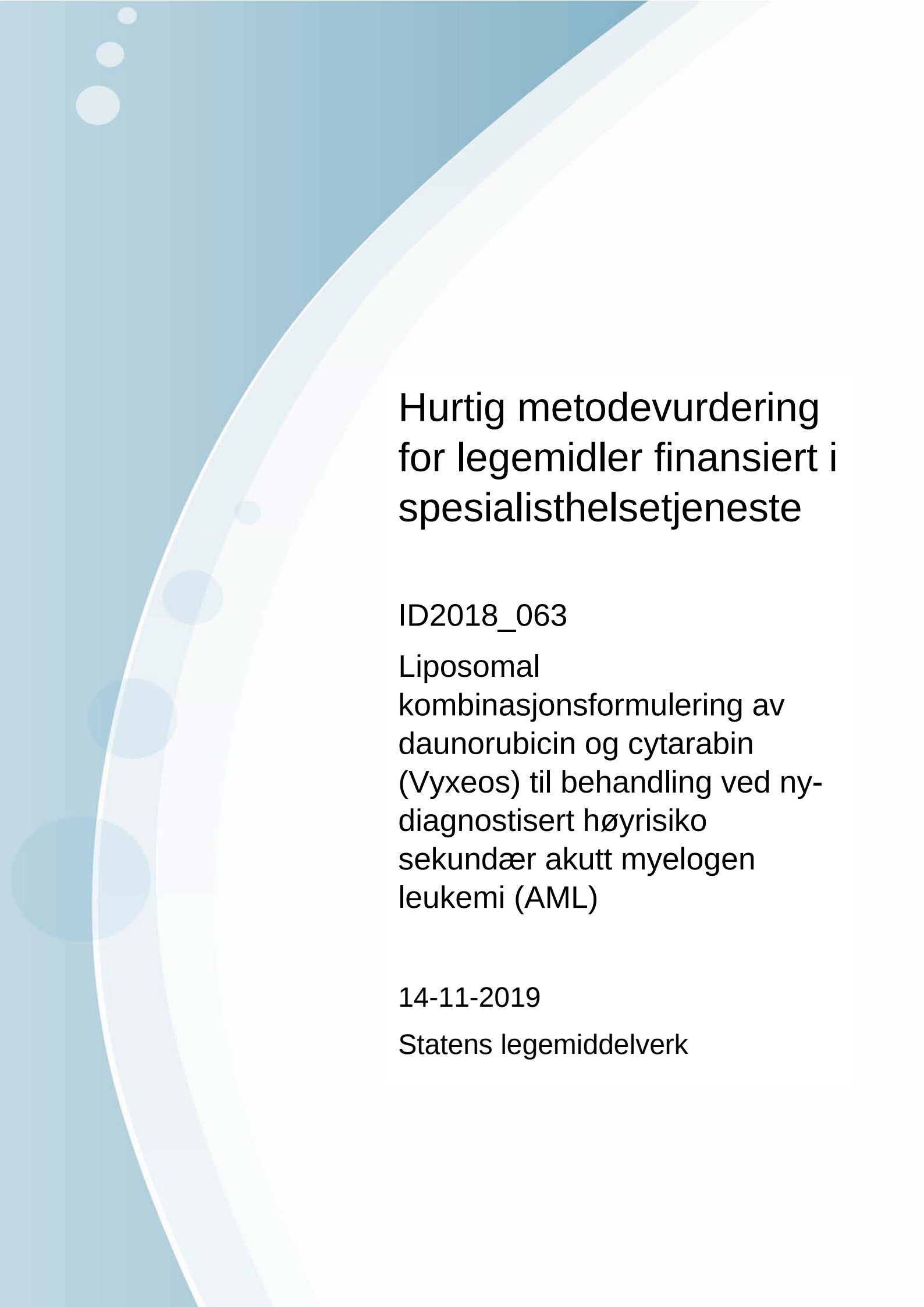




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_063

Liposomal
kombinasjonsformulering av
daunorubicin og cytarabin
(Vyxeos) til behandling ved ny-
diagnostisert høyrisiko
sekundær akutt myelogen
leukemi (AML)

14-11-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vyxeos (daunorubicin og cytarabin, innkapslet i liposomer i en fast kombinasjon med molforhold 1:5 videre kalt CPX-351). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Vyxeos i henhold til bestilling ID_nr 2018_063: Vyxeos til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Jazz Pharmaceuticals.

Bakgrunn

Vyxeos er et legemiddel til behandling av teraporelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC). Høyrisiko sekundær AML inkluderer t-AML og AML-MRC, som har vist seg å ha dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av sekundær AML er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Ifølge Jazz er om lag 29 pasienter aktuelle for behandling med Vyxeos, hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert, men at det er vesentlige svakheter i studiedesignet. Studie 301 viser at behandling med CPX-351 gir en økt median overlevelse sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling på ca. 3,6 måneder (datakutt: 31.12.2015) og en noe større andel oppnådde komplett respons (CR) og gjennomgikk påfølgende stamcelletransplantasjon (HSCT) 34,0 % versus 25,0 %.

Den største usikkerheten er knyttet til følgende:

- Total overlevelse i de to armene i undergruppen (ca. 1/3 pasientene) som fikk påfølgende behandling med stamcelletransplantasjon (HSCT)
- Effekten for pasienter under 60 år
- Effekten av lavere dosering med cytarabin i studie 301 enn det som gis i norsk klinisk praksis

Relevant komparator er vurdert å være induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin (3+7 regime).

Grunnet stor usikkerhet i studie 301 har legemiddelverket ikke beregnet én kostnad per QALY (IKER), men presenterer to scenarier som reflekterer usikkerheten i resultatene fra studie 301.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med sekundær AML som er behandlet med

induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) mellom ca. 15-18 QALY.

Kostnadseffektivitet

I legemiddelverkets analyser er merkostnad per vunnet QALY (IKER) for CPX-351 sammenlignet med standardbehandling med cytarabin og daunorubicin (3+7) når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva følgende:

Scenario med lik overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

IKER: ca. 1 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

Scenario med økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

IKER: ca. 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for CPX-351.
- Framskrivning av dødelighet etter HSCT.
- Livskvalitetsvekter

Bortsett fra legemiddelprisen for Vyxeos er de ovennevnte parameterne heftet med usikkerhet og særlig framskrivning av dødelighet etter HSCT. Legemiddelverket mener at dokumentasjonen som ligger til grunn for å anta at behandling med Vyxeos gir økt overlevelse etter HSCT sammenliknet med standardbehandling ikke er tilstrekkelig. På grunn av dette mener Legemiddelverket at usikkerheten i resultatene er meget store i scenariet der det antas økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen. Samtidig virker resultatene i scenariet med antatt lik dødelighet etter HSCT å være konservative i forhold til det studiedata fra 301 viser ved at 3+7 armen i modellen gir økt overlevelse i forhold til det som ble vist i 3+7 armen i studie 301.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Vyxeos ved behandling av høyrisiko sekundær AML vil være om lag 17,5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettberegninger for spesialisthelsetjenestens totale budsjett tilsier budsjettkonsekvenser på ca. 19,7 millioner NOK når man inkluderer kostnader i forbindelse med stamcelletransplantasjon.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Vyxeos (daunorubicin og cytarabin, innkapslet i liposomer i en fast kombinasjon med molforhold 1:5 videre kalt CPX-351). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Vyxeos i henhold til bestilling ID_nr 2018_063: Vyxeos til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Jazz Pharmaceuticals.

Pasientgrunnlag i Norge

Totalt pasientgrunnlag for sekundær AML anslåes til om lag 29 pasienter årlig. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener dette tallet er noe høyt.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasientpopulasjonen med sekundær AML som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med daunorubicin og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) mellom ca. 15-18 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

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

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen bygger på studie 301, der CPX-351 ble direkte sammenlignet med standard induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi hos nydiagnostiserte pasienter med sekundær AML. Resultater fra studien (datakutt: 31.12.2015) viste at behandling med CPX-351 økte median overlevelse sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling fra 5,95 måneder til 9,56 måneder. En større andel pasienter oppnådde komplett respons (hhv 37% og 26 %) og flere gjennomgikk HCST i armen som fikk CPX-351 enn i kontrollgruppen (hhv 34 % og 25%).

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler intensiv induksjonsbehandling med daunorubicin (60 mg/m²/dag) i kombinasjon ned cytarabin (200 mg/m²/dag). I studie 301 er cytarabin 100 mg/m²/dag benyttet. Det er usikkerhet knyttet til hvordan lavere dose av cytarabin påvirker effekten av 3+7-armen, Legemiddelverket godtar imidlertid forskjell i dosering for komparator fra studie 301. Resultater fra studien 301 er vanskelig å tolke ettersom behandlingsgruppene for pasienter som mottar HSCT var ubalanserte med hensyn på en viktig prognostisk og mulig også effektmodifiserende faktor som responsstatus. Med bakgrunn i usikkerheten knyttet til studie 301 har Legemiddelverket ikke estimert én IKER, men presenterer to scenarier.

Sikkerhet

Bivirkningene som ble observert i studie 301 viser at CPX-351 hadde sammenlignbare bivirkninger med standard induksjonsregime (daunorubicin og cytarabin). Pasienter i CPX-351 armen hadde en lengre median behandlingsfase enn standard regime grunnet flere behandlinger post-remisjons konsolidering og dette resulterte i en høyere frekvens av innrapporterte bivirkninger.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne så langt det har latt seg gjøre. Legemiddelverket mener modellen er unødvendig komplisert og vanskelig å validere. Legemiddelverket etterspurte en modell med flere valgmuligheter for framskriving av ulike effektestimater. Legemiddelverket etterspurte også en modell som modellerte ITT populasjonen fra studie 301 direkte, og også en modell med siste oppdaterte Kaplan-Meier data. Jazz Pharmaceuticals (heretter Jazz) leverte ikke dette, men gjorde noen begrensende oppdateringer i modellen for framskriving av endepunktet «post HSCT».

Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn i sine analyser er de samme som i base case analysen til Jazz Pharmaceuticals, bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i den oppdaterte mixture cure modellen som ble sendt inn på bakgrunn av spørsmål vedrørende den opprinnelige modellen.
- Legemiddelverket antar lik dødelighet i begge behandlingsarmer i modellen etter påfølgende behandling med HSCT.
- Legemiddelverket antar at alle pasienter som får behandling med CPX-351 under konsolideringsfasen vil være innlagt på sykehus under behandlingen.
- Legemiddelverket har endret nyttevekter i modellen til å være konsistente med tidligere metodevurderinger av behandlinger for AML
- Legemiddelverket har oppdatert kostnadene som er basert på DRG vektorer til å være basert på regelverket for innsatsstyrt finansiering fra 2019.
- Legemiddelverket har inkludert kostnader relatert til behandling av bivirkninger i analysen.

Resultatene fra Legemiddelverkets analyser, er følgende:

Scenario med lik overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets analyse med lik dødelighet etter HSCT. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 268 836	711 591	557 245
Totale QALYs	1,19	0,89	0,30
Totale leveår	2,42	1,98	0,44
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	1 862 780		
Merkostnad per vunnet leveår	1 277 545		

I dette scenariet blir total overlevelse i 3+7 armen noe overestimert i forhold til det som ble vist i studie 301. Dette fører til at overlevelsesegevinsten ved behandling med CPX-351 sammenlignet med 3+7 også blir underestimert i forhold til studieresultatene fra studie 301. Dette scenariet representerer derfor et konservativt anslag av kostnad per QALY i forhold til det som er vist i studie 301.

Scenario med økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets analyse med økt overlevelse for CPX-351 sammenlignet med 3+7 etter HSCT. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 268 836	711 165	557 671
Totale QALYs	1,19	0,53	0,66
Totale leveår	2,42	1,31	1,11
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	851 245		
Merkostnad per vunnet leveår	503 483		

Dette scenariet bygger på en forutsetning om økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen basert på en post-hoc analyse fra studie 301. Legemiddelverket mener imidlertid at forskjellen i dødelighet ikke er tilstrekkelig dokumentert, og at resultatene i dette scenariet er meget usikre.

Følgende parametre i modellen påvirker resultatene i Legemiddelverkets analyser i størst grad:

- Legemiddelkostnaden for CPX-351.
- Framskrivning av dødelighet for subgruppen som får påfølgende behandling med HSCT.
- Livskvalitetsvekter

Jazz Pharmaceuticals sin base case analyse avviker fra Legemiddelverkets scenarier. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra base case analysen til Jazz Pharmaceuticals. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 297 586	783 841	513 745
Totale QALYs	1,24	0,40	0,84
Totale leveår	2,51	1,04	1,47
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	610 480		
Merkostnad per vunnet leveår	349 175		

Legemiddelverket mener framskrivningen av effekt som ligger til grunn i denne analysen ikke er klinisk plausibel.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 17,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 19,7 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 AKUTT MYELOGEN LEUKEMI (AML)	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 BEHANDLING AV SEKUNDÆR AML.....	14
1.4.1 Behandling med daunorubicin/ cytarabin innkapslet i liposomer, CPX-351	14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	15
1.4.3 Komparator.....	16
1.4.4 Behandling med cytostatikakombinasjon av cytarabin og antrasyklin	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANT, INNSENDT STUDIE	18
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	23
3.4.1 Effekt.....	23
3.4.2 Bivirkninger.....	28
3.4.3 Helsenytt/helsetap.....	29
4 ØKONOMISK ANALYSE	32
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	32
4.1.1 Framskrivning av effekt	35
4.1.2 Analyseperspektiv	45

4.1.3	<i>Kostnader (input data)</i>	45
4.2	RESULTATER.....	50
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	50
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyser</i>	50
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	51
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER)</i>	53
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	54
6	OPPSUMMERING	55
	REFERANSER.....	56
	APPENDIKS 1: ENDRINGER I MODELLFORUTSETNINGER.....	57
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	59
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....	63
A.1	<i>Budsjettkonsekvenser</i>	63
A.1.2	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	64
A.1.3	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	65
6.1.1	<i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	66
6.1.2	<i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	66
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	67

LOGG

Bestilling:	<i>ID_nr 2018_063: Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos) til behandling av nydiagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	Jazz Pharamceuticals Ireland Ltd	
Preparat:	Vyxeos	
Virkestoff:	Daunorubicin og cytarabin	
Indikasjon:	Vyxeos er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).	
ATC-nr:	L01XY01	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-06-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-06-2018	
Klinikere kontaktet for første gang	13-11-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27-02-2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	21-06-2019	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	27-08-2019	
Rapport ferdigstilt:	12-11-2019	
Saksbehandlingstid:	503 dager hvorav 91 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 412 dager.	
Saksutredere:	Kristian Samdal Randi Krontveit Helle Endresen	
Kliniske eksperter:	Håkon Reikvam Yngvar Fløisand	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

1 BAKGRUNN

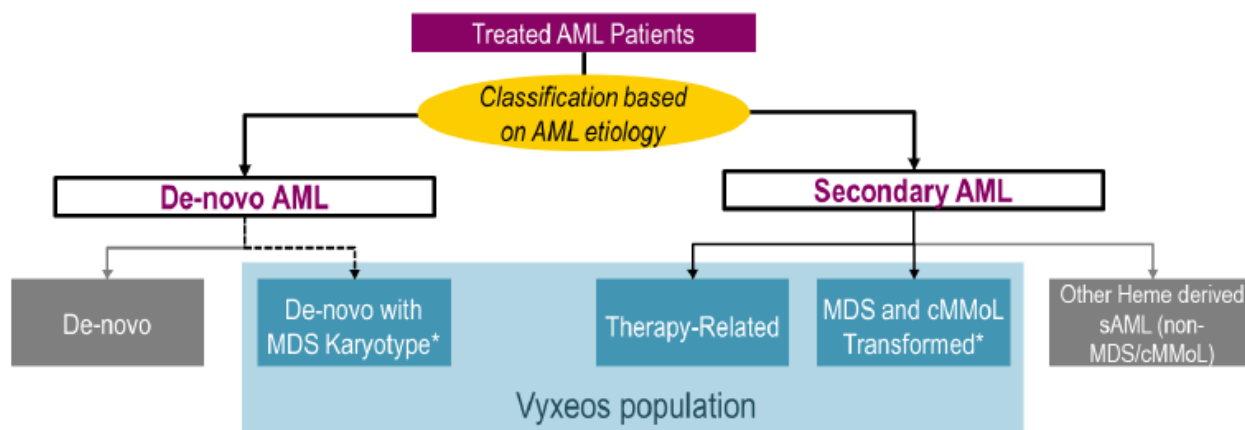
1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for legemidlet daunorubicin og cytarabin, innkapslet i liposomer i en fast kombinasjon med molforhold 1:5 videre kalt CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med standard behandling (3+7) bestående av løs kombinasjon cytarabin og daunorubicin. Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra produsenten Jazz Pharmaceuticals.

1.2 AKUTT MYELOGEN LEUKEMI (AML)

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte proliferasjonen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale erytrocytter, leukocytter og trombocytter, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Det skilles mellom de novo AML hvor patogenesen stort sett er ukjent, terapi-relaterte AML (tAML) som utvikles etter eksponering for leukemogen behandling (som stråling eller kjemoterapi) og sekundær AML (sAML) hvor sykdommen oppstår som følge av progresjon av en annen sykdom som myelodysplastisk syndrom (AML-MDS) eller myeloproliferativ neoplasm (MPN).

Aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen er blant annet AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) som er en type AML hvor minst 20 % av pasientens blod eller beinmarg er myeloblaster og pasienten har en av de følgende tilstandene: 1) har hatt MDS eller MDS/MPN tidligere, 2) celler som har endret visse kromosoner som er like de man finner i MDS eller 3) minst 50 % av cellene (minst to typer blodceller) er abnormale. Høyrisiko sekundær AML inkluderer t-AML og AML-MRC, som har vist seg å ha dårlig prognose og responderer dårlig på kjemoterapi. Figur 1 viser populasjonen som er tenkt behandlet med CPX-351.



*Includes AML with MRC group

Figur 1: Illustrasjon over aktuell pasientpopulasjon

Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (1). Jazz Pharmaceuticals har utført en epidemiologisk studie i Europa og resultater fra denne tyder på at ca 33 % av pasientene har t-AML og AML-MRC. Av disse antar Jazz at 66 % av pasientene er kandidater for intensiv kjemoterapi og aktuelle for behandling med CPX-351. Dette tilsier ca. 30 nye pasienter per år. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener dette anslaget virker noe høyt.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med ny-diagnostisert høyrisiko AML. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger. I den innsendte helseøkonomiske modellen var gjennomsnittsalder for pasientene ca. 68 år basert på data fra Studie 301. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mente at dette virket noe høyt, og anslo gjennomsnittsalderen i klinisk praksis i Norge til å være 60-65 år for de aktuelle pasientgruppene. Legemiddelverket har valgt å presentere alvorlighetsberegningene som et intervall basert på et aldersspenn på 60-65 år.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 – 18 QALY.

