle bivirkninger, infusjonsrelaterte bivirkninger og immunogenisitet. Legemiddelverket henviser til EPAR (6) og SPC (7) for en mer utfyllende beskrivelse av studiene og resultatene.

### 2.1.2 Pågående studier

Studien GEMINI LTS er en pågående studie som har som mål å kartlegge bivirkninger, alvorlige bivirkninger, tid til alvorlige hendelser knyttet til inflammatorisk tarmsykdom (sykehusinnlegelser m.m.) og effekt på livskvalitet.

### 2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Legemiddelfirma har utført et litteratursøk og tilsendt en oppsummering over relevante kostnadseffektivitetsanalyser.

### 2.3 Helsereelatert livskvalitet

Klinisk betydningsfulle forbedringer ble sett hos gruppene som fikk vedolizumab hver fjerde og åttende uke i GEMINI II, og forbedringene var signifikant større sammenlignet med gruppen som fikk placebo fra "baseline" til uke 52 med hensyn til EQ-5D og EQ-5D VAS-skala, total IBDQ og IBDQ-subskalaer av tarmsymptomer og systemisk funksjon.

### 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

#### 3.1 Relevans for norske forhold (PICO)<sup>3</sup>

##### Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjon anses som relevant i forhold til norsk klinisk praksis

##### Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Intervensjon er relevant iht. klinisk praksis og SPC. Det er imidlertid usikkerhet omkring behandlingens lengde med vedolizumab, og om pasienter vil trenge økning i doseringsfrekvensen i klinisk praksis.

##### Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Det er placebo som er brukt som komparator i kliniske studier for vedolizumab. Det er konvensjonell terapi, eller adalimumab som vil bli foretrukket, dersom vedolizumab brukes etter infliksimab. Legemiddelfirma har ikke dokumentert effektsammenligning mot infliksimab eller adalimumab grunnet 3. linje tilnærmingen.

##### Utfallsmål (O)

Legemiddelverket anser utfallsmål benyttet i kliniske studier som relevante i forhold til norsk klinisk praksis. Dette er også bekreftet av utnevnte klinikere. Det savnes imidlertid studier med aktiv komparator.

#### 3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

##### 3.2.1 *Primærstudier*

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant for å dokumentere effekten av vedolizumab mot placebo (konvensjonell terapi)

##### 3.2.1 *Systematisk oversikt/metaanalyse/indirekte sammenligning*

Legemiddelverket anser at litteratursøket for helseøkonomiske analyser er lite relevant for å dokumentere effektforskjeller mellom vedolizumab og relevant komparator.

### 4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Takeda Nycomed har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på en helseøkonomisk modell. Takeda Nycomed har levert to kostnadseffektivitetsanalyser for behandling av pasienter med Crohns sykdom basert på denne modellen. I begge analysene brukes vedolizumab som tilleggshandling til konvensjonell terapi, men aktuell pasientpopulasjon varierer. De to innsendte analysene er vist under:

---

<sup>3</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

**Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (2. linjebehandling).**

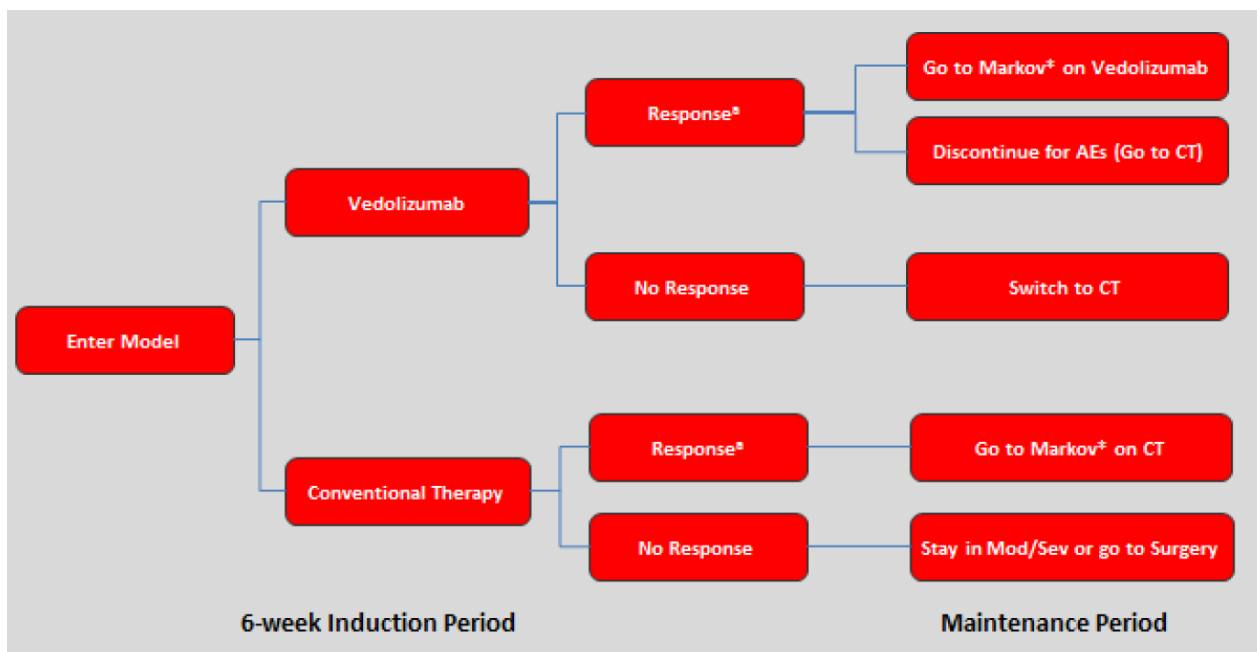
**Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (3. linjebehandling).**

Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår relatert til behandlingssalternativene.

#### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

Takeda Nycomed har levert en helseøkonomisk analyse med modellstruktur som deler behandling i to faser, induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Induksjonsfasen representerer fasen der det vurderes om pasientene responderer på behandling, og skal fortsette med bruk av biologiske legemidler. Induksjonsfasen er modellert som et beslutningstre med en lengde på 6 uker, basert på lengden av induksjonsfasene hentet fra kliniske studier. Modellstrukturen for induksjonsfasen er vist i Figur 1.

