

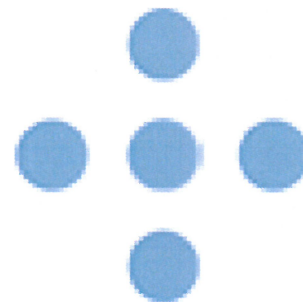


Beslutningsforum for nye metoder

Dato: 17. november 2014

Kl.: 14.00 - ca. 16.00

Sted: Hotel Park Inn by Radisson Oslo Airport,
Gardermoen



Adm. direktører i de Regionale helseforetak

Kopi:

Fagdirektører i de Regionale helseforetak

Hanne Husom Haukland, med. rådgiver

Anne May Knudsen, rådgiver

Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:

2014/182-36/012

Saksbehandler/dir.tlf.:

Karin Paulke, 75 51 29 36

Sted/dato:

Bodø, 10.11.2014

Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 17. november 2014 – innkalling

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**mandag, den 17. november 2014 – fra kl. 14.00
på Hotel Park Inn by Radisson Oslo Airport, Gardermoen.**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til AD-møtesekretariatet, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 75 51 29 36.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Karin Paulke
for
Lars Vorland
adm. direktør

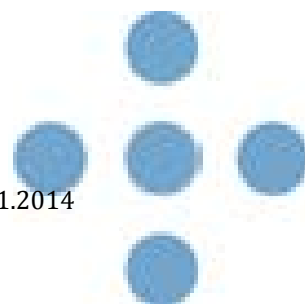
Vedlegg

Møtedato: 17. november 2014

Arkivnr.:
2014/182-38/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 24-2014

Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 17. november 2014:

Sak 24-2014	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 25-2014	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. oktober 2014	Side	2
Sak 26-2014	Bevacizumab (Avastin)	Side	7
Sak 27-2014	Denosumab (Xgeva)	Side	66
Sak 28-2014	Abirateron (Zytiga)	Side	71
Sak 29-2014	Enzalutamid (Xtandi), oppfølging av sak 6-2014	Side	76
Sak 30-2014	Eventuelt	Side	88

Bodø, den 10. november 2014

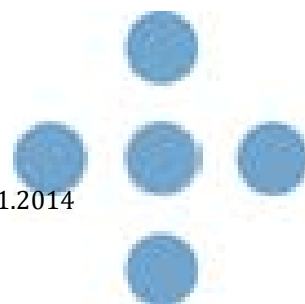
Lars Vorland
adm. direktør

Møtedato: 17. november 2014

Arkivnr.:
2014/182-39/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 25-2014

Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. oktober 2014

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. oktober 2014 til godkjenning.

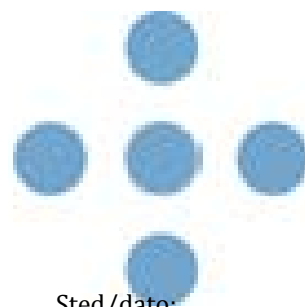
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. oktober 2014 godkjennes.

Bodø, den 10. november 2014

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder,
den 20. oktober 2014



Protokoll

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-24/012Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 75 51 29 36Sted/dato:
Oslo, 17.11.2014

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	20. oktober 2014 – kl. 9.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo – møterom VIP 05

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Daniel Haga	kst. adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Peder Olsen	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Kjell Åsmund Salvesen	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

Forfall

Ingen hadde meldt forfall til dette møtet i Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 17-2014 Godkjenning av innkalling og saksliste

Sak 17-2014	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 18-2014	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 29. september 2014
Sak 19-2014	Ofatumumab (Arzerra)
Sak 20-2014	Traztuzumabemtasin (Kadcyla)
Sak 21-2014	Ipilimumabstudien – kontinuering av behandling
Sak 22-2014	Referatsaker 1. Brev fra Brystkreftforeningen av 29. september 2014 og brev fra Beslutningsforumets leder av 3. oktober 2014 ad. innføring av Pertuzumab (Perjeta)
Sak 23-2014	Eventuelt A. Metodevurderingsrapportene - utforming og oppsett

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med de endringer som kom frem under behandling av saken.

Sak 18-2014 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 29. september 2014

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 29. september 2014 godkjennes.