1.4 BEHANDLING AV SEKUNDÆR AML

1.4.1 Behandling med daunorubicin/ cytarabin innkapslet i liposomer, CPX-351

- Indikasjon

CPX-351 er indisert til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapielatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

- Virkningsmekanisme

CPX-351 er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av daunorubicin og cytarabin med molforhold 1:5. Molforholdet 1:5 har *in vitro* og *in vivo* vist å maksimere synergisk antitumoraktivitet hos pasienter med AML.

Daunorubicin har antimitotisk og cytotoxisk effekt fordi det danner komplekser med DNA, hemmer topoisomerase II-aktivitet, hemmer DNA-polymerase-aktivitet, påvirker regulering av genuttrykk og danner frie radikaler som skader DNA.

Cytarabin er et fasespesifikt antineoplastisk middel, som virker kun i S-fasen av celledelingen. Intracellulært omdannes cytarabin til cytarabin-5-trifosfat (ara-CTP) som er den aktive metabolitten. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig kjent ennå, men det tyder på at ara-CTP virker hovedsakelig ved å hemme DNA-syntesen. Inkorporering i DNA og RNA kan også bidra til cytarabins cytotoxiskitet.

Liposomene i CPX-351 har en lang halveringstid i plasma etter intravenøs infusjon. Mer enn 99 % av daunorubicin og cytarabin i plasma holder seg innkapslet i liposomene. CPX-351 avgir over lengre tid en synergisk kombinasjon av daunorubicin og cytarabin til leukemiske celler. Data fra dyrestudier viser at Vyxeos-liposomer akkumuleres og holder seg i høye konsentrasjoner i benmargen, hvor de fortrinnsvis tas opp intakt av leukemiske celler i en aktiv oppslukningsprosess. Etter internalisering brytes Vyxeos-liposomene ned og frigjør dermed daunorubicin og cytarabin inne i cellen, slik at de kan utføre sin synergiske antineoplastiske virkning

- Dosering

Dosering av CPX-351 er basert på pasientens kroppsoverflate (BSA, body surface area) etter følgende skjema:

Terapi	Doseregime
Første induksjon	daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5
Andre induksjon	daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1 og 3
Konsolidering	daunorubicin 29 mg/m ² og cytarabin 65 mg/m ² på dag 1 og 3

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert ved bruk av CPX-351 var overfølsomhet inkludert hudutslett (66,9 %), febril nøytropeni (63,5 %), ødem (52,3 %), diaré/kolitt (49,9 %), mukositt (49,9 %) og fatigue (46,4 %), muskelskjelettsmerter (44,5 %), abdominale smerter (36,3 %), nedsatt matlyst

(33,9 %), hoste (33,9 %), hodepine (32,3 %), frysninger (31,2 %), hjerterytmie (30,4 %), pyreksi (29,6 %), søvnforstyrrelser (25,1 %) og hypotensjon (23,7 %). De mest alvorlige og hyppige bivirkninger var infeksjon (58,7 %), kardiotoksisitet (18,7 %) og blødning (13,1 %). Seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 3 pasienter i studie 301.

Det henvises til SPC for utfyllende informasjon (2)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer som ble revidert i 2018 (1). Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling, og pasienter som oppnår remisjon, tilbys konsolideringskur etter følgende prinsipper:

Intensiv induksjonsbehandling:

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4.3 Komparator

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

1.4.4 Behandling med cytostatikakombinasjon av cytarabin og antrasyklin

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

- Indikasjon cytarabin:
Til induksjon av remisjon ved akutt myelogen leukemi hos voksne, og til annen akutt leukemi hos voksne og barn.
- Virkningsmekanisme cytarabin: Se beskrivelse over.
- Bivirkninger cytarabin:
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Anemi, megaloblastose, leukopeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Dysfagi, abdominal smerte, kvalme, oppkast, diaré, oral/anal betennelse eller ulcerasjon. Hud: Reversibel bivirkninger på huden, som erytem, bulløs dermatitt, urticaria, vaskulitt, alopesi. Lever/galle: Reversibel leverpåvirkning. Nevrologiske: Ved høye doser: Cerebellar eller cerebral påvirkning med nedsatt bevissthetsnivå, dysartri, nystagmus. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon, urinretensjon. Øye: Reversibel hemoragisk konjunktivitt (fotofobi, brennende følelse, synsforstyrrelse, økt lakrimasjon), keratitt. Øvrige: Anoreksi, hyperurikemi.

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

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

- Indikasjon daunorubicin:
Leukemi. Som del av et kombinasjonsregime til behandling av barn med akutt lymfatisk leukemi eller akutt myelogen leukemi.
- Virkningsmekanisme daunorubicin:
Beskrevet over.
- Bivirkninger daunorubicin:

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

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

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

Det henvises til SPC for utfyllende informasjon (3, 4).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det er ikke levert inn et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier. Studien som presenteres og som inngår i den helseøkonomiske analysen er fase III studien 301 (5) som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Det er høyst sannsynlig at det ikke finnes andre svært relevante studier for en slik selektert pasientpopulasjon og Legemiddelverket godtar derfor at det ikke er utført et litteratursøk.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANT, INNSENDT STUDIE

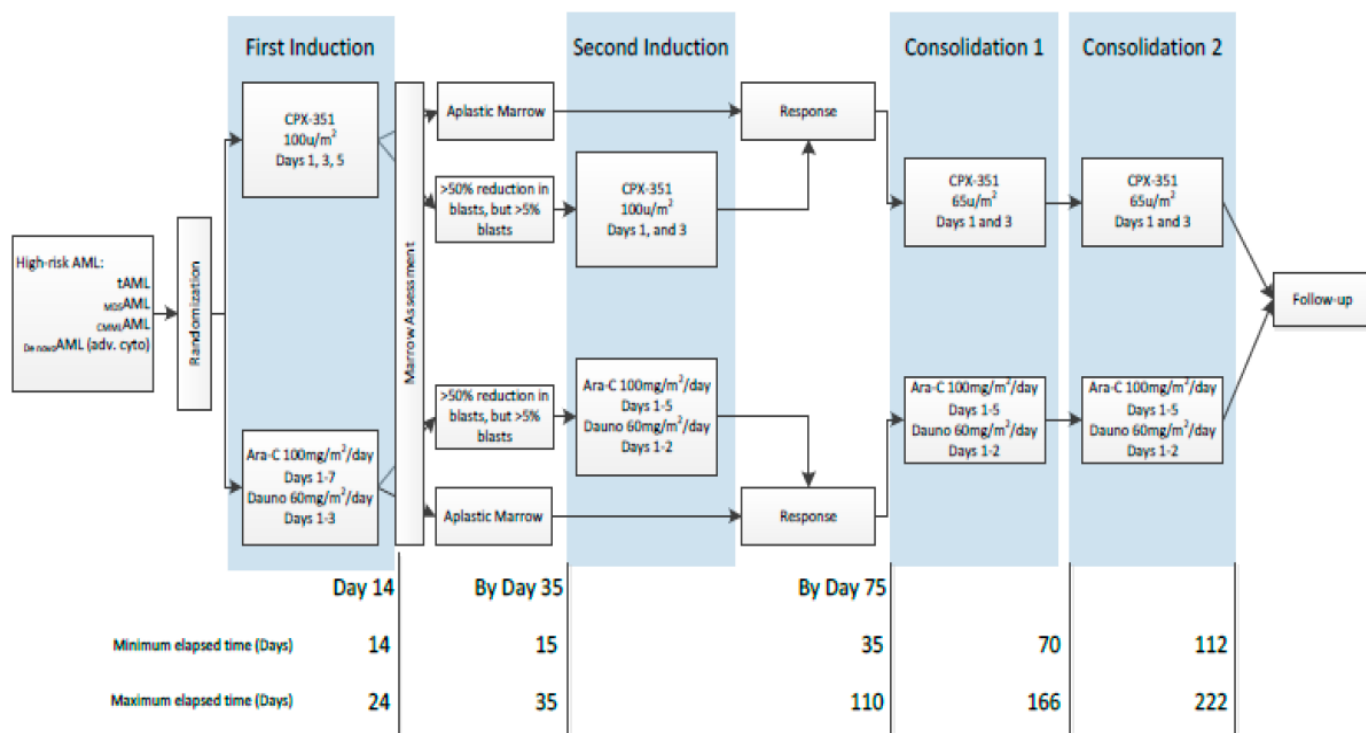
Tabell 4: Oversikt over fase III studien 301

	Studie 301 (5)
Design	Fase III Randomisert Aktiv kontroll-arm Multisenter Åpen
Populasjon	Tidligere ubehandlet pasienter med følgende undergruppe av AML ble inkludert: t-AML, AML med tidligere myelodysplastisk syndrom (MDS AML) eller tidligere kronisk myelomonocytisk leukemi (CMMoL AML) og de novo AML med karyotypiske endringer karakteristisk for MDS. Alder 60-75 år ECOG status 0-2 Pasienten kan tolerere intensiv behandling
Intervensjon	CPX-351 100 enheter/m ² på dag 1,3 og 5
Komparator	Cytarabin 100 mg/ m ² / dag i 7 dager pluss daunorubicin 60 mg/ m ² / dag i 3 dager videre skrevet som 7 + 3 regime
Primært endepunkt	Total overlevelse (OS), målt fra randomisering til død
Viktige sekundære endepunkter	Respons rate (komplett remisjon (CR)* og komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi)*, hendelsesfri overlevelse* (EFS), sikkerhet

* CR: Blaster i beinmarg <5 %, ingen blaster med Auer-staver og ingen blaster i perifert blod, ingen ekstramedullær sykdom, nøytrofile i perifert blod $\geq 1.0 \times 10^9/L$, platetall i perifert blod $\geq 100 \times 10^9/L$. CRi: Oppfyller kriteriene for komplett remisjon bortsett fra at man har vedvarende nøytropeni i perifert blod $< 1.0 \times 10^9/L$ eller vedvarende trombocytopeni $< 100 \times 10^9/L$. EFS: tid fra randomisering til svikt på induksjonsbehandling, tilbakefall fra CR eller CRi eller død, det som kommer først.

Pasienter ble randomisert til enten CPX-351 eller 3+7 regime i et forhold 1:1. Randomisering ble stratifisert ihht alder (60-69 vs 70-75) og AML type (t-AML vs MDS AML med tidligere behandling med hypometylerende (HMA) legemiddel vs MDS AML uten tidligere behandling med HMA-legemiddel vs de novo AML med karyotype karakteristikk av MDS vs CMMoL AML).

Pasienter i begge grupper kunne motta en sekundær syklus av induksjonsbehandling. Pasienter i CR eller CRi kunne motta inntil 2 sykluser med konsolidering. Under vises en skjematisk fremstilling av de to doseringsregimene som ble undersøkt i studien.



Figur 2: Studiedesign av studie 301

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Fase III studien 301 inkluderer en pasientpopulasjon med høyrisiko sekundær AML. Ved hjelp av ulike stratifiseringsfaktorer har man balansert baseline karakteristika mellom behandlingsarmene. Komparator i studien er relevant med tanke på at det er mulig å sammenligne standard behandling med CPX-351 direkte. Studien inngår videre i den helseøkonomiske analysen. Studiedesignet og endepunktene er relevante. Studien var åpen, og hverken pasient eller behandlende lege var blindet. Behandlingsrespons ble vurdert av en uavhengig komité, men vurdering av andre utfall var ikke blindet. OS er objektivt endepunkt og vil trolig ikke påvirkes av åpent studiedesign. Åpent design kan imidlertid gi risiko for bias når det kommer til mer subjektive utfall som vurdering av hvilke pasienter som er aktuelle for transplantasjon eller ikke og som igjen vil kunne påvirke utfallet etter hematopoietisk stamcelletransplantasjon (post-HSCT).

Legemiddelverket mener det er en svakhet at studien ikke er blindet og at det ikke var definert felles kriterier i studien for å vurdere hvilke pasienter som kvalifiserte for påfølgende behandling med HSCT. Potensielle forskjeller i pasientkarakteristika hos pasienter som gjennomgikk HSCT i de to behandlingsarmene (seleksjonsbias) kan ha påvirket forskjellene i OS mellom behandlingsarmene i den

primære ITT analysen. Totalt sett mener Legemiddelverket den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig for metodevurderingen, men at potensielt bias i effektdata må tas hensyn til i tolkningen av den helseøkonomiske analysen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Ifølge Nasjonal handlingsplan er gjennomsnittsalder i underkant av 70 år ved diagnosetidspunktet for AML i Norge (1). Det fremgår ikke om nydiagnostiserte t-AML eller AML-MRC pasienter skiller seg fra den totale AML-populasjonen mht. alder.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Studien 301 inkluderte pasienter i alderen 60-75 år uten tidligere AML behandling med bekreftet en av følgende høyrisiko AML subgrupper:

- t-AML
- AML med tidligere myelodysplastisk syndrom (MDS AML) inkludert:
 - AML-MDS med tidligere behandling med HMA-legemiddel (azacitidine eller decitabine)
 - AML-MDS uten tidligere HMA
- De novo AML med MDS assosiert karyotypiske endringer
- CMMoL AML

Alle inkluderte pasienter var i god form til intensiv kjemoterapi.

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

Pasientpopulasjonen som inngår i modellen er basert på studie 301 som inkluderte pasienter i alderen 60-75 år. I modellen er det også mulighet for å velge en yngre pasientpopulasjon (<60 år).

Legemiddelverkets vurdering

Studie 301 var begrenset til høyrisiko AML pasienter mellom 60 og 75 år. Effekten av CPX-351 for pasienter under 60 år er derfor ikke klarlagt, men ofte har eldre pasienter dårligere prognose og kan være vanskeligere å behandle enn yngre pasienter. Imidlertid er det lite trolig noen vesentlig forskjell mellom yngre og eldre pasienter som er kandidater for høydose kjemoterapi. De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) har vurdert at det ikke er grunn til å tro at resultatene fra studie 301 ikke kan ekstrapoleres til voksne over 18 år (6). I norsk klinisk praksis vil det være et fåtall pasienter som er under 60 år ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Kliniske eksperter bekrefter at fordelingen av AML subgrupper i studie 301 representerer norsk klinisk praksis. Inkluderte pasienter i studien er noe eldre enn majoriteten av norske pasienter, og de har derfor en mer høyrisiko profil sammenlignet med norske pasienter. Gitt den dårlige prognosen disse pasientene har, estimerer kliniske eksperter at median alder ligger mellom 60-65 år. Totalt sett skiller ikke pasientpopulasjonen i studie 301 seg vesentlig fra norske pasienter som er aktuelle for behandling med intensiv kjemoterapi. Legemiddelverket godtar populasjonen fra studie 301 som effektgrunnlag for norske pasienter.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det forventes at CPX-351 vil bli benyttet som beskrevet i SPC i klinisk praksis, både mht. dosering og behandlingsvarighet. Se tabell under. En påfølgende induksjonskur kan administreres hos pasienter som ikke viser sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det kan være nødvendig med mer enn en induksjonskur for å oppnå normalt utseende på benmargen. Evaluering av benmarg etter rekonvalesens fra forrige induksjonskur bestemmer om det trengs en ytterligere induksjonskur. Behandlingen skal fortsette så lenge pasienten har nytte av behandlingen eller til sykdomsprogresjon, opptil maksimalt to induksjonskurer.

Den første konsolideringssyklusen skal administreres 5 til 8 uker etter starten av siste induksjon. Konsolideringsterapi anbefales til pasienter med remisjon som har oppnådd et absolutt nøytrofiltall (ANC) > 500/mikrol og et antall blodplater på > 50 000/mikrol uten at det har oppstått uakseptabel toksisitet. Behandlingen skal fortsette så lenge pasienten har nytte av behandlingen eller til sykdomsprogresjon opptil maksimalt 2 konsolideringskurer.

Tabell 5: Doseringsregimet hentet fra SPC

Terapi	Doseringsregime
Første induksjon	daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5
Andre induksjon	daunorubicin 44 mg/m ² og cytarabin 100 mg/m ² på dag 1 og 3
Konsolidering	daunorubicin 29 mg/m ² og cytarabin 65 mg/m ² på dag 1 og 3

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasienter i studie 301 kunne få inntil to sykluser med induksjonsbehandling for å oppnå CR eller CRi og videre konsolidering som beskrevet under. Behandling i studie 301 er i henhold til preparatomtalen og som forventet i klinisk praksis.

Første induksjon:

- CPX-351: 100 enheter/m², 90-minutter IV infusjon på dag 1, 3, 5

Andre induksjon:

- CPX-351: 100 enheter/m², 90-minutter IV infusjon på dag 1 og 3

Konsolidering:

- CPX-351: 65 enheter/m², 90-minutter IV infusjon på dag 1 og 3

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

Behandling med CPX-351 i modellen samsvarer innsendt klinisk dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar hvordan dosering av CPX-351 er modellert.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer kommer med følgende anbefalinger:

Induksjonsbehandling hos pasienter i alderen 66–80 år etter individuell vurdering er daunorubicin 60 mg/m²/dag i 3 dager og cytarabin 200 mg/m²/dag i 7 døgn, for pasienter **opp til 65 år** gis daunorubicin $\geq$ 60 mg/m²/d i 3 dager kombinert med cytarabin 200 mg/m²/dag som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn. Anbefalt dosering for daunorubicin er 90 mg/m² daglig i 3 dager.

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

- Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos pasienter opp til 70–75 år.
- Pasienter inntil 65 år kan behandles i samsvar med HOVON-SAKK protokoll som hos noen pasienter vil inkludere autolog stamcelletransplantasjon.
- Alternativt kan pasienter over 60–65 år tilbys et regime med enten (i) en konsolideringskur basert på cytarabin intermediær dose; eller (ii) gjentatte kurer med lavdosert daunorubicin og subkutan cytarabin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I studie 301 benyttes følgende dosering ved induksjon:

Første induksjon:

- 3+7: cytarabin 100 mg/m²/dag på dag 1 til 7 og kontinuerlig infusjon av daunorubicin 60 mg/m²/dag på dag 1, 2, og 3

Andre induksjon:

- 5+2: cytarabin 100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 og kontinuerlig infusjon av daunorubicin 60 mg/m²/dag på dag 1 og 2

Konsolidering:

- 5+2: cytarabin 100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 og kontinuerlig infusjon av daunorubicin 60 mg/m²/dag på dag 1 og 2

Doser kunne bli utsatt pga bivirkninger eller hypersensitivitets reaksjoner.