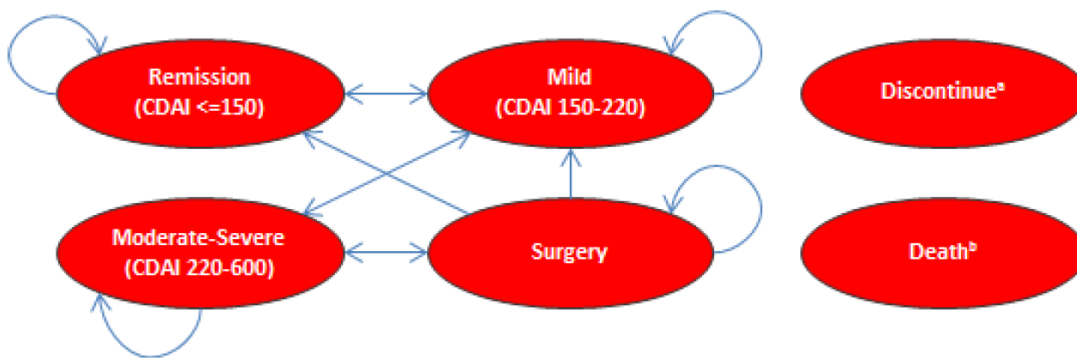
Figur 1: Modellstruktur – induksjonsfase (Kilde: Takeda Nycomed)



Etter induksjonsfasen går pasientene over i vedlikeholdsfasen. Denne fasen er basert på en Markov modell med sykluslengde på 8 uker. Pasientenes utgangspunkt i Markov modellen er avhengig av hendelsene som inntreffer under induksjonsfasen. Hvordan pasientene beveger seg

mellom de ulike helsestadiene i Markov modellen er basert på overgangssannsynligheter estimert på bakgrunn av resultater fra GEMINI II og III, samt antagelser basert på resultater fra andre studier. Helsestadiene i modellen er basert på CDAI-score. Modellstruktur for vedlikeholdsfasen er vist i Figur 2.

Figur 2: Modellstruktur – vedlikeholdsfasen (Kilde: Takeda Nycomed)



<sup>a</sup> Reasons for discontinuation include lack of response and adverse events. Discontinuation due to adverse events is applicable only to responders on biologic treatments, because nonresponders on biologics switch to conventional therapy and continue receiving such until the end of the model's time horizon.

<sup>b</sup> Patients may transition to death from any health state during any cycle.

Takeda Nycomed har levert en fleksibel modell som gjør det mulig for Legemiddelverket å endre forutsetninger og input parametre i modellen. Modellen presenterer resultater og sensitivitetsanalyser basert på både deterministiske og probabilistiske tilnærminger.

De helseøkonomiske analysene er basert på en rekke antagelser og forutsetninger, de mest sentrale er oppsummert under:

- Livstidsperspektiv (startalder i modellen er ca. 40 år)
- Målinger av helserelatert livskvalitet basert på EQ-5D
- 4 % diskonteringsrate for kostnader og helseeffekter
- Inkludert økt sykdomsspesifikk mortalitet på grunn av Crohns sykdom
- Maksimal behandlingstid for biologiske legemidler: 3 år
- Responsdata i forbindelse med induksjonsfasen vurdert etter 6 uker
- Overgangssannsynligheter utover 1 år i modellen er antatt å være de samme som ved ett års behandling
- Ved behandlingsstopp med biologiske legemidler antas pasientene å fortsette med konvensjonell terapi
- Pasienter som responderer i induksjonsfasen antas å fortsette behandling i 1 år. Dersom pasienten er i helsetilstanden remisjon eller mild vil pasientene fortsette behandlingen, mens pasienter i helsetilstanden moderat-alvorlig vil avslutte behandlingen
- Etterlevelsen av legemidler er antatt å være 100 %

Modellen kan kjøres med forskjellige scenarier, der resultatene er følsomme for endringer i tidsperspektiv, lengden på induksjonsfasen, for antagelser om maksimal behandlingstid på behandling med vedolizumab og med hensyn på hvordan man definerer klinisk respons (reduksjon i CDAI score på henholdsvis 70 eller 100). Takeda Nycomed har presentert enveis sensitivitetsanalyser i form av Tornado diagram for begge analysene, både med og uten indirekte kostnader. Det er også utført probabilistiske sensitivitetsanalyser.

#### 4.1.1 *Analyseperspektiv*

Takeda Nycomed har presentert resultater fra modellen basert på kostnadsperspektivene «*direct medical costs*» og «*societal costs*». Forskjellen mellom de to perspektivene er inklusjon av indirekte kostnader som følge av produktivitetstap ved sykefravær for pasientene.

#### 4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Pasientpopulasjonene som de helseøkonomiske analysene bygger på er basert på sub-grupper av studiepopulasjonene fra de kliniske studiene GEMINI II og III, samt antagelser gjort av LIS. Pasientpopulasjonene anses å være relevant i forhold til innsendt klinisk dokumentasjon og klinisk praksis.

#### 4.1.3 *Intervensjon*

Vedolizumab: 300 mg intravenøs infusjon ved uke 0, 2, og 6. Deretter infusjon hver 8. uke.

#### 4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

Komparator til vedolizumab var konvensjonell terapi i begge de innsendte analysene. Konvensjonell terapi var definert som en kombinasjon av virkestoffene azatioprin, merkaptopurin, metotreksat, aminosalisylat, sulfasalazin, mesalazin, prednisolon, budesonid, og antibiotika. Kombinasjonen er basert på intervjuer med kliniske eksperter i England (13).

#### 4.1.5 *Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)*

##### Effekt

Effektdata i modellen er basert på responsrater og antall pasienter i remisjon, etter induksjons- og vedlikeholdsfasen, hentet fra kliniske studier. Respons er i basecase analysen definert som en reduksjon i CDAI score på 70. Remisjon er definert som en CDAI score på 150 eller mindre.

Effektdata for vedolizumab og komparator som er brukt i de to innsendte analysene, presentert som sannsynlighet for respons og remisjon, er vist i Tabell 4. I modellen antas det at den kliniske effekten av biologiske legemidler er konstant over tid.



Tabell 4: Effektdata (sannsynlighet for respons og remisjon)

	Induksjonsfase		Vedlikeholdsfase	
	Respons	Remisjon	Respons	Remisjon
<b>Analyse 1 (kontraindikasjon mot TNF<math>\alpha</math>)</b>				
Vedolizumab	53,0 %	34,9 %	63,0 %	49,52 %
Konvensjonell terapi	38,3 %	15,6 %	40,0 %	24,8 %
<b>Analyse 2 (behandlingssvikt TNF<math>\alpha</math>)</b>				
Vedolizumab	44,6 %	13,0 %	29,3 %	28,1 %
Konvensjonell terapi	31,0 %	10,2 %	26,9 %	12,8 %

Basert på disse data har Takeda Nycomed beregnet overgangssannsynligheter mellom de ulike helsestadiene i modellen. Når det gjelder sannsynligheten for at pasienter må ha kirurgisk behandling, er dette basert på en studie av Bodger et al (14). Oversikt over de estimerte overgangssannsynlighetene er vist i vedlegg 3.

Sannsynlighet for å avslutte behandling med vedolizumab i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen på grunn av mangel på respons eller bivirkninger er vist i Tabell 5, for henholdsvis TNF- $\alpha$  naive pasienter og pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere. Tallene er basert på data fra GEMINI II og III.