Sak 19-2014 Ofatumumab (Arzerra)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Ofatumumab (Arzerra) innføres ikke for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

Sak 20-2014 Traztuzumabemtasin (Kadcyla)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Traztuzumabemtasin (Kadcyla) innføres ikke til behandling for pasienter med behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Sak 21-2014 Ipilimumabstudien – kontinuering av behandling

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Inntil resultat av metodevurderingene foreligger, kontinueres bruk av Ipilimumab ved lokalavansert og metastatisk malignt melanom.
2. Denne praksis må tas inn i nasjonale retningslinjer.
3. Eventuelle andre medikamenter ved malignt melanom må vurderes fortløpende med ordinær prosess via Bestillerforum.
4. En ny vurdering av hvilke medikamenter som skal brukes ved malignt melanom blir gjennomført, når metodevurderingene foreligger.

Sak 22-2014 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev fra Brystkreftforeningen av 29. september 2014 og brev fra Beslutningsforumets leder av 3. oktober 2014 ad. innføring av Pertuzumab (Perjeta)

Beslutning:

Framlagte sak tas til orientering.

Sak 23-2014 Eventuelt

A. Metodevurderingsrapportene - utforming og oppsett

Sekretariatet for Nasjonalt system for innføring av nye metoder har oversendt brev av 14. oktober 2014 med ønsket om å få innspill til hvordan metodevurderingsrapportene bør utformes og settes opp, da spesielt med hensyn til oppsummeringene.

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder ber Bestillerforum RHF om å se på henvendelsen og gi tilbakemelding til Sekretariatet for Nasjonalt system for innføring av nye metoder.

Oslo, den 17. november 2014

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

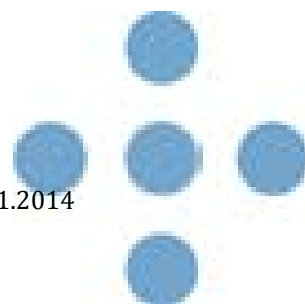
Daniel Haga
Helse Midt-Norge RHF

Peder Olsen
Helse Sør-Øst RHF

Møtedato: 17. november 2014
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 26-2014

Bevacizumab (Avastin)

Sakspapirene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Bevacizumab (Avastin)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Bevacizumab (Avastin) i lav dose (7,5 mg/kg) kan brukes til førstelinjebehandling av metastastisk ovarialkreft.

Bodø, den 10. november 2014

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Bevacizumab (Avastin)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir.tlf.:
Geir Tollåli

Sted/Dato:
Bodø, 07.11.14

Til: Adm. dir. Lars Vorland, Helse Nord RHF
Fra: Fagdirektør Geir Tollåli, Helse Nord RHF

Beslutningsforum 17.11.2014 – Bevacizumab (Avastin)

Anbefaling

Bevacizumab (Avastin) i lav dose (7,5 mg/kg) kan brukes til førstelinjebehandling av metastastisk ovarialkreft.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bevacizumab (Avastin) er et nytt behandlingsalternativ for førstelinjebehandling av metastastisk ovarialkreft.

Statens Legemiddelverk publiserte 12.03.2013 en legemiddeløkonomisk vurdering av bevacizumab. Dette var før nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten var etablert og rapporten var derfor ikke bestilt via Bestillerforum RHF. Det var i rapporten noe usikkerhet knyttet til dosering. Beslutningsforum for nye metoder hadde Avastin oppe på sitt møte 19.05.2014. Beslutningen ble da: «Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av bevacizumab (Avastin) på nåværende tidspunkt. Det må gjennomføres ny hurtig metodevurdering så raskt som mulig for å gi et mer oppdatert beslutningsgrunnlag».

Avastin har fått en marginal prisøkning på 2-3 %. Legemiddelverket har etter å ha mottatt et oppdatert kunnskapsgrunnlag fra Roche oppdatert den helseøkonomiske vurderingen.