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

Behandling med X-351 i modellen samsvarer med innsendt klinisk dokumentasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Det er noe avvik mellom dosen av kjemoterapien gitt i studien 301 (cytarabin 100 mg/m²/dag) og hva som angis i retningslinjene (cytarabin 200 mg/m²/dag). Det er foreløpig ikke vist at andre doser og intensitet med kjemoterapi gir økt overlevelse, og Legemiddelverket godtar derfor forskjell i dosen av kjemoterapi mellom studie 301 og hva som blir gitt i norsk klinisk praksis.

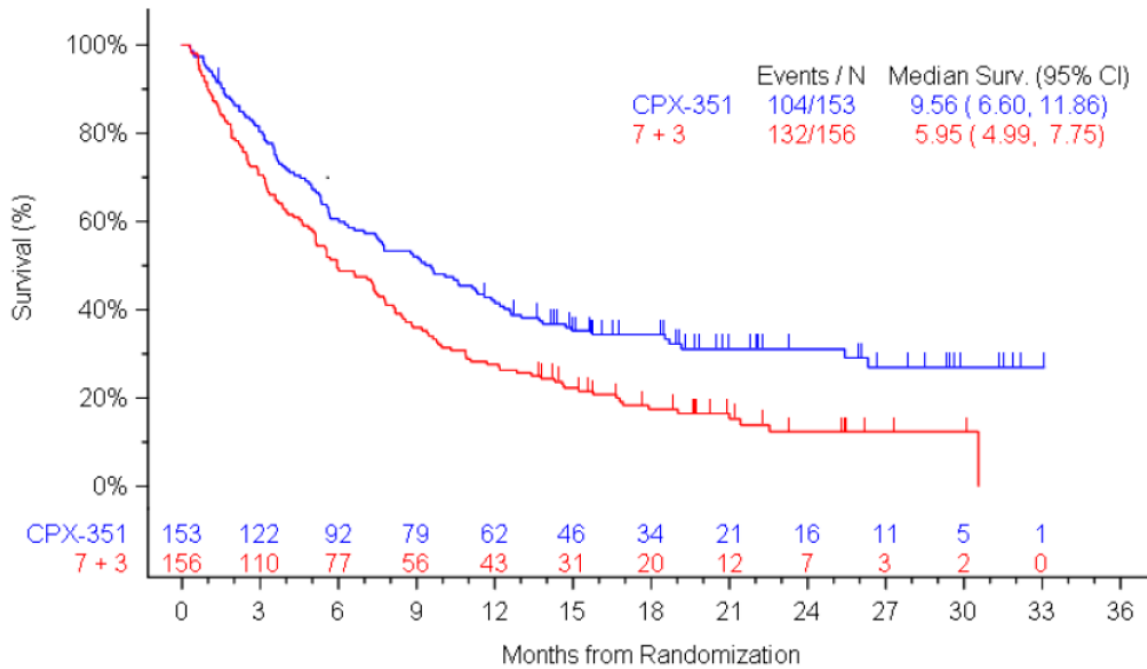
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

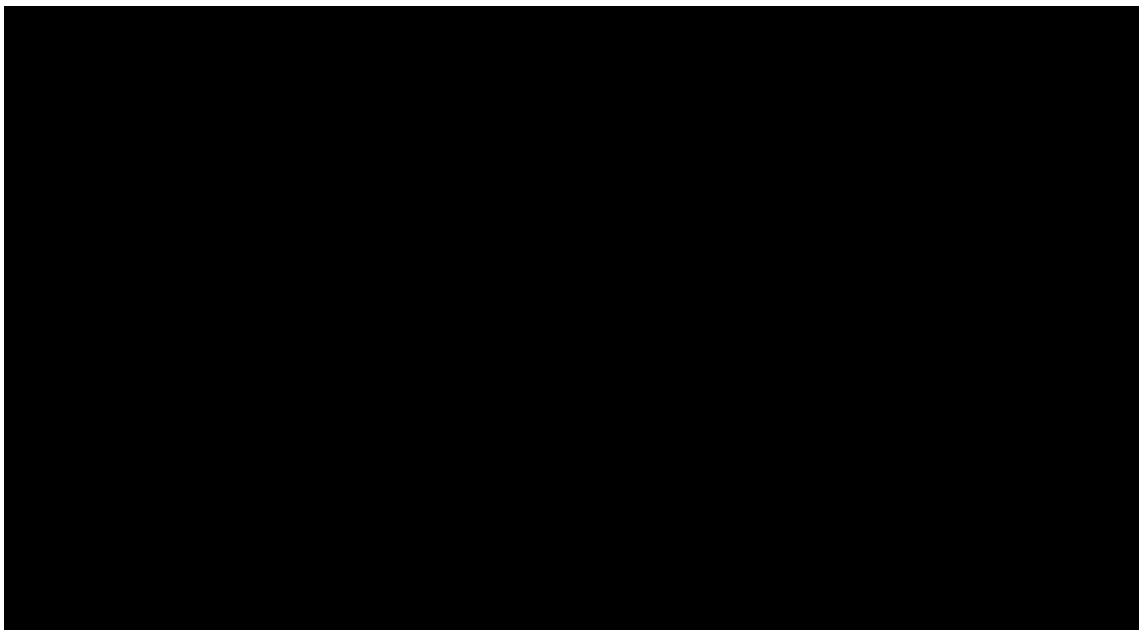
Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon benytter data fra studie 301 og datakutt 31.12.2015. Totalt ble 309 pasienter randomisert til CPX-351 eller til 3+7 regime. Overlevelse ble analysert etter 236 dødsfall med en median oppfølgingstid på 20,7 måneder. Resultatene viser en signifikant forbedring i total overlevelse for CPX-351 sammenlignet med 3+7 regime, se Figur 3. Oppdaterte OS data fra et senere datakutt er vist i figur 4.

Videre viser Tabell 6 at signifikant flere pasienter oppnådde CR eller CR+CRi i CPX-351 armen versus 3+7-armen, og at flere pasienter i CR og CRi i CPX-351 armen fikk HSCT enn 3+7 armen.



Figur 3: Kaplan-Meier (KM) kurve data for OS (datakutt:31.12.2015), ITT populasjonen



Figur 4: Oppdaterte KM data for OS (datakutt: 03.08.2018)

Tabell 6: Transplantasjonsrate, ITT populasjon

	CPX-351	7 + 3
	N = 153	N = 156
CR, n (%)	57 (37.3)	40 (25.6)
Received Transplant	30 (52.6)	19 (47.5)
No Transplant	27 (47.4)	21 (52.5)
CRi, n (%)	16 (10.5)	12 (7.7)
Received Transplant	10 (62.5)	5 (41.7)
No Transplant	6 (37.5)	7 (58.3)
Transplant rate	52 (34.0)	39 (25.0)
Odds ratio (95% CI)	1.54 (0.92, 2.56)	
p-value ^a	0.049 ^a ; 0.097 ^b	

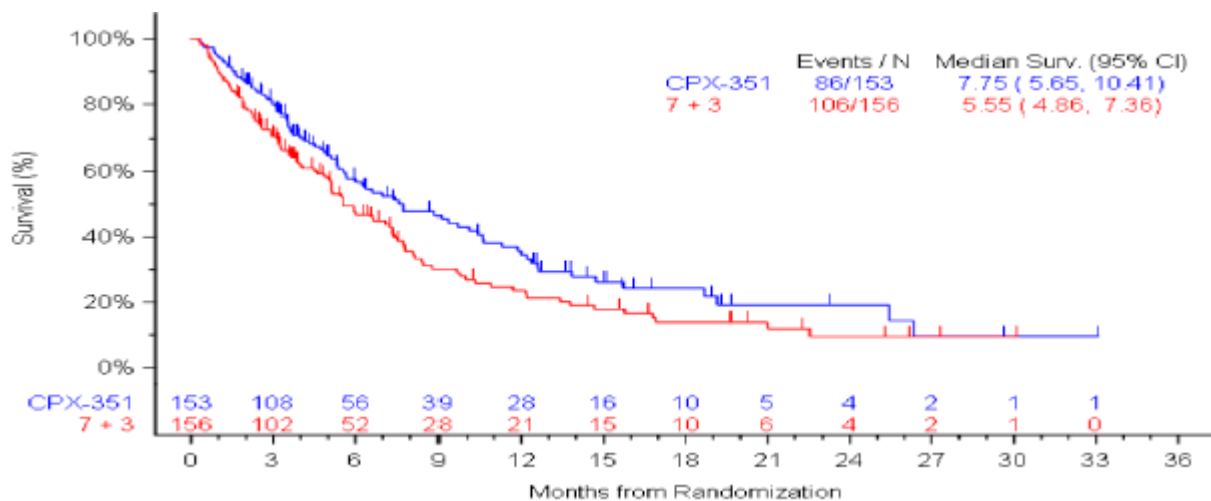
Abbreviations: CI = confidence interval.

^a 1-sided p-value is from a comparison of rates between treatment arms and is based on the Mantel-Haenszel test stratifying by age and AML type.

^b 2-sided p-value is from a comparison of rates between treatment arms and is based on the Mantel-Haenszel test stratifying by age and AML type.

Figur 5 viser OS kurvene fra studie 301 når dataene er sensurert ved tidspunkt for HSCT. Disse viser i overkant av to måneder mer overlevelse for pasientene i CPX-351 armen sammenliknet med 3+7 armen.

Figur 5: OS data sensurert ved tidspunkt for HSCT



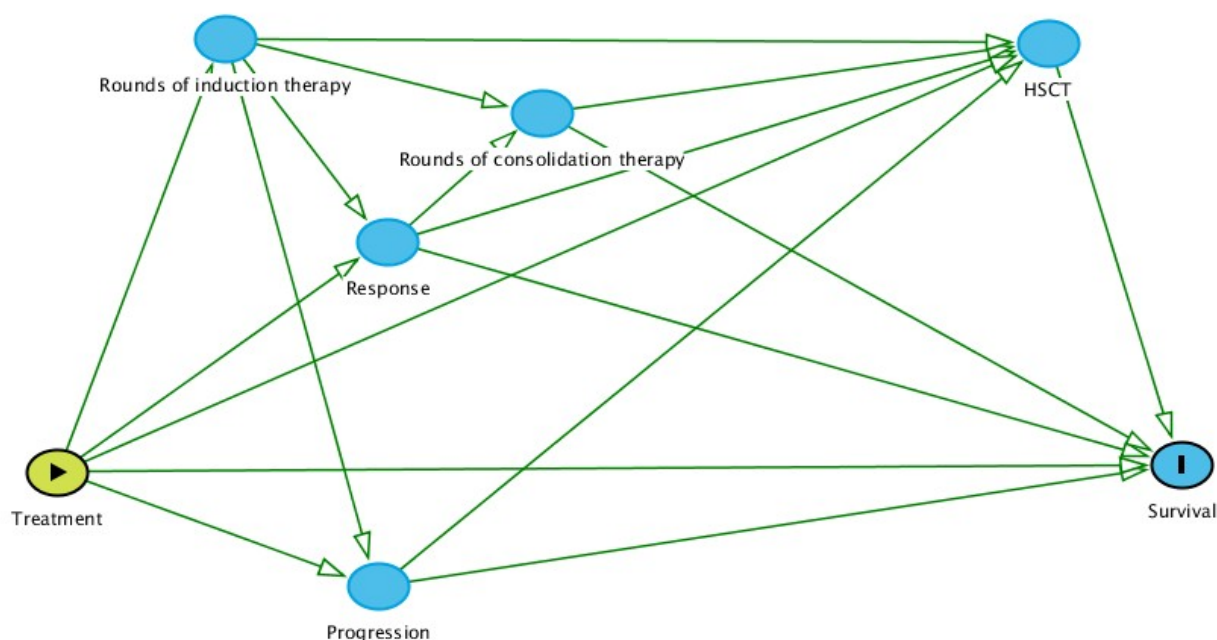
Tabellen under viser pasientkarakteristika for pasientene som fikk HSCT.

Tabell 7: Pasientkarakteristika for pasientene som fikk HSCT i studie 301

n (%) [*]	Characteristic	CPX-351 (n=52)	7+3 (n=39)
Age	60–69	36 (69)	33 (85)
	70–75	16 (31)	6 (15)
ECOG PS	0–1	48 (92)	37 (95)
	2	4 (8)	2 (5)
Karyotype	Intermediate	27 (52)	18 (46)
	Poor	21 (40)	19 (49)
	Unknown	4 (8)	2 (5)
Strata	tAML	11 (21)	9 (23)
	MDS with prior HMA	14 (27)	14 (36)
	MDS without prior HMA	7 (14)	5 (13)
	CMML	3 (6)	0 (0.0)
	de novo	17 (33)	11 (28)
Induction response	CR	30 (58)	19 (49)
	CRi	10 (19)	5 (13)
	<CR	12 (23)	15 (38)
Disease status at time of transplant	CR/CRi	39 (75)	24 (62)
	After salvage therapy	5 (10)	12 (31)
	Nonremission	8 (15)	3 (8)
Time from first dose	Median days (min, max)	114.5 (57.00, 418.00)	113.0 (50.00, 311.00)

Innsendt helseøkonomisk modell.

Estimater for relative effektrater og overgangssannsynligheter av CPX-351 sammenliknet med 3+7 regimet i modellen er hentet fra post hoc analyser av individuelle pasientdata fra fase III studien 301 (CLTR0310-301). Jazz Pharmaceuticals utviklet et kausaldiagram (også kalt directed acyclic graph (DAG)) for å identifisere noe Jazz kaller *Minimal Sufficient Adjustment Sets for Estimating Causal Effects* som så brukes i en helseøkonomisk modell for estimering av kostnadseffektivitet. Kausaldiagrammet er vist under.



Figur 4 Kausaldiagram (DAGs) for identifisering av Minimal Sufficient Adjustment Sets for Estimating Causal Effects

Femten (15) ulike post hoc analyser av pasientdataene ble gjort basert på dette for bruk i den helseøkonomiske modellen. Alle analysene er ulike regresjonsanalyser og ble gjort i ITT populasjonen. Analysene og anvendelsen av dem i modellen blir beskrevet nærmere i kapittel 4.

Legemiddelverkets vurdering

Studie 301 var åpen, og som beskrevet i kap 2.1 er det risiko for bias når det gjelder utfall som vurdering av om en pasient er aktuell for transplantasjon eller ikke. Resultater fra studien ved sensurering av alle pasienter som mottok HSCT (figur 5) viser marginal meroverlevelse i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7-armen. Det var ingen klare kriterier for valg av aktuelle pasienter til HSCT, og en slik vurdering er basert på en samlet vurdering av den enkelte pasients kliniske status. Det var en høyere andel pasienter med CR/CRi i CPX-351 armen (75 %) enn i 3+7 armen (62%) som fikk HSCT. Det er kjent fra litteraturen at pasienter som oppnår CR har bedre prognose etter HSCT enn andre pasienter (6). Hvis responsstatus er en del av vurderingen om en pasient kan få HSCT, ville det kunne forventes at andelen med en gitt respons skulle være relativ lik i de to behandlingsarmene. I studie 301 var ikke dette tilfelle, og seleksjonsbias på grunn av åpent design kan ikke utelukkes. Når man ser på resultatene fra de sensurerte HSCT dataene og OS kurven er det sannsynlig at post-HSCT overlevelse spiller inn på OS estimatet. Dette er mulig kunstig drevet i favør intervensjonsarmen siden gruppene var ubalanserte med hensyn på en viktig prognostisk og mulig også effektmodifiserende faktor som responsstatus. Dette medfører videre usikkerhet i størrelsen på relativ effekt i den helseøkonomiske analysen.

Kausaldiagrammer er vanlig brukt for blant annet å undersøke/visualisere multifaktoriell kausalitet og indentifisere og mulig kontrollere for konfunderende faktorer. I helseøkonomiske analyser er det mer vanlig å bruke data fra kliniske studier direkte inn i modellen. Legemiddelverket mener framgangsmåten

til Jazz gir en unødig komplisert modell hvor det i liten grad er mulig å vurdere hva alle disse analysene faktisk har å si for resultatet og om de er i samsvar med kliniske effektdata fra 301 studien. Dette gir stor usikkerhet rundt resultatene av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket etterspurte en modell hvor det var mulig å bruke data fra studien direkte i modellen. Jazz leverte ikke dette. Se kapittel 4 for utfyllende beskrivelse. Legemiddelverket etterspurte også en modell med oppdaterte Kaplan-Meier data. Dette ble heller ikke levert.

Videre beskrivelse av ekstrapolering av effekten og vurdering ligger under kap 4.1.1.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningene som ble observert i studie 301 viser at CPX-351 hadde sammenlignbare bivirkninger med standard 3+7 induksjonsregime. Pasienter i CPX-351 armen hadde en lengre median behandlingsfase enn 3+7 regime grunnet flere behandlinger post-remisjons konsolidering (62,0 versus 41,0 dager). Dette resulterte i en høyere frekvens av innrapporterte bivirkninger. Totalt antall døde var 106 i CPX-351 armen (69,3 %) og 128 i 3+7 armen (84,8%).

Tabell 8: Grad ≥ 3 bivirkninger $\geq 5\%$ av alle pasienter

N (%)	All Patients (n=304)	Vyxeos (n=153)	7+3 (n=151)
Febrile neutropenia	211 (69)	104 (68)	107 (71)
Pneumonia	52 (17)	30 (20)	22 (15)
Hypoxia	43 (14)	20 (13)	23 (15)
Sepsis	25 (8.2)	14 (9.2)	11 (7.3)
Hypertension	24 (7.9)	16 (10)	8 (5.3)
Respiratory failure	21 (6.9)	11 (7.2)	10 (6.6)
Fatigue	20 (6.6)	11 (7.2)	9 (6.0)
Bacteremia	18 (5.9)	15 (9.8)	3 (2.0)
Ejection fraction decreased	16 (5.3)	8 (5.2)	8 (5.3)

Innsendt helseøkonomisk modell

Tabell 9: Frekvens av inkluderte bivirkninger i modellen (Kilde: Jazz)

Adverse Event	Vyxeos	SoC
Bacteremia	9.8%	2.0%
Diarrhea	1.3%	5.3%
Ejection Fraction Decreased	5.2%	5.3%
Fatigue	7.2%	6.0%
Febrile Neutropenia	68.0%	70.6%
Hypertension	10.5%	5.3%
Hypotension	5.9%	0.7%

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke gjort en grundig vurdering av bivirkningene i modellen, men endringer i bivirkningsprofil påvirker resultatene i liten grad.