Tabell 5: Sannsynlighet for å avslutte behandling med vedolizumab

	TNF- $\alpha$ naive pasienter (analyse 1)	Pasienter med tidligere behandlingssvikt (analyse 2)
Induksjonsfase	3,07 %	2,69 %
Vedlikeholdsfase	6,06 %	8,54 %

### Bivirkninger

Forekomst av bivirkninger ved vedolizumab og konvensjonell terapi er hentet fra GEMINI II og III. Bivirkningene som er inkludert i analysene er begrenset til alvorlige infeksjoner og hudreaksjoner. Sannsynligheten for alvorlige bivirkninger er estimert til 1,54 % for pasienter som får vedolizumab, og 1,38 % for pasienter som får konvensjonell terapi. Hudreaksjoner er kun relevant for pasienter som får vedolizumab med en sannsynlighet på 0,34 %. I modellen er det knyttet behandlingskostnader og reduksjon i livskvalitet for pasientene til disse bivirkningene (15-17).

I tillegg til bivirkninger ved medisinsk behandling tar modellen hensyn til eventuelle komplikasjoner som følge av kirurgiske inngrep. Sannsynligheten for komplikasjoner relatert til kirurgi er basert på et snittestimat fra en rekke publiserte studier, og er vist i Tabell 6. Sannsynlighetene er uavhengig av behandlingsalternativ og pasientpopulasjon.

Tabell 6: Sannsynlighet for kirurgiske komplikasjoner (Kilde: Takeda Nycomed)

Adverse Event	Proportion
Wound infection	8.13%
Prolonged ileus/bowel obstruction	4.52%
Intra-abdominal abscess	1.61%
Anastomotic leak	4.27%

Pooled estimates from the following studies: McLeod et al. (2009)<sup>104</sup>, Milsom et al. (2001)<sup>105</sup>, Zurbuchen et al. (2013)<sup>106</sup>, Kusunoki et al. (1998)<sup>107</sup>, Fazio et al. (1996)<sup>108</sup>, Irvin et al. (1973)<sup>109</sup>, Eshuis et al. (2009)<sup>51</sup>, Maartenese et al. (2006)<sup>110</sup>, Ikeuchi et al. (2000)<sup>111</sup>, Cameron et al. (1992)<sup>112</sup>, Stocchi et al. (2008)<sup>113</sup>, Funayama et al. (2006)<sup>114</sup>.

### Helsenytte

Nyttevektene/QALY-vektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene relatert til Crohns sykdom er, i basecase analysene, hentet fra en studie av Buxton et al (18). Dette til tross for at kliniske studier gjort på vedolizumab har innhentet tilsvarende QALY-vekter basert på EQ-5D målinger. QALY-vekter i forbindelse med kirurgi ble ikke kartlagt i de kliniske studiene, så QALY-vektene for denne helsetilstanden er antatt å være tilsvarende som for helsetilstanden 'Moderate-to-Severe'. QALY-vektene forbundet med de forskjellige helsestadiene i modellen er vist i Tabell 7, basert på både studien til Buxton et al, og EQ-5D målinger fra GEMINI II og III.

Tabell 7: QALY-vekter for helsestadiene inkludert i modellen

Helsestadie	QALY-vekt (Buxton et al)	QALY-vekt (kliniske studier)
Remission	0,827	0,82
Mild	0,695	0,73
Moderate-to-Severe	0,425	0,57
Surgery	0,425	n/a

#### 4.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader i de helseøkonomiske analysene er relatert til legemiddelkostnader, administrasjon av legemidler, forbruk av helsetjenester i de forskjellige helsestadiene og bivirkninger. Det er også beregnet indirekte kostnader i form av produksjonstap ved sykefravær.

#### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene for vedolizumab er basert på LIS-avtaler for 2015/2016, og presentert som apotekenes utsalgspris (LIS AUP) uten merverdiavgift. Pris pr hetteglass for vedolizumab er 21 779,60 kr. Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad på 168 791,90 kr.



Prisene på legemidler som brukes i konvensjonell terapi er basert på prislister fra Legemiddelverket pr. 1. januar 2015. Konvensjonell terapi er presentert som en kombinasjon av en rekke legemidler. Hvilke legemidler som er inkludert og dosering av de relevante legemidlene er basert på ekspertuttalelser og retningslinjer fra England (13). Legemiddelkostnadene per syklus for konvensjonell terapi er vist i Tabell 8.

Tabell 8: Legemiddelkostnad konvensjonell terapi per syklus (Kilde: Takeda Nycomed)

Drug	Dosing	VDZ trial	Cost per day excl. VAT
Balsalazide	1.5 g twice daily	5 %	9,68 NOK
Mesalazine	1.2-2.4 g daily	5 %	10,26 NOK
Olsalazine	500 mg twice daily	5 %	9,89 NOK
Sulfasalazine	500 mg 4 times daily	5 %	4,13 NOK
Budesonide	3 mg 3 times daily	6 %	19,41 NOK
Prednisolone	20 mg 1-2 daily	19 %	6,23 NOK
Azathioprine	1-3 mg/kg daily	57 %	3,98 NOK
Mercaptopurine	2.5 mg/kg	10 %	59,58 NOK
Methotrexate	10-25 mg once weekly	11 %	27,85 NOK
Weighted average cost per day			15,47 NOK
Weighted average cost per cycle			866,16 NOK

### Administrasjonskostnader

Infusjonskostnadene i forbindelse med administrasjon av vedolizumab er basert på en helseøkonomisk rapport fra Legemiddelverket, hvor infusjonskostnader er beregnet på bakgrunn av en pragmatisk tilnærming fra LIS, som har benyttet 2500 kr som anslag for infusjonskostnader innenfor TNF-BIO anbudene (19). På grunn av kortere infusjonstid med vedolizumab har Takeda Nycomed antatt lavere infusjonskostnadene ved bruk av vedolizumab, og anslått administrasjonskostnadene å være 1250 kr.