Sekretariatet for Bestillerforum RHF har utarbeidet et følgebrev som ligger fremst i den vedlagte rapporten.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering av dokumentasjonen på denne administrasjonsformen på samme måten som øvrige metodevurderinger. Vurderingen tar utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Merkostnadene per vunnet leveår er beregnet til en størrelsesorden 616 000 – 638 000 kroner forutsatt at medikamentet brukes i lav dose.
2	Er det sannsynlig at klinisk effekt av ny metode er like god eller bedre enn eksisterende behandlingstilbud?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Vurderes det at sikkerheten i form av komplikasjoner og bivirkninger er tilstrekkelig avklart og at metoden ikke medfører større risiko for pasienten enn eksisterende behandling?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. En innføring vil likevel ikke være budsjettneutryl, forutsetter omprioriteringer. Merkostnader på 17-21 millioner kroner i 2015, forutsatt at medikamentet brukes i lav dose, se rapport.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei. Volumet av pasienter som mottar behandlingen vil øke.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Kostnadskrevende behandlinger kan reise spørsmål om likeverdig behandling.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, forutsatt at medikamentet brukes i lav dose, 7,5 mg/kg.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må gjennomgås for å sikre at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg

1. Følgerev fra Bestillerforum og oppdatert helseøkonomisk vurdering

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beate Andersgaard

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 22. oktober 2014

Rapport til beslutning – Bevacizumab (Avastin) til førstelinjehandling av fremskreden ovarialkreft. Oppdatering av tidligere helseøkonomisk vurdering.

Beslutningsforum for nye metoder hadde bevacizumab (Avastin) oppe på sitt møte 19.05.2014. Beslutningen ble da: «Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av bevacizumab (Avastin) på nåværende tidspunkt. Det må gjennomføres ny hurtig metodevurdering så raskt som mulig for å gi et mer oppdatert beslutningsgrunnlag».

Herved oversendes oppdatert helseøkonomisk vurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk 07.10.2014 med tittel: «Bevacizumab (Avastin) til førstelinjehandling av fremskreden ovarialkreft. Oppdatering av tidligere helseøkonomisk vurdering».

Vedlagt er også legemiddeløkonomisk vurdering fra Statens legemiddelverk datert 12.03.2013 med tittel: «Legemiddeløkonomisk vurdering. Bevacizumab (Avastin) til førstelinjehandling av fremskreden ovarialkreft». Dette var på et tidspunkt før nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten var etablert, slik at denne rapporten var ikke bestilt via Bestillerforum RHF.

Bestillerforum RHF har hatt oppdatert helseøkonomisk vurdering fra Statens legemiddelverk til gjennomgang og har i sitt møte den 20.10.2014 klarert at den kan sendes tilbake til beslutning i de regionale helseforetak v/ Beslutningsforum for nye metoder.

For oppsummering og sammendrag av den helseøkonomiske vurderingen vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen



Ellen Nilsen

Sekretariatet for Bestillerforum RHF

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Helsedirektoratet

Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2

E.mail: Metodevurdering@helsedirektoratet.no

Bevacizumab (Avastin) til førstelinjebehandling av fremskreden ovarialkreft

Oppdatering av tidligere helseøkonomisk vurdering

07-10-2014
Statens legemiddelverk

Innhold

1 Oppsummering/konklusjon	3
2 Prosess	3
2 Oppdatert helseøkonomisk analyse	4
2.1 Bivirkninger.....	4
2.2 Nye legemiddelpriser	4
2.3 Nye vektdata - norske pasienter	5
2.4 Oppdaterte overlevelsesdata	5
4 Referanser	8
Appendix A	9

1 Oppsummering/konklusjon

Legemiddelverket utredet i 2013 kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab (Avastin) som førstelinjebehandling av høyrisikopasienter med ovarialkreft (1).

I opprinnelig analyse konkluderte Legemiddelverket at en merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår på 492 000 kr var innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

Den oppdaterte analysen, med nye bivirkningskostnader, nye og mer modne overlevelsesdata samt nye legemiddelpriser viser at merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår har økt og nå ligger i størrelsesorden 650 000 kr. Økt pris på bevacizumab, økte kostnader ved bivirkninger samt redusert meroverlevelse ved bruk av bevacizumab er hovedårsakene til økningen.

Oppdatert analyse, basert på sikrere effektestimater, viser at merkostnaden pr vunnet kvalitetsjustert leveår ved bruk av bevacizumab hos høyrisikopasienter i lav dose (7,5 mg/kg) nå ligger i det øvre sjiktet av hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt.

2 Prosess

Legemiddelverket utredet i 2012/2013 kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab (Avastin) som førstelinjebehandling av høyrisikopasienter med ovarialkreft (stadium II suboptimalt debulket eller inoperable + stadium IV).

Basert på overlevelsesdata fra studiene konkluderte Legemiddelverket med at bruk av bevacizumab i lav dose (7,5 mg/kg) innebar en merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår på om lag 500 000 kr, noe som er innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling (1).