Legemiddelverket godtar modellering av bivirkninger.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet (HrQoL) var ikke endepunkt i studie 301. Jazz har derfor benyttet et eksternt firma (Evidera) til å beregne nyttevekter til de relevante helsestadiene som benyttes i den helseøkonomiske modellen.

Det er ikke utført litteratursøk for å identifisere relevante studier med hensyn på HrQoL for den aktuelle pasientgruppen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske analysen er basert på undersøkelsen til Evidera.

Undersøkelsene til Evidera er ikke basert på pasientrapporterte målinger hos pasienter med AML, men på spørreundersøkelser som tar utgangspunkt i hypotetiske helsetilstander (vignetter) lagt frem for et utvalg av den generelle befolkningen i Edinburgh og London. Basert på time trade-off metodikk ble de besvarte vignettene tilpasset nyttevekter for de ulike helsestadiene og behandlingsforløpene i modellen. Jazz har benyttet behandlingsspesifikke «disutilities» for behandling med henholdsvis CPX-351 og standardbehandling med daunorobicin og cytarabin (3+7) i den helseøkonomiske analysen. Nyttvektene er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Nyttevekter og disutility benyttet i den helseøkonomiske analysen

Utility by Health States

State	Mean	SE
AML	0,550	0,023
Post-induction/consolidation	0,656	0,021
Post-transplant remission	0,859	0,013
Non-intensive therapy/Salvage	0,518	0,023

Induction/Consolidation/Transplant Decrements

Decrement	Mean	SE
Disutility of an induction cycle (SoC)	0,155	0,016
Disutility of an induction cycle (CPX-351)	0,110	0,011
Disutility of a consolidation cycle (SoC inpatient)	0,113	0,012
Disutility of a consolidation cycle (SoC outpatient)	0,102	0,010
Disutility of a consolidation cycle (CPX-351 inpatient)	0,046	0,005
Disutility of a consolidation cycle (CPX-351 outpatient)	0,035	0,004
Disutility of a transplant	0,211	0,022

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er skeptiske til metodikken som ligger til grunn for de anvendte nyttevektene i modellen. Det ble ikke gjort direkte målinger av helserelatert livskvalitet (HrQoL) i studie 301. Det er heller ikke gjort litteratursøk for å identifisere relevante studier. Nyttevektene er basert på en undersøkelse utført av Evidera på oppdrag for Jazz. Det er ikke benyttet validerte generiske eller sykdomsspesifikke måleinstrumenter for å måle HrQoL.

I mangel av data på HrQoL fra studie 301 mener Legemiddelverket det burde vært gjort et systematisk litteratursøk i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger (7). Det foreligger flere publiserte artikler vedrørende HrQoL hos pasienter med AML som har vært utgangspunkt i nylige gjennomførte metodevurderinger av pasienter med AML hos Legemiddelverket (8, 9). Det er til dels store forskjeller i anvendte nyttevektene i disse metodevurderingene sammenlignet med nyttevektene som benyttes i metodevurderingen av CPX-351. Legemiddelverket mener nyttevekter basert på egenutviklede vignetter gjennomført på en ikke nødvendigvis representativ befolkning medfører stor usikkerhet i resultatene. Legemiddelverket mener derfor at nyttevekter basert på systematisk litteratursøk er å foretrekke fremfor nyttevekter basert på vignetter i denne metodevurderingen.

Av hensyn til konsistens med tidligere utførte metodevurderinger har Legemiddelverket derfor valgt å justere nyttevektene som benyttes i den helseøkonomiske modellen. Dette innebærer også at Legemiddelverket mener det ikke foreligger god nok dokumentasjon til å rettferdiggjøre behandlingsspesifikke nyttevekter mellom behandlingsarmene i modellen. For at nyttevektene i modellen i større grad skal samsvare med nyttevektene som ble brukt i metodevurderingene av midostaurin og gemtuzumab ozogamicin (8, 9) har Legemiddelverket justert nyttevektene i basecase analysen til Jazz. Endringer i nyttevekter har forholdsvis liten betydning for resultatene og Legemiddelverket har tilpasset nyttevektene til å være i samsvar med metodevurderingen av midostaurin.

Nyttevekter post HSCT er basert på studien til Kurosawa et al. (10) som også lå til grunn for nyttevekter post HSCT i metodevurderingene av midostaurin og gemtuzumab ozogamicin. Nyttevekter som benyttes i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Tabell 11.

Tabell 11: Nyttevekter i Legemiddelverkets hovedanalyse

Utility by Health States

State	Mean
AML	0,710
Post-induction/consolidation	0,740
Post-transplant remission	0,740
Non-intensive therapy/Salvage	0,530

Induction/Consolidation/Transplant Decrements

Decrement	Mean
Disutility of an induction cycle (SoC)	0,062
Disutility of an induction cycle (CPX-351)	0,062
Disutility of a consolidation cycle (SoC inpatient)	0,000
Disutility of a consolidation cycle (SoC outpatient)	0,000
Disutility of a consolidation cycle (CPX-351 inpatient)	0,000
Disutility of a consolidation cycle (CPX-351 outpatient)	0,000
Disutility of a transplant	0,100

Legemiddelverket har endret nyttevekter i den helseøkonomiske analysen til å være i samsvar med andre metodevurderinger av behandlinger for AML.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Den helseøkonomiske analyse er en kostnad per QALY-analyse (CUA) som beregner merkostnad per vunnet QALY. Modellen predikerer også merkostnad per vunnet leveår. I analysen sammenlignes en kombinasjon av daunorubicin og cytarabin (CPX-351) med dagens standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (3+7) i løst kombinasjon til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapi relatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

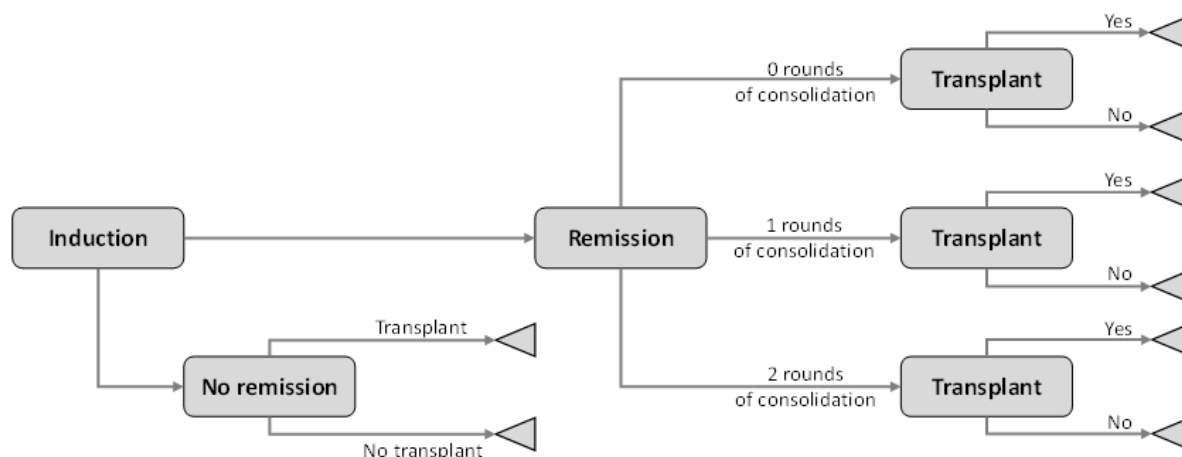
Modellbeskrivelse

Modellen simulerer 3 ulike behandlingsforløp for pasienter med sekundær AML²:

1. Pasienter som responderer på induksjonsbehandling terapi, får konsolideringsbehandling samt gjennomgår hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).
2. Pasienter som responderer på induksjonsterapi, får konsolideringsbehandling, men som ikke gjennomgår HSCT.
3. Pasienter som ikke responderer på induksjonsbehandling og får HSCT, non-intensive therapy, salvage therapy eller BSC som påfølgende behandling.

Dette er illustrert i Figur 6

Figur 6: Behandlingsforløp



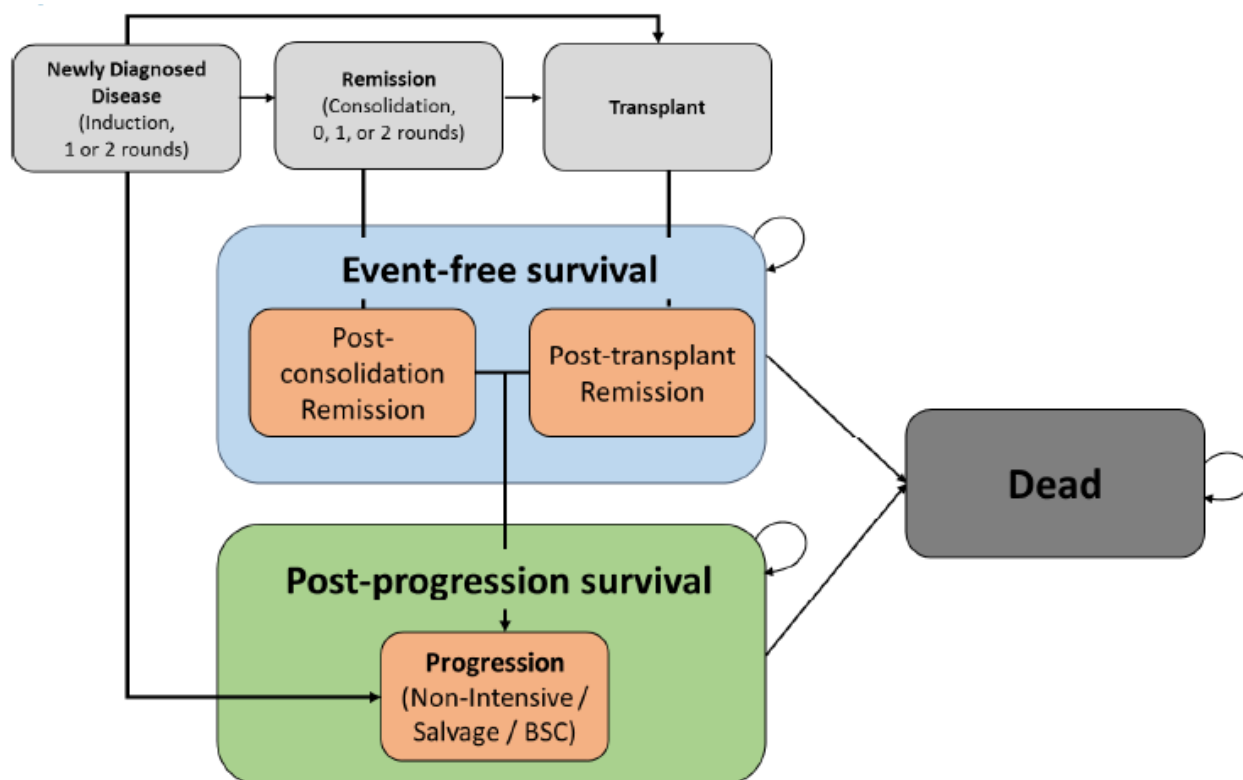
² Behandlingsforløpene er identiske for de to behandlingalternativene.

Modellen er basert på levetidsanalyser fra studie 301. De ulike behandlingsforløpene er forbundet med separate overlevelseskurver basert på studiedata. Pasientene i modellen starter med nydiagnostisert AML og andelen av pasienter til hvert behandlingsforløp beregnes på bakgrunn av studiedata fra 301.

I hver syklus kan pasientene forbli i samme behandlingsforløp/helsestadium eller sykdommen kan forverres og pasientene går til nye behandlingsforløp. Pasientene kan gå gjennom helsestadiene 'Event-free survival', 'Post-progression survival' og død avhengig av behandlingsforløp. Sannsynligheten for at pasientene forverres er basert på estimerte overgangssannsynligheter som beregnes på bakgrunn av data fra studie 301 og regresjonsanalyser. Modellstrukturen er vist i Figur 7.

Modellen opererer med en sykluslengde på 1 uke de første to årene og deretter sykluslengder på 8 uker. I løpet av hver syklus akkumuleres kostnader og helsenytt for de to behandlingsalternativene gjennom modellens tidshorisont. Avslutningsvis sammenlignes de totale kostnadene og helsegevinstene som oppnås ved de to behandlingsalternativene. Startalder for pasientene i modellen er basert på data fra studie 301 der 64 % av pasientene var i aldersgruppen 60-69 år, og 36 % av pasientene var i aldersgruppen 70-75 år. Dette gir en gjennomsnittsalder ved start i modellen på ca. 68 år.

Figur 7: Modellstruktur



Abbreviation: BSC = best supportive care

Legemiddelverkets vurdering av modell, metode og forutsetninger

Den innsendte modellen er en kohort modell med forskjellige helsetilstander der overgangssannsynligheter mellom helsestadiene er basert på levetidsanalyser fra studie 301. Denne tilnærmingen er mye brukt i helseøkonomiske evalueringer innen onkologi. Legemiddelverket mener imidlertid den innsendte modellen er unødvendig komplisert. Jazz har splittet pasientpopulasjonen i studie 301 for å modellere ulike behandlingsforløp med ulike overgangssannsynligheter. Dette introduserer mange tilleggssanalyser vedrørende ekstrapolering av effekt som benyttes i modellen (se kapittel 4.1.1). Flere av antagelsene i forhold til valgt parametrisering er ikke mulig for Legemiddelverket og endre, og det er derfor heller ikke mulig for Legemiddelverket å vurdere hvordan disse påvirker resultatene. Legemiddelverket etterspurte en modell som var åpen for å gjøre endringer i alle parametre, men har ikke fått dette. Jazz leverte i stedet analyser som viste at endringer i ekstrapolering i andre levetidsanalyser enn OS etter HSCT gjorde små utslag. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket akseptert modellen til tross for at det ikke er mulig å gjøre endringer på potensielt viktige parametre. Legemiddelverket mener likevel en enklere og bedre tilnærmingen hadde vært å modellere effekt direkte fra studiedata fra studie 301 for hele pasientpopulasjonen.

Tilsvarende modell som den Legemiddelverket ble tilsendt ble også sendt til National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for vurderingen av CPX-351 i England. På bakgrunn av vurderinger fra ekspertgrupper i England har modellen til Jazz blitt oppdatert flere ganger. Legemiddelverket etterspurte en modell med samme forutsetninger som den siste oppdatering fra England. Denne har ikke blitt levert til Legemiddelverket. Jazz svarte at endringene av forutsetninger i denne modellen virket i forskjellige retninger på resultatene. Ifølge Jazz ga resultatene fra den oppdaterte modellen lignende resultater som deres basecase med en økning i inkrementelle kostnader på ca. 8 %, og inkrementelle QALY på ca. 4 %. Detaljer om Jazz sitt tilsvarende til innsendelse av sist oppdaterte modell samt hvordan disse påvirker analysene er vist i appendiks 2. Ingen av endringene omfatter framskriving av effekt etter HSCT, som er en viktig driver av resultatene fra modellen. Jazz sendte imidlertid en oppdatert modell som inkluderte ekstrapolering av effekt etter HSCT basert på en cure-tilnærming³. De valgmulighetene som er lagt inn i modellen post HSCT OS gir store endringer i modellens resultat. Legemiddelverket etterspurte også en modell som var basert direkte på studiedata fra hele den relevante pasientpopulasjonen i studie 301, samt en modell med siste oppdaterte Kaplan-Meier data. Disse har heller ikke blitt levert til Legemiddelverket, noe som introduserer usikkerhet i beslutningsgrunnlaget. Dette er ikke optimalt, men Legemiddelverket mener likevel at innsendt modell er tilstrekkelig for å kunne gjøre en metodevurdering av CPX-351.

Legemiddelverket aksepterer den oppdaterte modellen til tross for at den er unødvendig komplisert, og ikke transparent i forhold til å gjøre endringer i relevante parametre.

³ Cure modeller antar lik dødelighet for pasienter som er «kurert» i statistisk forstand og den generelle befolkningen. I dette tilfellet er imidlertid dødeligheten for «kurerte» pasienter etter HSCT justert med en faktor på 2,35 for å ta hensyn til at «kurerte» pasienter post HSCT har høyere dødelighet enn den generelle befolkningen på grunn av risiko for tilbakefall, risiko for graft vs host disease etc.

4.1.1 Framskrivning av effekt

Post hoc analyser av de kliniske dataene fra 301 studien ble gjort for å kvantifisere rater, andeler og estimere overgangssannsynligheter for å modellere hvordan pasienter forflytter seg i modellen, tilsammen 15 ulike analyser. Alle analysene ble kontrollert for stratifiseringsfaktorene AML type og alder. Analysene hevdes å modellere den direkte sammenhengen mellom behandling og hvert enkelt utfall. I de analysene hvor variabelen *behandling* ikke var statistisk signifikant, ble *behandling* ekskludert fra modellen. I disse tilfellene hevdes det at det modellerte utfallet derfor er den direkte effekten av andre eksplanatoriske variabler og ikke *behandling*. Tabellen under viser en oversikt over de 15 regresjonsanalysene.