### Kostnader ved forbruk av helsetjenester

I modellen er det beregnet kostnader ved forbruk av helsetjenester relatert til hvert helsestadie. I basecase analysene er kostnadene i modellen basert på en kostnadseffektivitetsanalyse utført av av Bodger et al fra 2009, som sammenlignet biologiske legemidler til behandling av CD i England. Kostnadene ble omgjort til norske kroner, og justert for prisvekst ved hjelp av konsumprisindeks fra Statistisk sentralbyrå. Kostnadene relatert til de forskjellige helsestadiene er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Kostnader ved forbruk av helsetjenester per syklus i de forskjellige helsestadiene (Kilde: Takeda Nycomed)

	Bodger et al. 2009*	2014
Remission (CDAI < 150)	£ 96,00	1 297,15 NOK
Mild (CDAI = 150-220)	£ 274,00	3 702,28 NOK
Moderate-to-Severe (CDAI = 220-600)	£ 428,00	5 783,12 NOK
Surgery	£ 9 251,00	124 999,17 NOK

\* Cost in Bodger et al. 2009<sup>101</sup> are from 2006  
Exchange rate, 11,8141 NOK per € (GBP) 2006 annual average, Norges Bank. Using the consumer price index (CPI) published by Statistics Norway we find that prices increase with 16,0578 % from 2006 to 2014

Det ble også presentert et annet kostnadsscenario der det ble brukt norske enhetspriser på en rekke helsetjenester. Forbruket av helsetjenestene i dette scenariet var basert på uttalelser fra to engelske klinikere. I dette scenariet ble kostnadene i hvert helsestadie estimert til 1 057,58 kr, 8 408,07 kr og 40 650,76 kr for henholdsvis 'Remission', 'Mild' og 'Moderate-to-Severe'. Kostnadene i forbindelse med kirurgi ble antatt å være det samme som i basecase scenariet.

#### Kostnader ved bivirkninger av legemidler

Kostnader ved behandling av bivirkninger er basert på regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF) (20). Relevante DRG grupper ble identifisert ved å bruke programvaren NiceF, som identifiserer relevant DRG på bakgrunn av ICD-koder og sykehusprosedyrer. Kostnadene er basert på en antagelse om at alle pasienter blir innlagt på sykehus for behandling som følge av bivirkningene. Kostnadene er modellert som engangskostnader. I modellen for Crohns sykdom er de inkluderte bivirkningene alvorlige infeksjoner og hudreaksjoner. Kostnadene ved alvorlige infeksjoner er estimert til 42 444 kr, mens kostnader relatert til hudreaksjoner er antatt å være null.

#### Kostnader ved kirurgiske komplikasjoner

Kostnadene ved kirurgiske komplikasjoner er basert på at 90 % av postoperative komplikasjoner krever reinnleggelse på sykehus, mens 10 % krever poliklinisk behandling. Tallene er hentet fra en studie utført ved Sørlandet sykehus (21). Kostnadene ved sykehusinnleggelse og polikliniske behandling er basert på henholdsvis DRG 179 og DRG 906B. Det er beregnet et vektet gjennomsnitt av kostnadene som vist i Tabell 10. Kostnadene er modellert som engangskostnader.

Tabell 10: Kostnader ved postoperative komplikasjoner (Kilde: Takeda Nycomed)

DRG name	DRG refund (100%)	Cost/DRG refund
179 Inflammatory Bowel Disease - Medical	42 444 NOK	38 199,6 NOK
906B Outpatient Consultation regarding IBD	1 549 NOK	154,9 NOK
Weighted average cost		38 354,5 NOK

### Indirekte kostnader ved produktivitetstap

Modellen presenterer resultater av analysene med og uten indirekte kostnader i form av sykefravær. De indirekte kostnadene er beregnet med hensyn på antall sykefraværstimer som kan relateres til moderat til alvorlig Crohns sykdom, multiplisert med gjennomsnittlig arbeidskraftkostnad per time. Gjennomsnittlig timelønn i Norge er hentet fra Statistisk sentralbyrå (22), og det er antatt 1725 arbeidstimer per år. Estimert sykefravær i de forskjellige helsestadiene er basert på en studie av Reilly et al (23), samt antagelser gjort av Takeda Nycomed.

## 4.2 Resultater

Resultatene for de to basecase analysene utført av Takeda Nycomed er vist under, med og uten indirekte kostnader. Med hensyn til sykdommens alvorlighetsgrad har Legemiddelverket oppsummert resultatene på følgende måte:

### Indirekte kostnader ekskludert:

- Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (kontraindikasjon mot TNF $\alpha$ ) ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger innenfor hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 130 000 kroner per vunnet QALY).
- Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (behandlingssvikt TNF $\alpha$ ) ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger innenfor hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 460 000 kroner per vunnet QALY).

### Indirekte kostnader inkludert:

Inklusjon av indirekte kostnader i form av produktivitetstap reduserer ICER i de to analysene, og tilsier derfor at vedolizumab er kostnadseffektivt sammenlignet med konvensjonell terapi også når man inkluderer indirekte kostnader.

#### 4.2.1 *Kostnader*

Kostnadselementer fra de to analysene er presentert med og uten indirekte kostnader per pasient, og i et livstidsperspektiv. Kostnadene er diskontert med en diskonteringsrate på 4% per år. Resultatene er vist i Tabell 11 og Tabell 12.

**Tabell 11: Kostnader relatert til behandlingalternativene uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap**

Kostnader (NOK)	Intervensjon	Komparator	Inkrementelle kostnader
<i>Analyse 1:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	200 350	0	200 350
Konvensjonell terapi	106 229	108 701	-2 471
Forbruk av helsetjenester	1 091 272	1 178 850	-87 578
Bivirkninger	12 779	12 624	154
<b>Totale kostnader</b>	<b>1 410 630</b>	<b>1 300 175</b>	<b>110 454</b>
<i>Analyse 2:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	144 305	0	144 305
Konvensjonell terapi	105 621	107 658	-2 037
Forbruk av helsetjenester	1 259 811	1 277 665	-17 854
Bivirkninger	12 557	12 504	53
<b>Totale kostnader</b>	<b>1 522 294</b>	<b>1 397 826</b>	<b>124 468</b>

**Tabell 12: Kostnader relatert til behandlingalternativene med indirekte kostnader i form av produktivitetstap**

Kostnader (NOK)	Intervensjon	Komparator	Inkrementelle kostnader
<i>Analyse 1:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	200 350	0	200 350
Konvensjonell terapi	106 229	108 701	-2 471
Forbruk av helsetjenester	1 091 272	1 178 850	-87 578
Bivirkninger	12 779	12 624	154
Indirekte kostnader	1 852 120	2 113 583	-261 463
<b>Totale kostnader</b>	<b>3 262 749</b>	<b>3 413 759</b>	<b>-151 009</b>
<i>Analyse 2:</i>	<i>Vedolizumab</i>	<i>Konvensjonell terapi</i>	
Biologiske legemidler	144 305	0	144 305
Konvensjonell terapi	105 621	107 658	-2 037
Forbruk av helsetjenester	1 259 811	1 277 665	-17 854
Bivirkninger	12 557	12 504	53
Indirekte kostnader	2 265 271	2 351 827	-86 556
<b>Totale kostnader</b>	<b>3 787 565</b>	<b>3 749 654</b>	<b>37 912</b>

#### 4.2.2 Kostnadseffektivitet

Tabellene under viser kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY), kostnader per vunne leveår, samt totale kostnader og helseeffekter per pasient i innsendte analyser fra Takeda Nycomed (basecase analyser). Resultatene fra de to analysene er presentert separat med og uten indirekte kostnader i form av produktivitetstap. Kostnadene er presentert i norske kroner (NOK), og merkostnadene er avrundet til nærmeste 10 000.