Legemiddelverket anbefalte at analysen burde gjennomføres på nytt når oppdaterte data for overlevelse foreligger.

Beslutningsforum besluttet i sitt møte 19. mai 2014 å ikke ta stilling til innføring av bevacizumab (Avastin) på daværende tidspunkt, og uttalte videre at det måtte gjennomføres en ny hurtig metodevurdering¹ så raskt som mulig for å gi et mer oppdatert beslutningsgrunnlag (2).

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket bedt Roche sende inn nytt kunnskapsgrunnlag/modell med gjeldende priser og oppdaterte overlevelsesdata.

Roche sendte inn nytt kunnskapsgrunnlag 23. juli 2014, og Legemiddelverket har vurdert dette. Roche har utover nye legemiddelpriser og nye overlevelsesdata også lagt til kostnader for behandling av enkelte bivirkninger som ikke var inkludert i forrige analyse.

¹ Opprinnelig helseøkonomisk analyse av bevacizumab (Avastin) ble ferdigstilt i mars 2013 dvs. før oppstart av nytt system for nasjonale metodevurderinger. Opprinnelig analyse ble vurdert i beslutningsforum i mai 2014. Oppdraget med oppdatert analyse har ikke fått tildelt formelt bestillingsnummer/ID.

2 Oppdatert helseøkonomisk analyse

2.1 Bivirkninger

Roche har i modellen lagt til kostnader ved enkelte bivirkninger som ikke var tatt med i opprinnelig innsendelse, ref. tabell 11 nedenfor.

Tabell 11 **Additional adverse event costs**

Adverse event	Grade	Source	Cost NOK
abdominal pain	3	DRG 188 Sykd. i fordøyelsesorganene ITAD > 17år m/bk	40 690
diarrhoea	3	Möller 2011*	1 335
dyspnoea	3	DRG 100 Funn og symptomer fra åndedretsorganer	17 287
embolism	3	DRG 78 Lungemboli	53 778
neuropathy periperhal	3	Möller 2011*	2 885
headache	3	DRG 901A Poliklinisk kons vedr hodepine	1 916
neurotoxicity	3	DRG 20 Infeksjoner i nervesystemet ekskl viral meningitt	103 316
neutropenia	3	Möller 2011*	5 770
neutropenia	3	Möller 2011*	9 222
pain	3	DRG 801R Lokal smertebehandling	2 202
thrombo-cytopenia	3	Möller 2011*	34 620

Kilde: Roche

Legemiddelverket har testet hvilke utslag disse nye bivirkningskostnadene gir i modellen ved å teste hvilke resultater som fremkommer med og uten disse kostnadene. Resultatene viste at det ble en beskjeden økning i merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår ved å ta inn disse kostnadene.

2.2 Nye legemiddelpriser

Roche har lagt inn nye priser på legemidlene som brukes i behandlingen av disse pasientene. Pris på Avastin brukt i den helseøkonomiske analysen gjengis nedenfor:

Pakning	4 ml/100mg	16ml/400mg
LIS AUP ex mva, NOK	2 387,84	9 214,96

Kilde: Roche

Prisene på de to Avastin-pakningene (LIS pris 2014) har gått opp med 2-3% siden forrige analyse (LIS pris 2012).

Resultatet av denne prisøkningen viste en økning i kostnad pr vunnet godt leveår på mellom 12 000 og 13 000 kr.

2.3 Nye vektdata - norske pasienter

I opprinnelig analyse var det lagt til grunn en vekt for pasientene som var 10% høyere enn for pasientene i studien (64,95 kg). Doseringen av bevacizumab er vektavhengig, og Legemiddelverket ba derfor i sin tid Roche om å fremskaffe vektdata for norske pasienter siden de kliniske studiene var gjort også i Norge. Roche kunne den gang ikke fremskaffe dataene.

Roche har nå fremskaffet data fra den kliniske studien (ICON7). Den viser at de norske pasientene veide 67,2 kg i gjennomsnitt, eller 3,46% mer enn gjennomsnittspasienten. Hvis en oppdaterer modellen faller gjennomsnittsforbruket av bevacizumab til ca 510 mg pr pasient pr administrasjon. Når gjennomsnittlig forbruk per pasient rundes opp til nærmeste hele pakning vil det fortsatt brukes : 600 mg bevacizumab pr pasient grunnet pakningsstørrelse/styrke (1 stk 16 ml, 2 stk 4 ml) og forutsetningen om at pasientene ikke deler pakninger. De nye vektdataene påvirker derfor ikke de opprinnelige kostnadsanslagene.