Tabell 12 Beskrivelse at de 15 post hoc analysene som gir input til den helseøkonomiske modellen

Analysis	Description	Technical Details	Purpose
1	Percentage of patients who receive a second round of induction therapy	Logistic regression (ITT)	Required for simulating who have 1 or 2 rounds of induction therapy
2	Percentage of patients who achieve remission post-induction	Logistic regression, adjusting for number of rounds of induction therapy. Evaluating remission at "Date of Post-induction Response"	Required for simulating who achieve remission (CR and Cri)
3	Percentage of patients who receive 0, 1, or 2 rounds of consolidation among those who achieve remission	Multinomial logistic regression, adjusting for number of rounds of induction therapy	Required for simulating number of consolidation rounds
4	Percentage of patients who receive HSCT among those who achieve remission	Logistic regression, adjusting for number of rounds of induction therapy and number of rounds of consolidation	Required for simulating who receive HSCT among those who achieve remission
5	Percentage of patients who receive HSCT among those who do not achieve remission	Logistic regression, adjusting for number of rounds of induction therapy	Required for simulating who receive HSCT among those who do not achieve remission
6	Mean time elapsed between "Date of Randomization" and "Date of Post-induction Response"	Linear regression model for the time elapsed between these two time points, adjusting for number of rounds of induction therapy	Required to estimate the shift of post-remission survival for patients who achieve remission
7	Mean time elapsed between "Date of Post-induction Response" and "End Date of Consolidation Last Treatment" (last round)	Linear regression model for the time elapsed between these two time points, adjusting for number of rounds of induction therapy and number of rounds of consolidation	Required to estimate the shift of post-consolidation survival for patients who achieve remission
8	Mean time elapsed between "End Date of Consolidation Last Treatment" (last round) and "Start Date of Stem Cell Transplant"	Linear regression model for the time elapsed between these two time points, adjusting for number of rounds of induction therapy and number of rounds of consolidation	Required to estimate the shift of post-transplant survival for patients who achieve remission

Analysis	Description	Technical Details	Purpose
9	OS among patients who do not achieve remission	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy Outcome: Time to death Entry time: "Date of Randomization" Censoring time: "Date of Last Contact"	Required for a partitioning survival model among those who do not achieve remission
10	Time to HSCT or death among patients who do not achieve remission	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy Outcome: Time to HSCT or death Entry time: "Date of Randomization" Censoring time: "Date of Last Contact"	Required for a partitioning survival model among those who do not achieve remission
11	Time to progression or HSCT or death among patients in pathways G and H	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy Outcome: Time to progression or HSCT or death Entry time: "Date of Randomization" Censoring time: "Date of Last Examination"	Required for a partitioning survival model among those who do not achieve remission
12	Post-consolidation OS among patients who achieve remission but not receive transplant	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy and rounds of consolidation Outcome: Time to death Entry time: "End Date of Consolidation Last Treatment" (last round) Censoring time: "Date of Last Contact"	Required for a post-consolidation partitioning survival model among patients who achieve remission but not receive transplant
13	Post-consolidation EFS among patients who achieve remission but not receive transplant	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy and rounds of consolidation Outcome: Time to relapse or death Entry time: "End Date of Consolidation Last Treatment" (last round) Censoring time: "Date of Last Examination"	Required for a post-consolidation partitioning survival model among patients who achieve remission but not receive transplant
14	Post-HSCT OS among patients who achieve remission and receive transplant	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy and rounds of consolidation Outcome: Time to death Entry time: "Start Date of Stem Cell Transplant" Censoring time: "Date of Last Contact"	Required for a post-HSCT partitioning survival model among patients who achieve remission and receive transplant
15	Post-HSCT EFS among patients achieve remission and receive transplant	Parametric survival models, adjusting for number of rounds of induction therapy and rounds of consolidation Outcome: Time to relapse or death Entry time: "Start Date of Stem Cell Transplant" Exit time: "Date of Last Examination"	Required for a post-HSCT partitioning survival model among patients achieve remission and receive transplant

Utfallene i disse analysene ble summert deskriptivt, og deretter analysert i regresjonsmodeller for å undersøke hvordan ulike pasientkarakteristika påvirket utfallet. Alderskategori og AML type ble inkludert i alle analysene, mens behandling, antall runder induksjon og antall runder konsolidering ble beholdt i analysen dersom de var statistisk signifikante gjennom både uni- og multivariable analyser.

Analysene som estimerer andel pasienter som

- får 2 runder induksjon (analyse 1)
- oppnår remisjon post-induksjon (analyse 2)
- får 0, 1 eller 2 runder konsolidering (analyse 3)
- får HSCT etter oppnådd remisjon (analyse 4)
- får HSCT uten oppnådd remisjon (analyse 5)

er satt inn i modellen som odds ratio med 95 % konfidensintervall (KI) uten mulighet for å gjøre endringer.

Jazz brukte lineær regresjon for å estimere gjennomsnittlig antall uker (med standardavvik)

- mellom randomisering og post-induksjons respons hos pasienter som oppnår remisjon (analyse 6)
- mellom post-induksjons respons og siste konsolidering hos pasienter som oppnår remisjon (analyse 7)
- mellom siste konsolidering og HSCT hos pasienter som oppnår remisjon (analyse 8)

Resultatene er satt inn i modellen uten mulighet for å gjøre endringer i det estimerte antall uker.

Forløpsdataene for analysene 9-15 ble parametrisert og framskrevet. I henhold til dokumentasjonen er det testet følgende parametriske funksjoner: eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma. Jazz beskriver at valg av kurve involverte flere trinn:

- Tilpasning av funksjon hvor behandling var både stratifisert og kontrollert. AICC og BIC for de ulike funksjonene ble så anvendt for å vurdere kurvetilpasning, men uten kovariater
- Grafisk vurdering av tilpasning ved hjelp av diagnostiske plot
- Vurdering av proporsjonal hasard ved hjelp av diagnostiske plot
- Vurdering av klinisk plausibilitet av framskrevet del av kurvene ved hjelp av vurdering rundt estimert mean/median, hvordan langtidsekstrapoleringen ser ut i forhold til observerte data og sammenlikning med eksterne data

Det er svært begrenset mulighet til å teste betydningen av ulike parametriske funksjoner for forløpsdataene. Under listes de ulike forløpsanalysene med valgt funksjon opp:

- OS hos pasienter som ikke oppnår remisjon (analyse 9) parametrisert med lognormal funksjon.
- Tid til HSCT eller død hos pasienter som ikke oppnår remisjon (analyse 10) parametrisert med lognormal funksjon.
- Tid til HSCT eller progresjon blant pasienter som ikke oppnår remisjon (analyse 11) parametrisert med generalisert gamma funksjon.
- Post-konsoliderings OS hos pasienter som oppnår remisjon men ikke HSCT (analyse 12) parametrisert med loglogistisk funksjon.
- Post-konsoliderings EFS hos pasienter som oppnår remisjon men ikke HSCT (analyse 13) parametrisert med Weibull funksjon.
- Post HSCT OS hos pasienter som oppnår remisjon og får transplantasjon (analyse 14) parametrisert med Gompertz funksjon. Lognormal og mixture cure mulig som valgmulighet for begge behandlingsarmene.

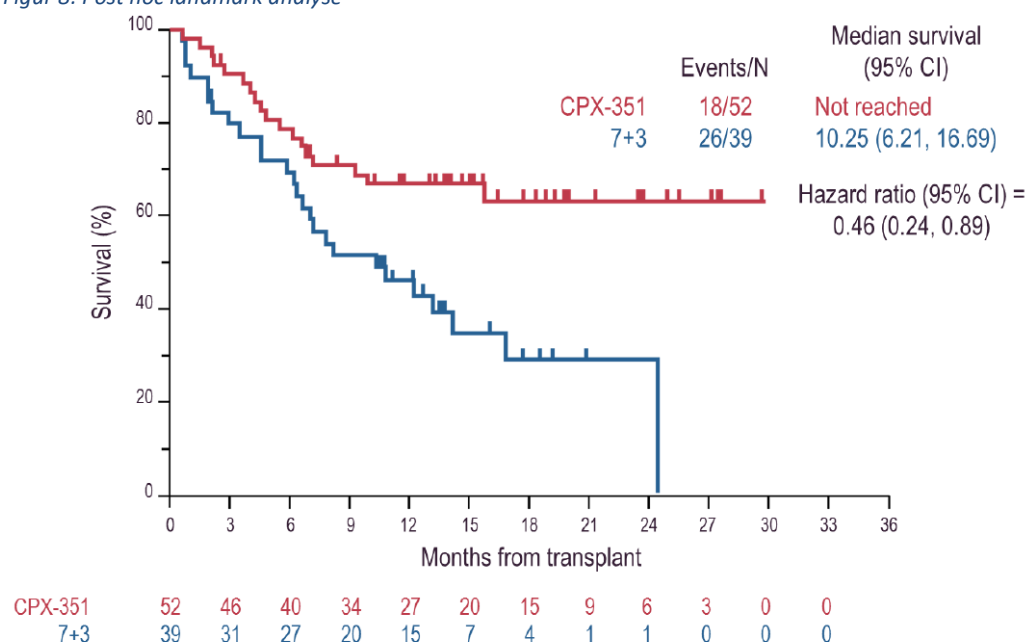
- Post HSCT EFS hos pasienter som oppnår remisjon og får transplantasjon (analyse 15) parametrisert med lognormal funksjon. Eksponentiell funksjon mulig som valgmulighet kun for komparatorarmen.

Legemiddelverket etterspurte en modell hvor det var mulig å bruke data fra 301 studien direkte inn i modellen som valgmulighet i stedet for de 15 regresjonsanalysene for å undersøke betydningen av disse utfallene på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket etterspurte også mulighet for å teste flere ulike forløpsdatafunksjoner av samme grunn (analysene 9-15). Jazz leverte ikke dette. Det ble lagt inn mulighet for å velge en mixture cure tilnærming, men kun for utfallet av analyse 14, post HSCT OS hos pasienter som oppnår remisjon og får transplantasjon.

Post HSCT OS

For pasienter som oppnår remisjon og får transplantasjon har Jazz valgt framskriving med Gompertz funksjon basert på en post hoc landmark analyse for pasienter som fikk HSCT. Det er også denne kurven som danner basis for mixture-cure modellen som kan velges i modellen.

Figur 8: Post hoc landmark analyse



Kaplan-Meier curve for OS landmarked at SCT; ITT analysis population. CI – confidence interval; ITT – intention-to-treat; OS – overall survival; SCT – stem cell transplant. Source.

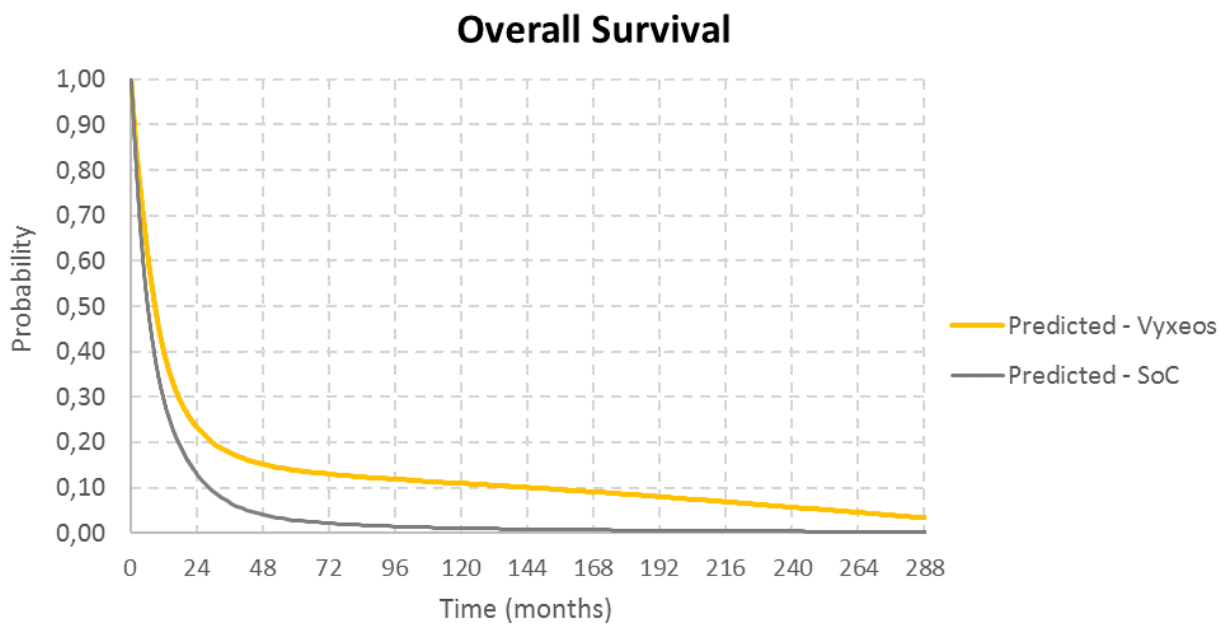
Tabellen under viser forskjell i overlevelse for post HSCT basert på de tre ulike valgmulighetene i modellen.

Tabell 13: Overlevelse med ulik framskriving for post HSCT populasjonen

Ekstrapolering	Legemiddel	Andel % 5 års overlevelse	Andel % 10 års overlevelse
Gompertz	CPX-351	20,20 %	19,1 %
	3+7 regime	0 %	0 %
Lognormal	CPX-351	12,4 %	5 %
	3+7 regime	2,5 %	0,3 %
Mixture-cure	CPX-351	67,5%	60,7%
	3+7 regime	18,8%	16,9 %

Jazz har validert modellen ved å generere en vektet OS og EFS for hele populasjonen mot fase III studien. Vektene ble bestemt av pasientkarakteristika (dvs. prosentandel av pasienter i hver aldersgruppe og hver AML-type) og sannsynlighetene for induksjonsrunder, konsolideringsrunder, transplantasjon og tilbakefall predikert av de logistiske regresjonene.

Figur 9: Simulert overlevelse for ITT populasjonen



Tabell 14: Oversikt over overlevelse for hele ITT populasjonen basert på ulike framskriving av post HSCT

Ekstrapolering	Legemiddel	Median overlevelse	Andel 2-års overlevelse ⁴
Studiedata	CPX-351	9,56 mnd	28 %
	3+7 regime	5,95 mnd	14 %
Gompertz	CPX-351	9 mnd	23 %
	3+7 regime	6 mnd	13 %
Lognormal	CPX-351	9 mnd	23 %
	3+7 regime	6 mnd	13 %
Mixture-cure	CPX-351	9 mnd	25 %
	3+7 regime	6 mnd	15 %

Legemiddelverkets vurdering av effektfamskriving

Oppsplitting av de kliniske dataene fra 301 studien i 15 ulike analyser gjør modellen unødvendig komplisert. Når resultatene fra disse 15 analysene er lagt inn med svært begrenset mulighet for å gjøre endringer, blir det vanskelig å vurdere hvor stor innvirkning de ulike regresjonsanalysene har på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Som beskrevet over etterspurte Legemiddelverket både kliniske data og flere valgmuligheter, men Jazz leverte ikke det. De valgmulighetene som er lagt inn i modellen gjelder utfallet post HSCT OS og de mulige valgene her gir svært store endringer i modellens resultat.

Som beskrevet tidligere er det forhold ved studiedesignet som gir vesentlig usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt for OS. OS kurven fra studien reflekterer et forløp med flere runder behandling og konsolidering hvor det på et gitt tidspunkt også skjer en ny intervensjon (dvs HSCT) for noen pasienter. Resultatene fra studien kan indikere at HSCT øker overlevelsen. At overlevelsen etter HSCT er høyere for pasienter i intervensjonsarmen kan skyldes at flere pasienter her hadde CR/CRi. Når designet var åpent og andelen som hadde CR/CRi og mottok HSCT var vesentlig høyere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen kan ikke seleksjonsbias utelukkes. Ekstrapolering av OS hos pasienter som mottar HSCT er videre basert på post hoc Landmark analyse av pasienter som fikk HSCT. Det er risiko for bias når det kommer til subjektive utfall som vurdering av transplantasjon eller ikke spesielt siden det heller ikke var definert tydelige kriterier i studien for hvem som skulle gjennomgå HSCT. Pasientkarakteristika hos de som fikk HSCT indikere dette. Bias i seleksjon av hvilke pasienter som skulle gjennomgå HSCT (post-randomisering) vil kunne påvirke sammenlikning av utfallet etter HSCT i de to behandlingsarmene. Landmark analyser har flere svakheter:

1. Valg av tidspunkt: Det angis i litteraturen at en stor ulempe med metoden er at valg av tidspunkt er avgjørende for konklusjonen, dvs. ulike tidspunkt gir ulike resultater. Hvis valg av landmark tidspunkt gjøres basert på inspeksjon av data, introduseres ytterligere bias i analysen. Derfor skal valg av landmark punkt gjøres før dataene analyseres og basert på et klinisk relevant tidspunkt (for eksempel ved slutten på induksjon).

⁴ Nye KM data i forbindelse med sikkerhetsoppdatering cut-off 3. august 2018

2. Pasienter som dør før landmark punktet ekskluderes fra analysen og bidrar således ikke til analysen videre, samt at pasienter som responderer etter landmarkpunktet analyseres som non-respondere. Framskrivning av overlevelsedata er beheftet med usikkerhet, og dette introduserer ytterlige usikkerhet.
3. Tolkning: Respondere kan overleve lenger enn ikke-respondere, men ikke pga. effekten av respons på overlevelsen, men fordi respons heller kan indikere pasienter med karakteristika som favoriserer lengre overlevelse. Slik sett svært nyttig i klinisk sammenheng, men bør ikke brukes i slutninger rundt effekt/effektiviteten til behandlingen. I kostnadseffektivitetssammenheng er det nettopp kvantifisering av intervensjonens effekt vi gjør, og derfor menes Landmarkmetoden som lite egnet i den settingen.