**Tabell 13: Resultater - Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (2. linjebehandling)**

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 410 630	1 300 175	110 454
Totale QALYs	10,333	9,486	0,847
Totale leveår	19,847	19,748	0,099
Merkostnad per vunnet leveår	1 120 000		
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>130 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 262 749	3 413 759	-151 009
Totale QALYs	10,333	9,486	0,847
Totale leveår	19,847	19,748	0,099
Merkostnad per vunnet leveår	Dominant*		
<b>Merkostnad per vunnet QALY – ICER</b>	<b>Dominant*</b>		

\*Vedolizumab dominerer konvensjonell terapi, dvs at vedolizumab antas å være både rimeligere og mer effektivt enn konvensjonell terapi.

**Tabell 14: Resultater - Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (3. linjebehandling)**

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 522 294	1 397 826	124 468
Totale QALYs	8,980	8,707	0,273
Totale leveår	19,643	19,618	0,024
Merkostnad per vunnet leveår	5 190 000		
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>460 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	3 787 565	3 749 654	37 912
Totale QALYs	8,980	8,707	0,273
Totale leveår	19,643	19,618	0,024
Merkostnad per vunnet leveår	1 580 000		
<b>Merkostnad per vunnet QALY – ICER</b>	<b>140 000</b>		

Kostnader per vunnet leveår er basert på forutsetninger om økt dødelighet for pasienter med CD sammenlignet med normalbefolkningen. Denne forutsetningen er meget usikker. IBSEN studien fra Norge har blant annet vist resultater etter 20 års oppfølging av pasienter med CD, at det ikke var signifikante forskjeller i mortalitet for pasienter med CD sammenlignet med kontrollgrupper (1). Forskjeller i leveår, og dermed også merkostnad per vunnet leveår må derfor tolkes med varsomhet. Endringer i forutsetninger om mortalitet hadde imidlertid liten påvirkning på merkostnad per vunnet QALY.

### 4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

#### Sensitivitetsanalyser:

Takeda Nycomed har levert både deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser på hver av de to innsendte analysene. De deterministiske sensitivitetsanalysene er utført som enveis sensitivitetsanalyser, og er presentert i Tornado-diagram som identifiserer hvilke parametre i modellen som i størst grad påvirker resultatene. De probabilistiske sensitivitetsanalysene er presentert som 'Cost-Effectiveness Scatter Plot' og 'Cost-Effectiveness Acceptability Curves' (CEAC).

Felles for de to analysene kan man si at variasjoner i følgende parametre i modellen påvirker resultatene i størst grad:

- Overgangssannsynligheter mellom helsestadiene i modellen (klinisk effekt)
- Responrater for behandlingene i induksjonsfasen (kliniske effekt)
- Indirekte kostnader i form av produktivitetvirkninger (når dette inkluderes).
- Sannsynlighet for kirurgi
- Kostnader knyttet forbruk av helsetjenester i de forskjellige helsestadiene
- QALY-vekter knyttet til de forskjellige helsestadiene

Generelt har overgangssannsynlighetene størst innvirkning på resultatene. Det ble imidlertid ikke utført sensitivitetsanalyser relatert til muligheten for avtagende klinisk effekt av behandling over tid eller behandlingens lengde med vedolizumab. Legemiddelkostnadene for vedolizumab ble heller ikke omfattet i sensitivitetsanalysene.

#### Scenarioanalyser:

De helseøkonomiske modellene kan kjøres med forskjellige scenarier som i stor grad påvirker resultatene av analysene. Dette innebærer at man kan endre forutsetninger som ligger til grunn for analysene. Noen sentrale forutsetninger som kan endres i modellen er vist under:

- Kostnadsperspektiv (med eller uten indirekte kostnader) tas hensyn til ved at alle resultatene er presentert separat både med og uten indirekte kostnader.
- Tidsperspektiv (5 år, 10 år eller livstid). Takeda Nycomed har tatt utgangspunkt i et livstidsperspektiv i alle analysene
- Tidspunkt for vurdering av klinisk effekt i induksjonsfasen (6, 10 eller 14 uker). Takeda Nycomed har brukt 10 uker i analysen hvor vedolizumab sammenlignes med infliximab, mens det er brukt 6 uker i analysene hvor vedolizumab er sammenlignet med konvensjonell terapi.
- Andel pasienter som får økt doseringsfrekvens av vedolizumab (fra 8 til 4 uker). Dette gjelder bare i analysene hvor konvensjonell terapi er komparator, og andelen pasienter er i utgangspunktet satt til 0 av Takeda Nycomed.
- Maksimal behandlingens lengde for biologiske legemidler. Takeda Nycomed har antatt 3 år som maksimal behandlingens lengde.



- Definisjon på klinisk respons. Enten som reduksjon i CDAI score på mer enn 70 eller mer enn 100 fra utgangsverdi. Takeda Nycomed har presentert resultater fra analysene fra begge scenarier.
- Kostnader ved forbruk av helsetjenester i de forskjellige helsestadiene. Takeda Nycomed har tatt utgangspunkt i studien til Bodger et al. Det er også mulig å velge et kostnadsscenario der kostnadene er estimert med norske enhetspriser, og forbruk av helsetjenestene er basert på ekspertuttalelser fra to engelske klinikere.
- QALY-vekter i de forskjellige helsestadiene. Takeda Nycomed har tatt utgangspunkt i QALY-vekter basert på studien til Buxton et al. Alternativt kan man velge et scenario der det benyttes QALY-vekter basert på EQ-5D målinger direkte fra de kliniske studiene gjort på vedolizumab.

Endringer i flere av disse forutsetninger påvirker resultatene i vesentlig grad, og har også potensiale for å endre konklusjonen av analysene.

#### 4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

##### 4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

###### Pasientpopulasjon:

Analyse 1: Pasientpopulasjon: TNF- $\alpha$  hemmer naive pasienter (kontraind)

Analyse 2: Pasientpopulasjon: Pasienter med behandlingssvikt med TNF- $\alpha$  hemmere

Legemiddelverket mener pasientpopulasjonene brukt i analysene er relevante. Likevel er Legemiddelverket usikre på om studiepopulasjonen brukt i analyse 1 er sammenlignbar med pasientgruppen som eventuelt vil få behandling på bakgrunn av denne analysen. Det vil si om pasientgruppen som har kontraindikasjon mot bruk av TNF- $\alpha$  hemmere er direkte sammenlignbar med en studiepopulasjon av TNF- $\alpha$  naive pasienter. Dette spørsmålet ble formulert til Takeda Nycomed, som svarte at pasienter med kontraindikasjon mot TNF- $\alpha$  hemmere kan ha mer alvorlig sykdom og være vanskeligere å behandle enn en 'gjennomsnitt' TNF- $\alpha$  hemmer naiv pasient. Takeda Nycomed gjorde noen endringer i antagelsene for pasientgruppen med kontraindikasjon mot TNF- $\alpha$  hemmere og presenterte nye resultater der alder og mortalitet for pasientgruppen ble økt, mens QALY-vektene ble redusert. Disse justeringene gjorde at ICER i analyse 1 økte vesentlig.

###### Intervensjon:

I analysene fra Takeda Nycomed er klinisk vurdering av effekt i induksjonsfasen satt til uke 6. Legemiddelverket mener at et scenario der vurderingen skjer ved uke 10 er mer realistisk ut fra klinisk praksis. Et annet aspekt ved behandling med vedolizumab er hvor lenge pasientene står på behandling dersom de responderer. Modellene antar maksimalt 3 års behandling med biologiske legemidler, og resultatene i modellen tilsier en gjennomsnittlig behandlingstid for vedolizumab på ca. 1 år. Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter som mente det var sannsynlig å anta at pasienter som responderer på vedolizumab vil få behandling lengre enn 1 år, antagelig har firma dermed undervurdert behandlingsvarigheten og behandlingstidene med vedolizumab. Kliniske eksperter ble også spurt om å vurdere om det er sannsynlig at pasienter

med mangelfull respons vil få økt dosefrekvens ved vedolizumab. De kliniske ekspertene mente at det er lite som tilsier at pasientene vil ha nytte av dette, og at dette trolig ikke vil være aktuelt i klinisk praksis.

#### Komparatorer:

Behandling med konvensjonell terapi er basert på en blanding av legemidler som ble brukt i placebo-armene i GEMINI II og III, som vist i Tabell 8. Legemiddelverket har kontaktet kliniske eksperter som hevder at dette ikke nødvendigvis er overførbart til klinisk praksis i Norge. Endringer i kostnadene for konvensjonell terapi har imidlertid liten betydning for resultatene av analysene, og Legemiddelverket godtar at konvensjonell terapi er definert slik det er beskrevet i søknaden fra Takeda Nycomed. Det er usikkert om effekten av konvensjonell terapi er overførbart, men Legemiddelverket har godtatt firmaets antakelse i dette tilfellet.

Legemiddelverket mener at komparator i analyse 2, der vedolizumab sammenlignes med konvensjonell terapi for pasienter med behandlingssvikt med TNF- $\alpha$  hemmere, også burde inkludert alternativet adalimumab (Humira) som relevant komparator<sup>4</sup>. Dette ville også vært konsekvent i forhold til firmaets beregning av budsjettkonsekvensene ved bruk av vedolizumab, hvor denne er inkludert i analysene.

#### Utfall:

Utfallene i de helseøkonomiske analysene er relevante. Kostnadseffektivitet er presentert som kostnad per vunne QALY, og analysene presenterer resultater både fra en deterministisk og en probabilistisk tilnærming.

#### 4.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket mener modellstrukturen som er brukt i de helseøkonomiske analysene virker plausible. Modellen er også fleksibel i den forstand at det er mulig å endre scenarier og parametre i modellen.

Legemiddelverket mener imidlertid det er en vesentlig mangel i modellen når det gjelder hvordan man behandler langtidseffektene av behandlingalternativene. Modellen tar ikke hensyn til at behandlingseffektene kan avta over tid, men antas å være konstante. Takeda Nycomed har ikke belyst denne problemstillingen, verken med sensitivitets- eller scenarioanalyser, og det er derfor stor usikkerhet knyttet til resultatene av de helseøkonomiske analysene. Takeda Nycomed har brukt et livstidsperspektiv i de innsendte analysene. Dette er i tråd med anbefalinger i Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Likevel mener Legemiddelverket at livstidsperspektivet blir for langt i denne sammenheng på grunn av mangel på data om langtidseffekter. Legemiddelverket mener derfor at denne antagelsen om konstant behandlingseffekt er lite realistisk, og at behandlingseffektene overestimeres i modellen. Legemiddelverket kontaktet kliniske eksperter og spurte hva de mente ville være et realistisk tidsperspektiv i analysene, og fikk til svar at et tidsperspektiv på 5-10 år ville være relevant.

---

<sup>4</sup> Det antas at infliksimab (Remsima) er førstevalget ved bruk av TNF- $\alpha$  hemmere.

#### 4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

##### Effekt

Legemiddelverket mener at effektmålene brukt i modellen er relevante. Effektdata fra GEMINI III var ikke statistisk signifikante, men et scenario der det brukes kliniskvurdering i uke 10 kan bedre gjenspeile den kliniske effekten. Dette fordi, som nevnt i kapittel 2, kan det antas at vedolizumab har en senere respons hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere. Det mangler imidlertid langtidsdata for behandling med vedolizumab. Når det gjelder bruken av effektdata fra placeboarmen som input data for konvensjonell terapi, ble det brukt flere andre preparater enn den som brukes i Norge. Denne antakelsen er usikker men Legemiddelverket antar at det er plausibel.

##### Helsenytt:

QALY-vektene som er relatert til de forskjellige helsestadiene i modellen, er i basecase analysene hentet fra studien til Buxton et al. I de kliniske studiene av vedolizumab ble det imidlertid utført livskvalitetsmålinger med EQ-5D. Legemiddelverket mener det er mest relevant å bruke QALY-vekter basert på data fra de kliniske studiene.

#### 4.4.4 Kostnadsdata

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til kostnadsdataene som er brukt i de helseøkonomiske analysene, da det foreligger lite data på ressursbruk i Norge i forbindelse med behandling av pasientene. I mangel av bedre data anser Legemiddelverket at kostnadene som er estimert i analysene for å være plausible. Legemiddelverket er skeptiske til noen av antagelsene som er gjort, særlig i forbindelse med dosering av vedolizumab i induksjonsfasen og yrkesdeltakelse i de aktuelle pasientgruppene. I analysene antas det at klinisk effekt vurderes i uke 6, noe som betyr at pasientene kun får 2 doser vedolizumab i induksjonsfasen. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at denne vurderingen gjøres senere i klinisk praksis, og at pasientene derfor vil få minst 3 doser vedolizumab i induksjonsfasen. I tillegg antar Takeda Nycomed i basecase analysene at maksimal behandlingsslengde med vedolizumab er 3 år. I de helseøkonomiske analysene resulterer det i at pasienter i gjennomsnitt får ca. 1 års behandling med vedolizumab. Kliniske eksperter mente at behandlingstid med vedolizumab sannsynligvis vil være lengre enn dette. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at legemiddelkostnader og administrasjonskostnader forbundet med vedolizumab kan være underestimert i de innsendte helseøkonomiske analysene.