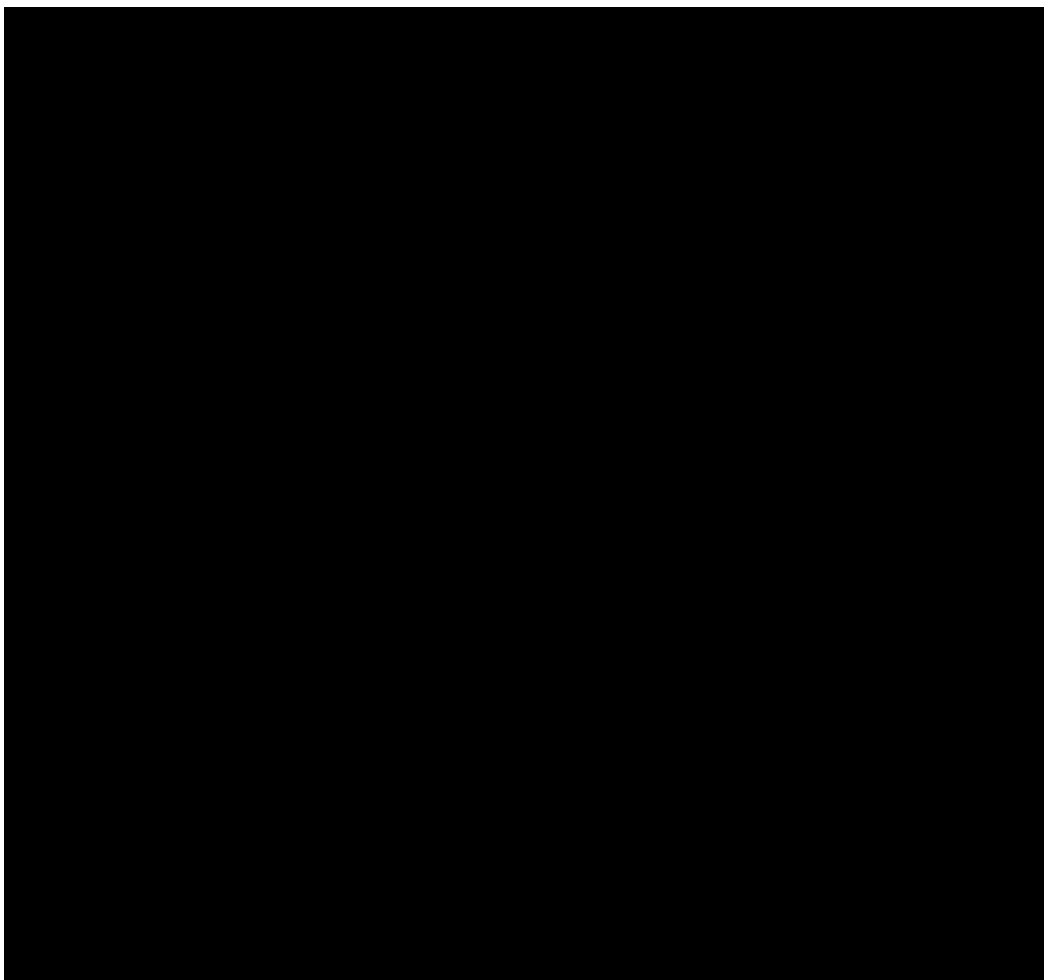
Legemiddelverket mener derfor det er feil å bruke post-HSCT OS basert på post hoc Landmark analyse fra studie 301 som et mål på overlevelse etter HSCT i en kostnad-per-QALY analyse. Ekstrapolering ved bruk av hele pasientpopulasjonen (ITT) hadde gjort det enklere å validere og sammenligne studietrender og ekstrapolering. Jazz hevder at induksjonsbehandling med CPX-351 gjør at overlevelsen er bedre etter HSCT enn hos pasienter som fikk induksjon med 3+7. Jazz hevder at dette sannsynligvis skyldes dypere respons hos pasienter som får behandling med CPX-351 sammenliknet med pasienter som får 3+7. Det finnes imidlertid ikke data i studie 301 som kan bekrefte dette. Jazz viser også til baseline pasientkarakteristika for de som oppnådde CR/CRi i de to armene og hevder disse dataene viser at disse pasientene er like i baseline. Dette bruker Jazz videre for å hevde at pasienter med CR som fikk HSCT hadde bedre overlevelse etter HSCT hvis de fikk CPX-351 sammenliknet med 3+7. Det er flere pasienter som oppnådde CR enn som fikk HSCT, og hvilke kriterier som lå til grunn for utvelgelse av hvilke som faktisk fikk HSCT av de med CR/CRi er ikke beskrevet. Legemiddelverket mener sykdomsstatus ved tidspunkt for HSCT har større betydning enn baseline karakteristika og at utvelgelsen av hvilke pasienter som faktisk fikk HSCT kan være biased. At flere i CPX-351 faktisk oppnådde CR og fikk HSCT sammenliknet med 3+7 er et faktum, men at blant pasienter som fikk HSCT var det høyere andel med CR/CRi i CPX-351 enn i 3+7 gir en ubalanse som favoriserer CPX-351.

AML er en type kreft som generelt er forbundet med at en viss andel overlever sykdommen, og kan anses som kurert i en statistisk forstand ettersom deres betingede dødelighet tilsvarer den generelle befolkningen (11). Dette taler for at ekstrapolering av overlevelse som tilsvarer den generelle befolkningen kan benyttes. I likhet med to andre metodevurderinger av AML som nylig er blitt ferdigstilt fra Legemiddelverket (8, 9) ble en slik tilnærming benyttet. Imidlertid ble dødeligheten i disse sakene ikke satt lik den generelle befolkningen, men høyere med bakgrunn i at pasientene har en høyere risiko for utvikling av sekundære krefthendelser. I Jazz sitt base case benyttes en framskriving med Gompertz funksjon med bakgrunn i at den passer best studiedata og hadde mulighet til å fange opp platået for langtidsoverlevende pasienter i CPX-351 armen. Ettersom Jazz baserer sin framskriving på Figur 8, modelleres ikke noe platå for 3+7 armen. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at 5 års overlevelse ikke er særlig forskjellig fra 10-års overlevelse, da overlevelse over 2-3 år uansett predikerer lange leveutsikter. Studier innenfor sekundær AML viser at det er sannsynlig å oppnå et platå med langtidsoverlevende pasienter etter en HSCT (12) med dagens standard behandling, dette støttes også av registeret Svensk Akutt Leukemi Register (13). Legemiddelverket er av den oppfatningen at andre modeller som mixture-cure vil kunne fange opp et slikt platå bedre enn Gompertz funksjonen og

mener derfor at framskriving med mixture-cure for pasienter etter HSCT reflekterer bedre langtidsoverlevende i begge armer.

Det er en vesentlig svakhet at modellen ikke benytter oppdaterte KM-data som foreligger ved benyttelse av mixture-cure modeller vil det normalt kreve lengre oppfølging (mer modne data) enn hva som ligger til grunn i modellen per i dag.

Modellen antar langt bedre overlevelse for CPX-351 armen enn for 3+7 armen post HSCT basert på Landmark analysen. Jazz mener at pasienter i CPX-351 armen får en dypere respons og har mindre minimal residual disease (MRD) slik at pasientene i denne armen har langt bedre overlevelse etter en HSCT enn pasienter i 3+7 armen. I studie 301 var ikke MRD et endepunkt som ble samlet inn før transplantasjon og Legemiddelverket mener det derfor er vanskelig å godta at det skal være betydelige forskjeller i overlevelsen etter HSCT med bakgrunn i tidligere behandling. Legemiddelverket mener forskjellen i dødelighet mellom CPX-351 og 3+7 armen på nåværende tidspunkt ikke er godt nok dokumentert, og spesielt med tanke på at denne parameteren har avgjørende betydning for resultatene av analysen. I Jazz' analyse finnes ikke tegn på noe platå over langtidsoverlevende i 3+7-armen. Dette er ikke plausibelt i forhold til dagens behandling. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at basecase analysen til Jazz, basert på parametrisering med gompertz etter HSCT, ikke er klinisk plausibel. Dette gjelder også dersom man velger en log-normal tilnærming for parametrisering av OS etter HSCT. Norske klinikere har gitt innspill om at pasienter som lever 2-3 år vil ha stor sannsynlighet for lang levetid. Data fra Svensk Akutt Leukemi register tyder også på et platå i overlevelsen for pasienter som lever lenger enn 2 år. Legemiddelverket godtar imidlertid at flere pasienter får transplantasjon i CPX-351 armen, men mener dødelighet i de to armene etter HSCT bør være lik. Dette er også konsistent med de andre metodevurderingene av behandling for AML som nylig er gjennomført. Modellen til Jazz er imidlertid konstruert slik at OS framskrivningen består av flere segmenter hvor post-HSCT utgjør det med størst betydning for resultatene. Ved å anta lik dødelighet etter HSCT ser det ut til at modellen overpredikerer komparatorarmen i forhold til studiedata. Legemiddelverket mener dette kan være et resultat av modellens oppbygning, men også usikkerhet i hvor mye HSCT påvirker OS ulikt for de to behandlingsarmene gitt skjevheten i sykdomsstatus for de pasientene som mottok HSCT. Figurene under viser hvordan modellen til Jazz predikerer når det antas lik dødelighet etter HSCT og når det antas ulik ved hjelp av en mixture-cure modell.



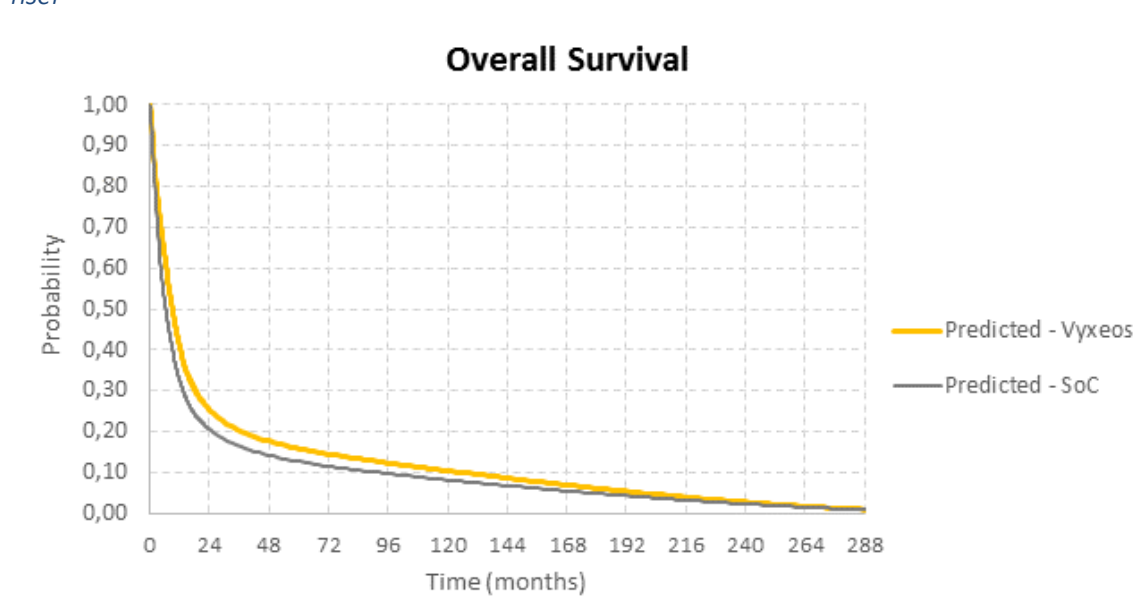
Figur 10: Predikert og observert totaloverlevelse ved antatt lik dødelighet etter HSCT (øverst) og ulik dødelighet etter HSCT (nederst).

Antagelsen om betydelig forbedret overlevelse for undergruppen som har fått påfølgende HSCT etter behandling med CPX-351 sammenlignet med behandling med 3+7 er en avgjørende forutsetning i den helseøkonomiske analysen som påvirker resultatene i meget stor grad. Modellen har svært begrensede muligheter til å velge ulike framskrivningsfunksjoner, og estimerte absolutte overlevelsesandeler i de to armene gir ikke sannsynlige estimater. Gitt trolig bias i post-HSCT OS på grunn av studiedesignet mener Legemiddelverket at overlevelsen i de to armene post HSCT er lik, men at i modellen til Jazz framstår dette scenarioet svært konservativt i forhold til studiedataene. Legemiddelverket mener dette skyldes den unødvendig kompliserte modelleringen og manglende fleksibilitet i modellen Jazz har benyttet. I tråd med diskusjonen over har Legemiddelverket valgt følgende endringer i modellen:

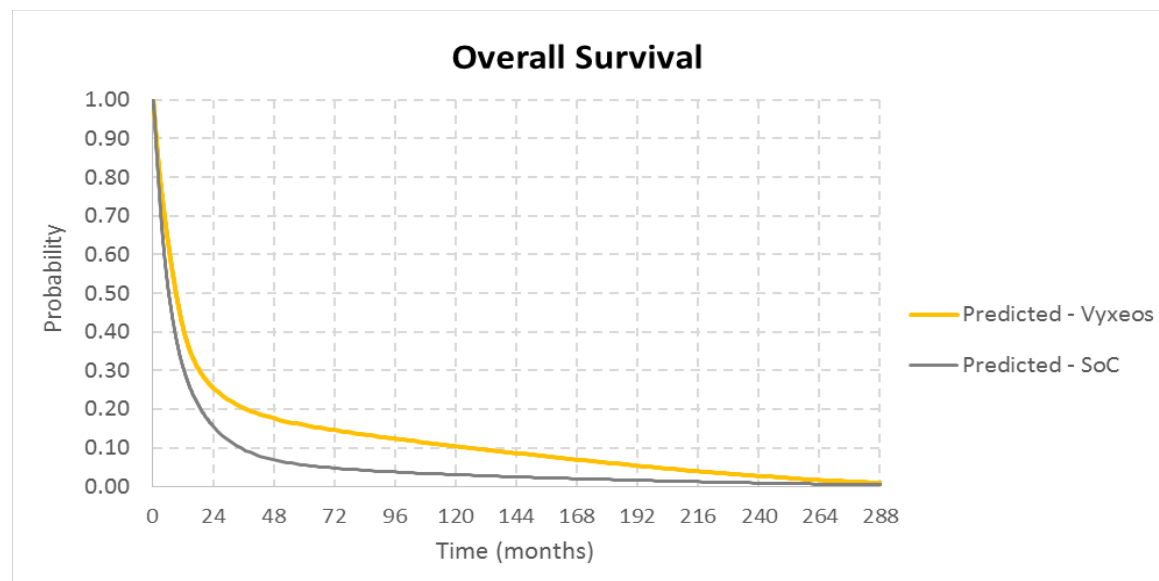
- Framskriving av post HSCT data ved en mixture-cure modell for både CPX-351 og 3+7 armen
- Overlevelse etter HSCT basert på to scenarier. Et scenario med økt OS for CPX-351 sammenlignet med 3+7 etter HSCT, og et scenario med lik dødelighet i begge armer etter HSCT der sannsynlighet for død i 3+7 armen løftes opp til samme nivå som CPX-351 armen

Med Legemiddelverkets scenarier vil total OS kurve bli som i Figur 11 og 12 avhengig av hvilken antagelse om dødelighet etter HSCT som legges til grunn. Begge scenarier gir mindre forskjell mellom kurvene enn i Jazz sin base case (Figur 9).

Figur 11: OS for ITT populasjonen basert på Legemiddelverkets forutsetninger når det antas lik dødelighet i begge armer etter HSCT



Figur 12: OS for ITT populasjonen basert på Legemiddelverkets forutsetninger når det antas økt OS i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen etter HSCT



Totalt sett hadde Legemiddelverket ønsket seg en mindre komplisert modell hvor studiedata ble direkte benyttet inn i modellen. Det hadde gjort det langt enklere å validere modellen. I modellen Legemiddelverket har fått tilsendt (inkludert ulike oppdateringer) er det svært begrenset med

valgmuligheter, og Legemiddelverket kan ikke bruke modellen slik den er nå til å beregne én inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) fordi det ikke er mulig å vurdere de ulike utfallenes innvirkning på det totale resultatet. Legemiddelverket velger å belyse usikkerheten ved å beregne to scenarier. Resultatene blir svært usikre.

Legemiddelverket benytter oppdatert modell (mixture cure modell) i sine analyser. Legemiddelverket har presentert scenarier med og uten antagelse om lik dødelighet mellom behandlingsalternativene etter HSCT.

4.1.2 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske modellen er utført i et utvidet helsetjenesteperspektiv, der kostnader og helsenytt er diskontert med årlige diskonteringsrater på 4 %. Tidshorisonten på analysen er på 30 år, og representerer et livstidsperspektiv for den relevante pasientpopulasjonen.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.3 Kostnader (input data)

I modellen tas det hensyn til følgende kostnader:

- Legemiddelkostnader
- Administreringskostnader,
- Sykehuskostnader
- Kostnader ved HSCT
- Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter
- Kostnader relatert til behandling av bivirkninger.

Innsendt dokumentasjon

Kostnad ved sykehusinnleggelse:

Under behandling av AML i induksjons- og konsolideringsfasene er pasientene innlagt på sykehus. Kostnaden er basert på Innsatsstyrt finansiering (ISF) og DRG-systemet med anvendt DRG-kode 473 Akutt leukemi > 17 år fra 2018. Dette tilsier en kostnad per sykehusbehandling på 156 601 NOK. Jazz antar i sin basecase analyse at 50 % av pasientene vil få CPX-351 i poliklinisk setting i konsolideringsfasen da dette i prinsippet kan settes uten sykehusinnleggelse.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket oppdaterte kostnad ved sykehusinnleggelser til å være basert på ISF 2019. Dette ga en kostnad per sykehusinnleggelse på 170 980 NOK. Legemiddelverket er skeptisk til at pasienter som får CPX-351 i konsolideringsfasen vil få dette i en poliklinisk setting. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mente at pasienter som får behandling med CPX-351 etter all sannsynlighet vil være

innlagt på sykehus under behandling. Legemiddelverket har antatt at alle pasienter som får CPX-351 også vil være innlagt på sykehus under konsolideringsfasen.

Legemiddelverket har endret kostnadene ved sykehusinnleggelser basert på ISF 2019 og endret antagelsen om at pasienter som får behandling med CPX-351 kan få dette i poliklinisk setting.

Legemiddelkostnader:

I tillegg til CPX-351 og cytarabin og daunorubicin (3+7) som brukes i induksjons- og konsolideringsfasene, inkluderer modellen også legemidler som brukes til behandling av pasienter ved utilstrekkelig respons av CPX-351 eller 3+7, dvs pasienter som får 'non-intensive therapy' eller 'salvage therapy'. Legemidlene som er inkludert i modellen er vist i tabellen under. Prisene er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) eks mva. Markedsandeler av ulike legemidler ved 'non-intensive therapy' og 'salvage therapy' er basert på CancerMPact 2015 og innspill fra klinikere.

Tabell 15: Pris (eks mva) for legemidler som inngår i modellen (Kilde: Jazz)

Drug	Cost per Vial (NOK)	Vial Strength
CPX-351	54 450	100 units
Azacitidine	3 327	100 mg
Cytarabine	207	1000 mg
Daunorubicin	228	20 mg
Etoposide	145	100 mg
Fludarabine	1 183	50 mg
GCSF (Pegfilgrastim)	7 994	4 mg
Idarubicin	1 090	5 mg
Mitoxantrone	2 164	20 mg

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelkostnadene er presentert med AUP eks mva. For enkelte av legemidlene som brukes til 'non-intensive therapy' eller 'salvage therapy' foreligger det rabatterte priser. Endringer i pris på disse legemidlene påvirker imidlertid modellen i liten grad. Legemiddelverket har derfor, med hensyn til transparens, valgt å ikke endre legemiddelprisene. Når det endringer i markedsandelene av legemidler som benyttes 'non-intensive therapy' eller 'salvage therapy' påvirker dette også resultatene i liten grad. Legemiddelverket har derfor ikke gjort grundige vurderingene av legemiddelbruken som ligger til grunn for 'non-intensive therapy' og 'salvage therapy'.

Behandling med 3+7 er basert på DRG kode 473. I forbindelse med metodevurderingen av midostaurin for AML spurte Legemiddelverket om kostnadene ved legemidler for standardbehandling ved AML var inkludert i DRG vekten. Helsedirektoratet svarte at legemiddelkostnader ved etablert standardbehandling var inkludert i DRG vekten. Legemiddelverket har derfor nullet ut legemiddelkostnadene for cytarabin og daunorubicin i sin hovedanalyse for å unngå dobbelttelling av legemiddelkostnadene.

Legemiddelverket godtar legemiddelkostnadene i modellen, men har antatt at legemiddelkostnadene i 3+7 er inkludert i DRG kode 473 som benyttes for behandling av pasienter med AML.

Administreringskostnader:

Relatert til infusjon av legemidler. Inkluderer også kostnader i forbindelse med sykehusinnleggelser. Kostnadene er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og prisjustert til 2017-priser. Dette tilsvarer en kostnad per infusjon på 1320 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket har satt infusjonskostnader til 0 i sin hovedanalyse, da disse kostnadene antas å være inkludert i DRG koden for pasienter som benyttes for behandling av pasienter med AML.

Legemiddelverket har antatt at infusjonskostnader er inkludert i DRG kode 473.

Kostnad ved HSCT:

Kostnader relatert til allogen stamcellebehandling er basert på DRG kode 481b Allogen stamcelletransplantasjon >17 år fra ISF 2018. Dette tilsier en kostnad per stamcelletransplantasjon på 1 042 055 NOK.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket oppdaterte kostnad ved HSCT til å være basert på ISF 2019. Dette ga en kostnad per stamcelletransplantasjon på 841 951 NOK. I metodevurderingen av midostaurin til behandling av AML ble det antatt at 39 % av pasientene fikk komplikasjoner etter HSCT med en behandlingskostnad basert på DRG 452 A Komplikasjoner ved kirurgisk behandling m/bk. Av hensyn til konsistens ble disse kostnadene også lagt til kostnadene ved HSCT i Legemiddelverkets hovedanalyse, noe som tilsvarer en total kostnad per HSCT på 873 942.

Legemiddelverket har endret kostnadene ved HSCT til å være basert på ISF 2019.

Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter:

Kostnadene er relatert til konsultasjoner, tester, biopsier, blodtransfusjoner etc. Enhetspriser er basert på normaltariffen og DRG systemet, mens ressursbruken er hentet fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Acute Myeloid Leukemia (14) og innspill fra kliniske eksperter. På bakgrunn av dette er kostnaden ved oppfølging og monitorering per behandlingsperiode i ulike behandlingsløp beregnet. Disse er vist i Tabell 16.

Tabell 16: Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter per behandlingsforløp

Therapy	Monitoring Cost (NOK) 2018 per Accrual Period
Induction Therapy	
Vyxeos	21,845
SoC ("3+7," first induction)	23,249
SoC ("2+5," second induction)	21,845
Consolidation Therapy	
Vyxeos	11,842
SoC ("2+5," second induction)	13,246
Non-intensive Therapy**	
Azacitidine	116,488
Low-dose cytarabine	
Salvage Therapy***	
Intermediate-dose cytarabine	65,096
Intermediate-dose cytarabine + daunorubicin	
Intermediate-dose cytarabine + idarubicin	
Intermediate-dose cytarabine + mitoxantrone	
Mitoxantrone + etoposide + cytarabine	
FLAG-IDA	
Best supportive care	
BSC	4,637

Legemiddelverkets vurdering

Endringer i kostnadene vedrørende oppfølging og monitorering av pasienter påvirker resultatene i den helseøkonomiske analysen i liten grad. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en grundig vurdering av antagelsene som ligger til grunn.

Legemiddelverket godtar kostnadene relatert til oppfølging og monitorering av pasienter.

Bivirkninger:

Jazz har ikke inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger i sin basecase analyse. I modellen kan man imidlertid velge å inkludere disse kostnadene med bakgrunn i forekomst av bivirkninger ved behandling med CPX-351 og 3+7 (Tabell 9, Kapittel 3.4.2) og kostnadsanslag som vist i tabellen under.

Tabell 17: Kostnader ved og frekvens av bivirkninger i modellen (Kilde: Jazz)

Adverse Event	Code	DRG Weight	Unit Cost (NOK) 2018	AE Rates – Vyxeos	AE Rates –SoC
Bacteremia	917A	0.047	4,082	9.8%	2.0%
Diarrhea	FD10	0.047	2,041	1.3%	5.3%
Ejection Fraction Decreased	FD10	0.047	2,041	5.2%	5.3%
Fatigue	917A	0.047	2,041	7.2%	6.0%
Febrile Neutropenia	NA	0.047	2,041	68.0%	70.9%
Hypertension	905B	0.042	1,824	10.5%	5.3%
Hypotension	905B	0.042	1,824	5.9%	0.7%
Hypoxia	FD10	0.047	2,041	13.1%	15.2%
Pneumonia	904O	0.05	2,171	19.6%	14.6%
Respiratory Failure	NA	0.047	2,041	7.2%	6.6%
Sepsis	NA	0.047	2,041	9.2%	7.3%
Vyxeos	Weighted average cost		3,395		
SoC			2,882		

Abbreviations: AE = adverse event; DRG = diagnosis-related group; NOK = Norwegian krone SoC = cytarabine + daunorubicin

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket har valgt å inkludere kostnader relatert til behandling av bivirkninger i modellen. Endringer i kostnadsanslagene påvirker resultatene av analysen minimalt, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort grundige vurderinger av kostnadsanslagene i modellen.

Legemiddelverket endret forutsetningen i modellen til å inkludere bivirkningene.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra basecase analysen til Jazz Pharmaceuticals er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 18: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Jazz basecase analyse..

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 297 586	783 841	513 745
Totale QALYs	1,24	0,40	0,84
Totale leveår	2,51	1,04	1,47
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	610 480		
Merkostnad per vunnet leveår	349 175		

4.2.2 Legemiddelverkets analyser

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort egne analyser. Endringer i forutsetninger som er gjort er vist i Tabell 19, inkludert disse endringenes påvirkning på IKER.

Resultatene i Legemiddelverkets to scenarier er vist i Tabell 20 og Tabell 21. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP eks mva.

Tabell 19: Endringer i Legemiddelverkets hovedscenario sammenlignet med basecase analysen til Jazz.

Forutsetning	Jazz basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Størrelse på endring i IKER*
Fremskrivning av OS etter HSCT	Ekstrapolering med Gompertz og forskjellig dødelighet etter HSCT	Cure modell med lik dødelighet i behandlingsarmene etter HSCT	Kap. 4.1.1	+ ca. 1 000 000
Fremskrivning av OS etter HSCT	Ekstrapolering med Gompertz og forskjellig dødelighet etter HSCT	Cure modell med forskjellig dødelighet i behandlingsarmene etter HSCT	Kap. 4.1.1	+ ca. 180 000
Andel pasienter som får CPX-351 i polikliniske setting i konsolideringsfasen	50%	Ingen	Kap. 4.1.3	+ ca. 40 000
Legemiddelkostnader for 3+7 og administreringskostnader av legemidler	Inkludert i tillegg til DRG vekter	Antatt inkludert i DRG vekter	Kap. 4.1.3	+ ca. 25 000
Livskvalitetsvekter	Basert på vignetter	Justert til å være konsistent med andre metodevurderinger av AML	Kap. 3.4.3	- ca. 5 000

DRG vektor	ISF 2018	ISF 2019	Kap. 4.1.3	- ca. 15 000
Kostnader ved behandling av bivirkninger	Ekskludert	Inkludert	Kap. 4.1.3	+ ca. 1 000

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets analyse når det antas lik dødelighet etter HSCT.

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 268 836	711 591	557 245
Totale QALYs	1,19	0,89	0,30
Totale leveår	2,42	1,98	0,44
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	1 862 780		
Merkostnad per vunnet leveår	1 277 545		

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets analyse når det antas økt OS i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen etter HSCT.

	CPX-351	Daunorubicin + cytarabin	Differanse
Totale kostnader	1 268 836	711 165	557 671
Totale QALYs	1,19	0,53	0,66
Totale leveår	2,42	1,31	1,11
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)	851 245		
Merkostnad per vunnet leveår	503 483		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

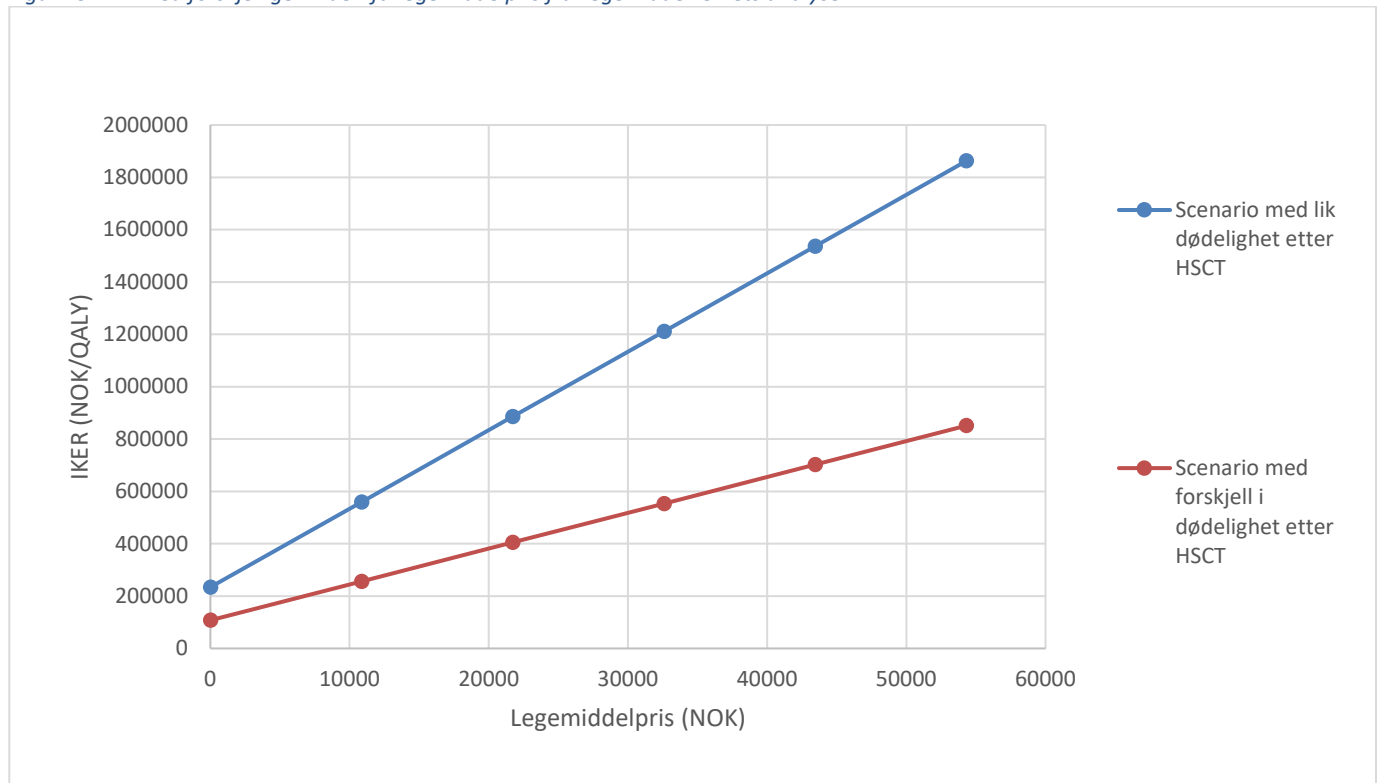
Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for CPX-351.
- Framskrivning av dødelighet etter HSCT.
- Livskvalitetsvekter

Scenarioanalyse med varierende legemiddelpris for CPX-351:

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for CPX-351 er vist i Figur 13.

Figur 13: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets analyser

**Scenario med forskjell i dødelighet etter HSCT**

I en scenarioanalyse der man legger til grunn økt overlevelse for pasienter som har fått CPX-351 sammenlignet med standardbehandling etter HSCT ble kostnad per QALY på ca. 850 000 NOK/QALY. På grunn av mangelfull dokumentasjon av forskjell i dødelighet etter HSCT, mener Legemiddelverket at usikkerheten i resultatene i et slikt scenario blir meget store

Scenarioanalyser med forskjellig framskriving av OS etter HSCT:

	ICER	Kommentar
Gompertz	658 101 NOK/QALY	Brukt i basecase analysen til Jazz. Lite klinisk plausibel da kun CPX-351 armen når et platå og ikke 3+7 armen
Log-normal	1 110 816 NOK/QALY	Lite kliniske plausibel da ingen av armene når et platå.
Mix Cure tilnærming med lik dødelighet etter HSCT	1 862 780 NOK/QALY	Klinisk plausibel, begge armer når et platå. Konservativt scenario i forhold til studiedata.
Mix Cure tilnærming med økt OS i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen etter HSCT	851 245 NOK/QALY	Klinisk plausibel, begge armer når et platå. Mangelfull dokumentasjon av forskjell i OS etter HSCT og dermed stor usikkerhet i resultatene.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER)

Legemiddelverket har valgt å presentere IKER i to scenarier avhengig av om man antar forskjell i dødelighet mellom behandlingsarmene etter HSCT eller ikke. I legemiddelverkets analyser er merkostnad for CPX-351 sammenlignet med standardbehandling med cytarabin og daunorubicin (3+7):

Scenario med lik overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

IKER: ca. 1 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

Scenario med økt overlevelse etter HSCT i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 armen:

IKER: ca. 850 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen. Jazz har beregnet budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i gjennomsnittskostnader per pasient i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelkostnader i forbindelse med induksjons- og konsolideringsbehandling inntreffer i det første behandlingsåret. Kostnader relatert til HSCT inntreffer også i all hovedsak i det første behandlingsåret. Legemiddelkostnader per pasient i senere linjer ⁵ er tilnærmet like og Legemiddelverket har derfor godtatt tilnærmingen Jazz Pharmaceuticals. Legemiddelverket justerte likevel antatte markedsandeler i budsjettberegningene. Legemiddelverket antar at dersom CPX-351 blir godkjent for bruk vil alle aktuelle pasienter få behandlingen, og tilsvarende at ingen vil få behandling dersom det besluttes at man ikke skal benytte behandlingen i spesialisthelsetjenesten. Dersom bruk av CPX-351 blir mindre omfattende i klinisk praksis ved en eventuell innføring av behandlingen, vil budsjettkonsekvensene være overestimert. Kliniske eksperter i Norge mente at antall pasienter som er aktuelle for behandling med CPX-351 virket noe høyt. De beregnede budsjettkonsekvensene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 17,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettberegningene inkluderer kostnader relatert til HSCT, med en antagelse om at ca. 34 % av pasientene i CPX-351 armen får HSCT og at ca. 25 % av pasientene i 3+7 armen får HSCT. Basert på tilsvarende data og antagelser som beskrevet over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 19,7 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

⁵ Non-intensive therapy, salvage therapy og BSC

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte, ressursbruk, alvorlighet og budsjettvirkninger. Basert på innsendt modell er overlevelsen etter HSCT av stor betydning for kostnadseffektiviteten til CPX-351 sammenliknet med 3+7 regimet. Det er stor usikkerhet knyttet til om behandling med CPX-351 gir bedre overlevelse etter HSCT enn 3+7. I samsvar med studiedata er det antatt at ca 1/3 av pasientene gjennomgår HSCT etter behandling med CPX-351. Legemiddelverket mener forskjellen i dødelighet etter HSCT som ligger til grunn i Jazz sitt basecase ikke er godt nok dokumentert. Dersom det også tilkommer data som på et sikrere grunnlag viser at overlevelsen er bedre etter HSCT ved behandling med CPX-351 vil dette kunne bedre kostnadseffektiviteten sammenliknet med dagens behandling.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 – 18 QALY.

I legemiddelverkets analyser er merkostnad for CPX-351 sammenlignet med 3+7 på ca. 850 000 NOK per vunnet QALY og 1 850 000 NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser avhengig av om man legger til grunn henholdsvis økt OS i CPX-351 armen sammenlignet med 3+7 etter HSCT eller lik dødelighet etter HSCT.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Vyxeos ved behandling av høyrisiko sekundær AML vil være om lag 17,5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettberegninger for spesialisthelsetjenestens totale budsjett tilsier budsjettkonsekvenser på ca. 19,7 millioner NOK når man inkluderer kostnader i forbindelse med stamcelletransplantasjon.

Statens legemiddelverk, 14-11-2019

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristian Samdal
Randi Krontveit
Helle Endresen
saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2018 [updated 27.09.2018. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>.
2. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Vyxeos [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information_no.pdf.
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cytarabin [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8190.pdf>.
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Cerubidin [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05871.pdf>.
5. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(26):2684-92.
6. European Medicines Agency. Assessment report Vyxeos 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>.
8. metoder N. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/gemtuzumab-ozogamicin-mylotarg>.
9. Nye metoder. Midostaurin (Rydapt) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/midostaurin-rydapt>.
10. Kurosawa S YH, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Kanamori H, et al. Decision Analysis of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemotherapy in Cytogenetically Standard-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: The Impact of FLT3-ITD Profile. Blood. 2014;124(21):1221.
11. Andersson TM, Lambert PC, Derolf AR, Kristinsson SY, Eloranta S, Landgren O, et al. Temporal trends in the proportion cured among adults diagnosed with acute myeloid leukaemia in Sweden 1973-2001, a population-based study. Br J Haematol. 2010;148(6):918-24.
12. Boddu P, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Ravandi F, Verstovsek S, Jabbour E, et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. Blood advances. 2017;1(17):1312-23.
13. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Akut myeloisk leukemi (AML) Kvalitetsrapport från Nationella AML-registret för diagnosår 1997-2014. 2016.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. 2017.

APPENDIKS 1: ENDRINGER I MODELLFORUTSETNINGER

Vedlegget inneholder spørsmål sendt til firma om modellen som ble sendt til NICE i England, med svar fra Jazz Pharmaceuticals.

Question 1: What changes were requested by NICE or the ERG between the submission of the Norway model and the final NICE review?