I forbindelse med beregningen av de indirekte kostnadene relatert til produktivitetstap, har Takeda Nycomed antatt 100 % yrkesdeltakelse i pasientgruppene. Legemiddelverket mener dette er urealistisk, og at kostnadene ved produktivitetstapet derfor er overvurdert. Legemiddelverket ba om utfyllende opplysninger på dette området og firma leverte sensitivitetsanalyser hvor yrkesdeltakelsen ble nedjustert. Sensitivitetsanalysene viste at resultatene var følsomme for justering av yrkesdeltakelse. Det er imidlertid vanskelig å finne gode anslag på hvor høy yrkesdeltakelsen er for de aktuelle pasientene, så det er stor usikkerhet knyttet til de indirekte kostnader i analysene.

Takeda Nycomed presenterte også et alternativt kostnadsscenario for ressursbruk knyttet til de ulike helsestadiene. I dette scenariet ble uttalelser fra to klinikere i England koblet med norske enhetskostnader. Dette resulterte i vesentlig høyere kostnader forbundet med særlig helsestadiet 'Moderat-to-Severe'. Hovedårsaken til dette var at sykehusinnleggelses ble estimert til en kostnad på ca. 130 000 kr. Til sammenligning er en sykehusinnleggelse ved bruk av DRG systemet (DRG 179) estimert å utgjøre ca. 40 000 kr. Legemiddelverket var skeptisk til en del av antagelsene som lå til grunn for beregningene, og valgte å bruke det samme kostnadsscenariet som Takeda Nycomed har brukt i sine basecase analyser, som beskrevet i kapittel 4.1.6.

#### 4.4.5 Sensitivitetsberegninger

Legemiddelverket mener Takeda Nycomed i stor grad har utført relevante sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket savner imidlertid sensitivitetsanalyser/scenarioanalyser der den kliniske effekten av behandling ikke er konstant, men også kan avta over tid. Det er heller ikke gjort scenarioanalyser med forskjellige tidsperspektiv eller eventuell økt behandlingstid for vedolizumab. Legemiddelverket mener derfor at resultatene i de innsendte analysene er svært usikre, særlig på lang sikt.

#### 4.5 Oppsummering

Den innsendte modellen og parametrene som inngår er godt beskrevet. Basert på firmaets forutsetninger fremstår behandling med vedolizumab som et kostnadseffektivt behandlingalternativ når TNA- $\alpha$  hemmere er kontraindisert eller etter terapivikt med TNF- $\alpha$  hemmere. Legemiddelverket mener imidlertid at en rekke forutsetninger bør endres i analysene, og har derfor gjort egne beregninger basert på hva vi mener er mer sannsynlige forutsetninger og antagelser. Resultatene av Legemiddelverkets egne beregninger er vist i kapittel 5.

### 5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 4.4 har Legemiddelverket gjort egne analyser ved bruk av firmaet sin analysemodell. Forutsetningene er som i Takeda Nycomed sine analyser bortsett fra følgende:

- Redusert pris for vedolizumab. Basert på tilbud fra Takeda Nycomed etter prisforhandlinger med LIS
- Tidsperspektiv 10 år. Med bakgrunn i uttalelser fra kliniske eksperter, samt usikre data på langtidseffekter av behandling.
- Vurdering av klinisk effekt i uke 10 i stedet for uke 6. Legemiddelverket mener dette er mest nærliggende i forhold til klinisk praksis.
- QALY-vekter basert på de kliniske studiene av vedolizumab
- Maksimal behandlingstid for vedolizumab tilsvarende lengden på tidsperspektivet. Dette for å ta hensyn til muligheten for en lengre gjennomsnittlig behandlingstid med vedolizumab. Med et tidsperspektiv på 10 år ga dette behandlingstider med vedolizumab på 3,04 og 2,29 år for henholdsvis analyse 1 og analyse 2.

Resultatene fra Legemiddelverkets egne analyser er presentert under, med og uten indirekte kostnader i form av produksjonsvirkninger. Resultatene er presentert i kostnader, QALYs og kostnad per vunnet QALY<sup>5</sup>. ICER er avrundet til nærmeste 10 000.

**Tabell 15: Resultater av Legemiddelverkets egne beregninger – Analyse 1: Vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med kontraindikasjon mot TNF $\alpha$**

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	800 086	527 683	272 403
Totale QALYs	5,432	4,946	0,486
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>560 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 405 203	1 379 761	25 442
Totale QALYs	5,432	4,946	0,486
<b>Merkostnad per vunnet QALY – ICER</b>	<b>50 000</b>		

**Tabell 16: Resultater av Legemiddelverkets egne beregninger – Analyse 2: Vedolizumab vs konvensjonell terapi hos pasienter med med behandlingssvikt på TNF $\alpha$**

	Vedolizumab	Konvensjonell Terapi	Differanse
<i>Uten indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	785 319	574 457	210 862
Totale QALYs	5,109	4,760	0,349
<b>Merkostnad per vunnet QALY - ICER</b>	<b>600 000</b>		
<i>Med indirekte kostnader:</i>			
Totale kostnader	1 563 526	1 529 903	33 623
Totale QALYs	5,109	4,760	0,349
<b>Merkostnad per vunnet QALY – ICER</b>	<b>100 000</b>		

Legemiddelverkets basecase analyse hadde et tidsperspektiv på 10 år, men det ble også gjort scenarioanalyser med 5 års tidsperspektiv på bakgrunn av usikkerhet i langtidseffekter og behandlingsslengde ved bruk av vedolizumab. I analyse 1 økte da ICER til ca. 650 000 og ca. 130 000 kroner per vunnet QALY, henholdsvis uten og med indirekte kostnader. Tilsvarende økte ICER i analyse 2 til ca. 730 000 og ca. 220 000 kroner per vunnet QALY.

<sup>5</sup> Resultater i form av vunne leveår er utelatt da de er ansett å være tilsvarende mellom komparatorene.

### Oppsummering av Legemiddelverkets resultater:

Resultatene av de to analysene etter Legemiddelverket sine beregninger er oppsummert under. På bakgrunn av redusert pris for vedolizumab, og med hensyn på sykdommens alvorlighetsgrad har Legemiddelverket konkludert på følgende måte:

- Analyse 1: *Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (kontraindikasjon mot TNF $\alpha$ )* ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 560 000 kroner per vunnet QALY).
- Analyse 2: *Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi (behandlingssvikt TNF $\alpha$ )* ga en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår som ligger i øvre sjikt av hva som anses som kostnadseffektiv behandling (ICER på ca. 600 000 kroner per vunnet QALY).