As discussed at the meeting June 21st 2019, the model submitted to NoMA end of June 2018 incorporated the majority of the changes requested by NICE and ERG to the NICE model. Hence, the model submitted reflected the current model at that point in time. However, since end of June additional requests and model changes were implemented.

Several model updates were hence implemented in July 2018 (after the model was submitted to NoMA) in response to ERG feedback. The modifications made in the model for the final company base case, which included all ERG proposed changes except those suggesting alternative post-transplant survival projections, are summarized in Table 1. The effects of alternative post-transplant survival projection were discussed in detail in the NICE meetings and are summarized in Question 2, below. The most significant changes were to the handling of event-free survival post-transplant and the application of a lower age-adjusted utility for patients with long-term remission post-transplant. These changes acted in opposing directions and were similar in magnitude, so on balance the ICER value was minimally affected by them with incremental QALYs increased 4%, while incremental costs increased by 8%.

Table 1. Summary of ERG Model Modifications

ERG Modification	Explanation (adapted from ERG Report Section 6)
Post-transplant outcomes based on overall survival (OS) only	For transplant responder patients, the ERG suggested using of a two-state model, where patients are either in remission or are dead (informed only by the OS analysis). This is also consistent with the assumption for patients who received transplant but did not achieve response. The prognosis of these high-risk patients who experience a relapse post-transplant is poor, and it is expected that these patients would spend a short amount of time in the relapsed health state before death, thus any bias introduced is likely to be small.
Adjustment of general population mortality for transplant patients using a standardized mortality ratio (SMR) of 2.35	The ERG considered a higher post-transplant mortality than the general population mortality, based on a published study ¹ . General mortality rates were adjusted using a SMR to reflect that patients would not fully regain normal life expectancy post-transplant. The estimated life expectancy in these patients was assumed to be 30% lower than the general population, resulting in an SMR of about 2.35 (2.25 for males and 2.47 for females) based on the UK gender distribution.
Utility estimate for patients in the post-transplant remission health state, further adjusted for age	Post-transplant remission patients have a lower quality of life than that of the general population. The ERG applied a utility value of 0.75, which was the value applied in the company's scenario analysis for patients in post-transplant remission. This value is also consistent with studies examining the HRQL of AML post-transplant ² and in other NICE submissions for AML ³ .
	Additionally, an adjustment to the utility value for durable remission in post-transplant patients for aging was applied based on a published study ⁴ . Since a potential benefit of CPX-351 is that more patients may receive transplant and thus achieve long-term cure, the benefits of CPX-351 extend over a long period. The ERG suggested that age-adjusted utility values should be applied to account for natural reductions in HRQL with increased age.
Equivalent quality of life for CPX-351 and 3+7 patients while on induction and consolidation treatment	Treatment-related disutility values applied in the model were based on vignettes which described a more favourable safety profile for CPX-351 (i.e., smaller disutility) than for 3+7. The ERG estimated a mean utility value for each treatment phase and applied it to both the CPX-351 and 3+7 arms.
Vial usage reflecting the distribution of body surface area (BSA), and the mean BSA re-weighted to reflect the gender distribution in Study 301	The ERG suggested using the "method of moments" ⁵ to estimate vial usage, as this approach accounts for the distribution of BSA in the population. For usage of second-line therapy, this method was not applied since the usage was primarily balanced between arms. Furthermore, the ERG re-estimated the mean BSA based on gender-specific BSA from a published study ⁶ that was re-weighted to reflect the gender distribution in the 301 study. The mean BSA increased from 1.79 m ² to 1.83 m ² , and consequently the number of vials per dose increased for CPX-351 during induction and decreased during consolidation.
Reduced number of hospital days during the consolidation period	The number of hospital days during the consolidation period decreased from 30 days to 7 days for both CPX-351 and 7+3. The ERG suggested that 30 days was an overestimation compared with the hospitalization duration in the trial and was inconsistent with quality of life assumptions (where patients were hospitalized for 7 days when receiving consolidation therapy).

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens standardbehandling behandling med daunorubicin og cytarabin. I den innsendte helseøkonomiske modellen var gjennomsnittsalder for pasientene ca. 68 år basert på data fra Studie 301. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mente at dette virket noe høyt, og anslo gjennomsnittsalderen i klinisk praksis i Norge til å være 60-65 år for de aktuelle pasientgruppene. Legemiddelverket har valgt å presentere alvorlighetsberegningene som et intervall basert på et aldersspenn på 60-65 år.

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata og innspill fra kliniske eksperter i Norge. Gjennomsnittsalder er anslått som et intervall på 60-65 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALYs_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁷ og Burström et al (2001)⁸. Tabell 23 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁷ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁸ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 22: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	60-65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	19,3-15,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,1-1,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	18,2-14,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 14,7 – 18,2 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁹.

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

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

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

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 23: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten utover spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket antar disse for å være av liten betydning.

Beregningene av budsjettkonsekvenser er gjort på bakgrunn av de samme forutsetningene og dataene som ligger til grunn i kostnad per QALY analysen. Jazz Pharmaceuticals har beregnet budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i gjennomsnittskostnader per pasient i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelkostnader i forbindelse med induksjons- og konsolideringsbehandling inntreffer i det første behandlingsåret. Kostnader relatert til HSCT inntreffer også i all hovedsak i det første behandlingsåret. Legemiddelkostnader per pasient i senere linjer ¹⁰ er tilnærmet like og Legemiddelverket har derfor godtatt tilnærmingen Jazz Pharmaceuticals. Legemiddelverket justerte likevel antatte markedsandeler i budsjettberegningene. Legemiddelverket antar at dersom CPX-351 blir godkjent for bruk vil alle aktuelle pasienter få behandlingen, og tilsvarende at ingen vil få behandling dersom det besluttet at man ikke skal benytte behandlingen i spesialisthelsetjenesten. Dersom bruk av CPX-351 blir mindre omfattende i klinisk praksis ved en eventuell innføring av behandlingen, vil budsjettkonsekvensene være overestimert. Kliniske eksperter i Norge mente at antall pasienter som er aktuelle for behandling med CPX-351 virket noe høyt. De beregnede budsjettkonsekvensene er usikre, forenklete og sannsynligvis noe overestimert.

¹⁰ Non-intensive therapy, salvage therapy og BSC

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Basert på registerdata er det antatt at 29 nye pasienter er aktuelle for behandling med Vyxeos (CPX-351). Kliniske eksperter i Norge mente anslaget virket noe høyt, men per i dag ikke sikre anslag på pasientgrunnlaget i Norge.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Vyxeos (CPX-351) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Vyxeos (CPX-351) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Vyxeos (CPX-351) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Vyxeos (CPX-351) tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyxeos (CPX-351)	28	28	29	29	29
3+7 (daunorubicin + cytarabin)	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Vyxeos (CPX-351) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Vyxeos (CPX-351) IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyxeos (CPX-351)	0	0	0	0	0
3+7 (daunorubicin + cytarabin)	28	28	29	29	29

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnadene i budsjettberegningene er basert på gjennomsnittlige kostnader per pasient i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelkostnadene er basert på udiskonterte tall og maksimal AUP inkl mva.

Legemiddelkostnader per pasient blir da følgende:

- Behandling med CPX-351: 614 613 NOK inkl mva.
- Behandling med 3+7: 9 908 NOK inkl mva.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Vyxeos blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyxeos (CPX-351), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	614 613	0	0	0	0
Vyxeos (CPX-351), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		614 613	0	0	0
Vyxeos (CPX-351), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			614 613	0	0
Vyxeos (CPX-351), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				614 613	0
Vyxeos (CPX-351), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					614 613

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Vyxeos IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
3+7 (daunorubicin + cytarabin), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 1	9 908	0	0	0	0
3+7 (daunorubicin + cytarabin), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 2		9 908	0	0	0
3+7 (daunorubicin + cytarabin), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 3			9 908	0	0
3+7 (daunorubicin + cytarabin), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 4				9 908	0
3+7 (daunorubicin + cytarabin), legemiddelutgift per pasient for kohorten som starter behandlingen i år 5					9 908

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyxeos (CPX-351) får finansiering	17 209 164	17 209 164	17 823 777	17 823 777	17 823 777
Vyxeos (CPX-351) ikke får finansiering	277 424	277 424	287 332	287 332	287 332
Budsjettvirkning av innføring	16 931 740	16 931 740	17 536 445	17 536 445	17 536 445

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 17,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Klinikere i Norge mente et pasientanslag på ca. 30 nye pasienter per år i Norge virket høyt. Budsjettkonsekvensene er derfor sannsynligvis noe overestimert.

6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettberegningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett inkluderer, i tillegg til legemiddelkostnader, kostander relatert til HSCT. Basert på data fra Studie 301 antas det at ca. 34 % av pasientene i CPX-351 armen får HSCT og at ca. 25 % av pasientene i 3+7 armen får HSCT. Tilsvarende beregninger som i kapittel 6.1.1 tilsier da at å behandle aktuelle pasienter med Vyxeos (CPX-351) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 19,7 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Jazz Pharmaceuticals har sendt inn vedlegget under. De ønsker selv at deler av teksten skal unntas offentlighet. Siden dette er Jazz Pharmaceuticals egne innspill til rapporten, har Legemiddelverket godtatt dette, og dermed ikke vurdert dette i henhold til offentlighets- eller forvaltningsloven.

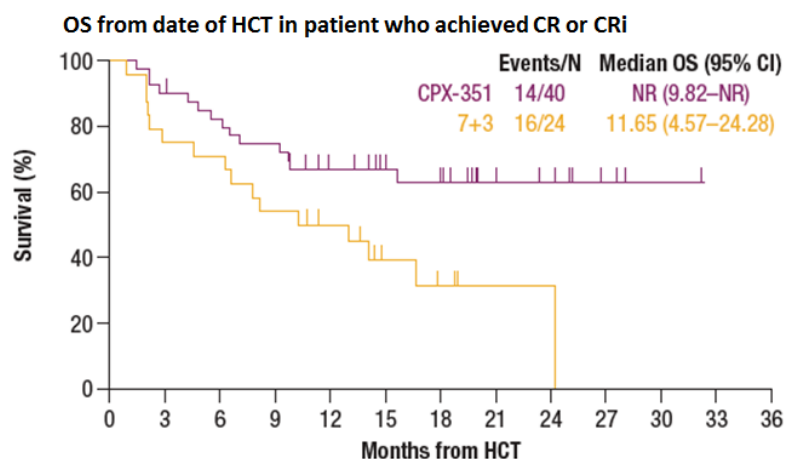
Summary

- Vyxeos is a liposomal formulation of cytarabine and daunorubicin in an optimal anticancer ratio, delivered in high concentration to the bone marrow and preferentially taken up by leukemic cells.
- Vyxeos has demonstrated significant and clinically important OS benefit in a small but hard to treat patient population increasing patients' 2 year survival from 12% on a standard of care (7+3) regimen to 31%.
- Jazz does not agree that the conservative scenario assuming equal survival post-transplant represents the true value of Vyxeos.
- Jazz considers that the relevant scenario must reflect the clinical data (850.000 NOK/QALY). This approach has been accepted by other HTA bodies as NICE.

Vyxeos provides post- transplant survival benefits

The mechanism of action of Vyxeos was designed to provide a deeper response than a combination of the free drugs. The clinical data suggests that this is the case. In addition to survival benefits in the overall population, the phase III study (CLTR0310-301) showed a significant survival benefit for Vyxeos compared to 7+3 in patients after they have undergone HSCT. A concern on potential selection bias of patients undergoing HSCT was raised by NoMA and has formed the basis for the conservative scenario assuming equal post-transplant survival. The basis for the concern was that since disease status at time of HSCT is an important prognostic factor, and as more patients treated with Vyxeos (75%) had a CR/CRi compared to 7+3 (62%) when undergoing HSCT the OS could be biased in favour of Vyxeos.

However, a new exploratory post-hoc analysis of the phase III data addresses this concern and was presented at EHA, 2019. Specifically, a survival analysis was done in the subset of patients with a CR/CRi regardless of their induction regimen. By looking at this specific population, any selection bias due to differences in proportion of patients with CR/CRi is accounted for, since all patients had the same disease status at time of HSCT. The analysis showed that even in the subset of patients with a CR/CRi at time of HSCT, there was still a significant survival benefit in patients treated



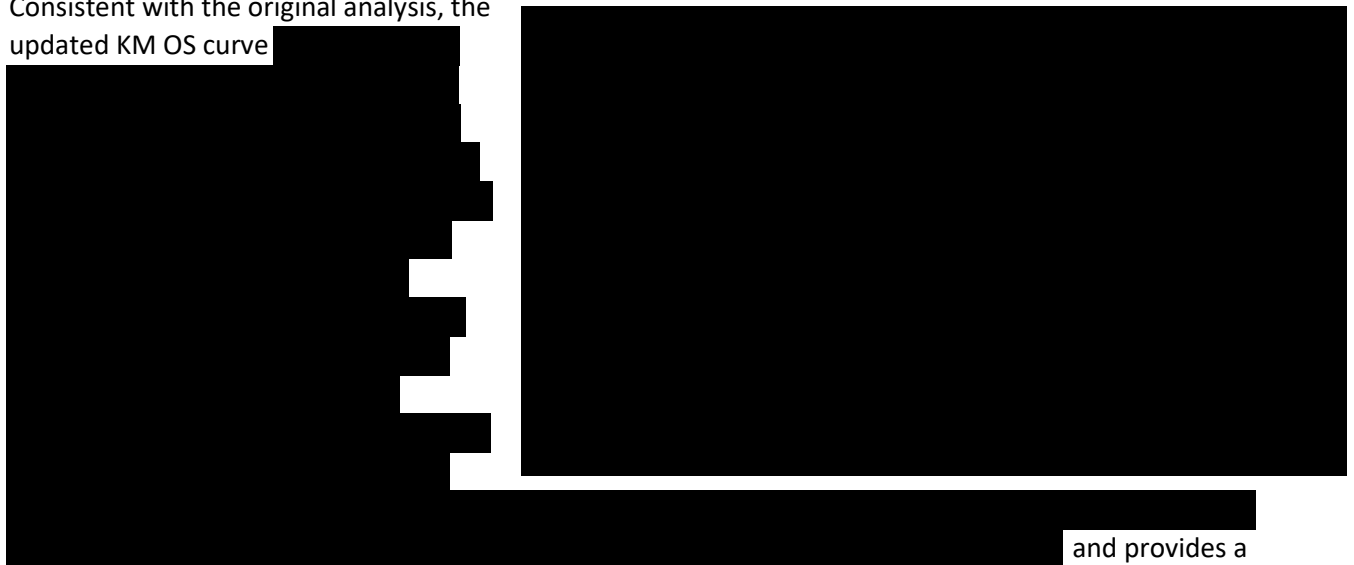
with Vyxeos compared to 7+3. In particular, median OS landmarked from the date of HSCT was not yet reached for the Vyxeos arm and was 11.65 months for the 7+3 arm (HR=0.42 [95% CI 0.20–0.86]).

Moreover, even in the absence of MRD data, the fact that Vyxeos provides an OS benefit even in patients with a CR/CRi at time of HSCT compared to 7+3 indicates that Vyxeos does provide a deeper response compared to 7+3, and that this is translated into meaningful survival benefits for patients. This result negates the basis for the approach of assuming no difference in survival post-HSCT in the conservative scenario.

The Post-transplant Clinical Benefit of Vyxeos is maintained over time

Longer follow-up of patients in the CLTR0310-301 trial became available on 3 Aug 2018 after the NoMA submission (June 2018). This analysis provides an additional ~2.6 years of follow up data from the original 31 Dec 2015 data cut and is the equivalent of a ~4-year OS analysis equivalent of a ~4-year OS analysis.

Consistent with the original analysis, the updated KM OS curve



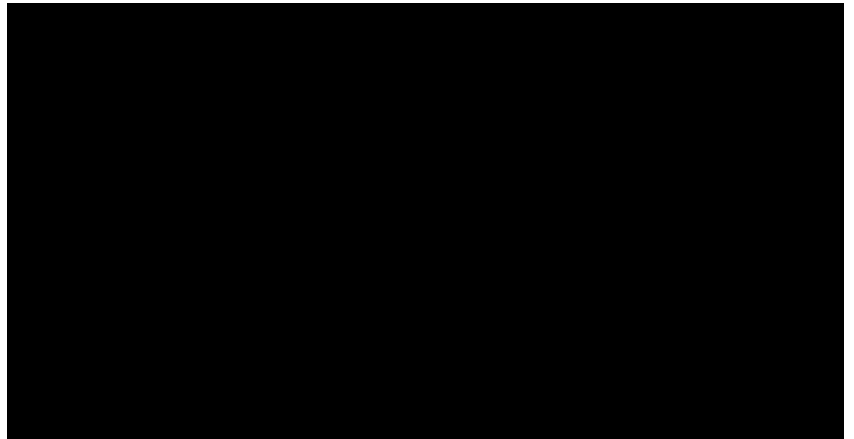
and provides a clinically plausible and reliable dataset for generating long-term OS extrapolations.

Economic Evaluation

ICER: 1.85M NOK/QALY: Conservative estimate assuming equal survival post-transplant.

ICER: 850.000 NOK/QALY: Estimate based on the clinical trial results assuming increased survival post-transplant for patients treated with Vyxeos.

The Jazz economic model was powered by a statistical equation for post-transplant OS generated from the CLTR0310-301 trial data. This equation estimates a close representation of OS observed in the trial. Applying an alternative assumption of a common OS curve post-transplant contradicts the available evidence. When no treatment effect is assumed, the consequence is an underestimate of the predicted Vyxeos OS and a huge overestimate of the predicted 7+3 OS compared with the CLTR0310-301 trial OS KM curve.



Model predictions **must** capture the incremental benefit in survival observed in the clinical trial to appropriately estimate the ICER. Assuming common post-transplant OS in the model does not replicate the observed survival gain of Vyxeos. Therefore, this model cannot yield an appropriate incremental cost-effectiveness ratio (ICER) estimate.

Conclusion

In conclusion, the CLTR0310-301 trial has demonstrated a statistically significant post-transplant survival benefit with Vyxeos versus 7+3. The survival benefit is also seen in patients with a CR/CRi at time of transplant regardless of induction regimen, supporting the potential of a deeper response with Vyxeos compared to 7+3. Further,

Jazz asserts that these data support our choice of post-transplant OS extrapolation and provide clinical plausibility of the modelled results.

Ref 1: Lancet JE, et al. J Clin Oncol 2018;36:2684–2692

Ref 2: Faderl S, et al. EHA 2019; Abstract PF293