Dersom man inkluderer indirekte kostnader i form av produktivitetstap som følge av sykefravær i analyse 1 og 2, blir ICER henholdsvis ca. 50 000 og ca. 100 000 kr per vunnet QALY. Dette ligger på et nivå som anses for å være kostnadseffektiv behandling.

## **6 DISKUSJON**

Crohns sykdom tilfredsstiller prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

Legemiddelverket anser innsendt klinisk dokumentasjon som relevant for å dokumentere effekten av vedolizumab mot placebo (konvensjonell terapi).

Grunnet innhentet dokumentasjon samt MT utredningen antar Legemiddelverket at effekten av vedolizumab kan antas å være sammenliknbar til andre preparater som er inkludert i LIS anbudsprosess. Vedolizumab vil inngå i LIS prosessene dersom anbefalt, noe som muligens kan bidra til riktig bruk som 2. eller 3. linjebehandling, samt øke priskonkurransen på gruppenivå.

Den innsendte modellen og parametrene som inngår er godt beskrevet. Legemiddelverket mener imidlertid at en rekke forutsetninger bør endres i analysene, og har derfor gjort egne beregninger basert på hva vi mener er mer sannsynlige forutsetninger og antagelser.

Tidsperspektiv, samt valg om å inkludere indirekte kostnader eller ikke er avgjørende for resultatene av analysene. Legemiddelverket har valgt å bruke 10-års perspektiv fremfor livstid, resultater ved et 5-års perspektiv er også presentert. Det er også knyttet stor usikkerhet til langtidseffekter og behandlingsslengde med vedolizumab. Disse har også stor betydning for resultatene. Legemiddelverket mener antagelsen om konstant behandlingseffekt er urealistisk og at det er en svakhet i den helseøkonomiske modellen at man ikke kan utføre sensitivitetsanalyser der behandlingsslengden varierer.



**Tabell 18: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med vedolizumab den neste femårs-perioden - dersom legemidlet IKKE anbefales brukt**


Utgifter per pasient per år er basert på LIS-anbefalingene fra 2015 (5).

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med vedolizumab ifølge disse forutsetningene er presentert i Tabell 19.

**Tabell 19: Forventet budsjettvirkning av vedolizumab ved bruk på indikasjonen Crohns sykdom (NOK)**


Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Crohns sykdom med vedolizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Legemiddelverket beregnet også et «worst case» scenario der alle pasienter som bytter behandling med TNF-hemmere begynner med vedolizumab. Selv om dette er et lite realistisk scenario, er det konsekvent i forhold til forutsetningene i de innsendte helseøkonomiske analysene.

Budsjettkonsekvensene økte da til [redacted] NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Samlede budsjettkonsekvenser dersom vedolizumab anbefales brukt på både indikasjonen ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er av Legemiddelverket beregnet å utgjøre [redacted] NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 09-10-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)  
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef



## REFERANSER

1. Hovde O, Kempfski-Monstad I, Smastuen MC, Solberg IC, Henriksen M, Jahnsen J, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Gut*. 2014;63(5):771-5. Epub 2013/06/08.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):711-21. Epub 2013/08/24.
3. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27 e3. Epub 2014/05/27.
4. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. 2009.
5. Legemiddelinnkjøpssamarbeid. LIS - TNF/BIO avtaler. 2015.
6. European Medicines. Agency Assessment report - Entyvio. 2014.
7. Preparatomtale Entyvio. 2014; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002782/WC500168528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf).
8. Helseinformatikk N. Crohns sykdom. 2013.
9. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. 2006; Available from: [http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006\\_1\).pdf](http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
10. SSB. Dødelighetstabeller, 2010. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
11. Statens legemiddelverket. Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft. 2014.
12. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/Masterx-Arneberg.pdf?sequence=1>.
13. Biological therapies audit sub group. National clinical audit report of biological therapies. Adult national report. UK IBD audit. 2013.
14. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(3):265-74. Epub 2009/05/15.
15. Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *PharmacoEconomics*. 2001;19(11):1091-102. Epub 2001/12/12.
16. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:50. Epub 2010/05/21.

17. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British journal of cancer*. 2009;101(3):387-9. Epub 2009/07/16.
18. Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(3):214-20. Epub 2007/05/30.
19. Statens legemiddelverk. Kabazitaksel (Jevtana) til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. 2013.
20. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014. 2013.
21. Sundisæter E, Mjåland, O. Komplikasjoner etter gastrokirurgiske operasjoner. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2009.
22. Statistisk sentralbyrå. Tabell: 08054: Gjennomsnittlig månedslønn for helsetidsekvivalenter, etter kjønn, sektor og desiler. 2013.
23. Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M. Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease. *Clinical therapeutics*. 2008;30(2):393-404. Epub 2008/03/18.
24. NordiMed. NordiMed markedsundersøkelse for IBD-markedet (ikke publisert). 2014.

## **VEDLEGG 1: 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 behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

**VEDLEGG 3: OVERGANGSSANNSYNLIGHETER**

Analyse 1: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter hvor bruk av TNF- $\alpha$  hemmer er kontraindisert (TNF $\alpha$  naive pasienter, 2. linjebehandling).

From/To	Remission	Mild	Moderate-Severe	Surgery
<b>Vedolizumab</b>				
Remission	0.974	0.026	0.000	0.000
Mild	0.141	0.580	0.279	0.000
Moderate-severe	0.000	0.151	0.822	0.027
Surgery	0.527	0.077	0.058	0.338
<b>Conventional therapy</b>				
Remission	0.925	0.075	0.000	0.000
Mild	0.036	0.576	0.388	0.000
Moderate-severe	0.000	0.066	0.907	0.027
Surgery	0.527	0.077	0.058	0.338

Source: Estimated based on response and remission data from the vedolizumab clinical trials (CSR C13007, 2012; CSR C13011, 2012). Transition probabilities from surgery as reported in Bodger et al., 2009.

Analyse 2: Vedolizumab sammenlignet med konvensjonell terapi hos pasienter med behandlingssvikt på TNF- $\alpha$  hemmere (behandlingssvikt TNF $\alpha$ , 3. linjebehandling).

From/To	Remission	Mild	Moderate-Severe	Surgery
<b>Vedolizumab</b>				
Remission	0.983	0.017	0.000	0.000
Mild	0.000	0.500	0.500	0.000
Moderate-severe	0.000	0.000	0.973	0.027
Surgery	0.527	0.077	0.058	0.338
<b>Conventional therapy</b>				
Remission	0.784	0.216	0.000	0.000
Mild	0.000	0.598	0.402	0.000
Moderate-severe	0.000	0.015	0.958	0.027
Surgery	0.527	0.077	0.058	0.338

Source: Estimated based on response and remission data from the vedolizumab clinical trials (CSR C13007, 2012; CSR C13011, 2012). Transition probabilities from surgery as reported in Bodger et al., 2009.