2.4 Oppdaterte overlevelsesdata

Roche har sendt inn en oppdatert analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) fra ICON7 studien. ICON 7 var en fase 3, to-armet, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie som sammenlignet effekten av bevacizumab med standard kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) med standard kjemoterapi alene. Pasientene hadde ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft etter kirurgi i følgende stadier: Høy-risiko tidlig stadium; FIGO stadium I eller IIA, og kun grad 3 eller tydelig cellehistologi (n = 142) eller avansert stadium; FIGO stadium IIB - IV, alle grader og alle histologiske typer (n = 1386). Studien ble utført i Europa.

Den opprinnelige legemiddeløkonomiske analysen (1) har vært basert på studiedata fra en subpopulasjon i ICON7 med en median oppfølgingstid på 24 måneder (basert på data cut-off 30.11.2010). Tabell 1 viser opprinnelige og oppdaterte resultater fra Roche.

Tabell 1: PFS og OS i måneder i høyrisikogruppen fra ICON7

	Cut-off 30-11-2010			Cut-off 31-05-2013		
	Kjemoterapi	Kjemoterapi + Avastin	Gevinst	Kjemoterapi	Kjemoterapi + Avastin	Gevinst
Median PFS	10,12	15,80	5,68	10,40	15,90	5,50
Median OS	27,76	35,12	7,36	30,10	39,50	9,40
Mean PFS	14,5 ^(a)	18,1 ^(a)	3,6	14,75	18,91	4,16
Mean OS	NA	NA	NA	36,00	40,76	4,76

(a) «Restricted mean» 24 måneder

Median oppfølgingstid har økt fra 24 måneder til 55 måneder i de oppdaterte dataene (data cut-off 31.05.2013). Der er liten forandring i PFS basert på de oppdaterte dataene. Dette skyldes at store deler av pasientene hadde progrediert allerede før første data cut-off. I tillegg

er mange pasienter i de oppdaterte dataene sensurerte. OS dataene er betydelig mer modne nå, men også her er en del av den nye informasjonen ikke relevant siden det er mye sensurering etter ca. 45 måneder.

For å kunne estimere PFS og OS utover den observerte studieperioden bruker Roche metoder for parametrisk estimering. Valg av funksjonsform for PFS og OS er først og fremst basert på en analyse av beste statistiske tilnærming. I opprinnelig analyse viste en Loglogistisk funksjon beste statistiske tilnærming for PFS mens man valgte Gamma funksjon for OS. I den oppdaterte analysen gir fortsatt Loglogistisk funksjon den beste statistiske tilpasningen for PFS mens Loglogistisk gir her litt bedre statistisk tilpasning for OS enn Gamma.

I den opprinnelige analysen valgte legemiddelverket å bruke reelle studiedata for første del av overlevelseskurvene frem til tidspunktet der 50% av pasientene fortsatt er 'at risk', mens det etter dette tidspunktet benyttes parametrisk estimering. Dataene for PFS viste at antagelsen om proporsjonel hasard sannsynligvis ikke var gyldig. Kliniske eksperter innen ovarialkreft støttet bruk av faktiske studiedata, og Legemiddelverket vurderte at reelle studiedata bør brukes så fremt kurvene er basert på et tilstrekkelig antall observasjoner.

Roche har i oppdatert analyse bekreftet at i høy risiko gruppen er det ikke grunnlag for å forutsette at PFS har såkalt proporsjonal hasard. Legemiddelverket mener derfor at bruk av faktiske studiedata med overgang til parametriske estimering fortsatt er mest relevant.

SLV velger Gamma funksjon for OS fordi den Loglogistiske funksjonen er kjent for å overestimere en mulig gevinst utover i tid siden kurvene ikke konvergerer etter hvert. Dette er biologisk usannsynlig og mangler også støtte fra kliniske data. Frem til nå har ikke kliniske studier hos pasienter med ovariekreft vist en overlevelsesegevinst etter at behandling med Avastin er stoppet. Siden nesten alle pasientene progredierer i studieperioden er det derfor mer realistisk å anta at også OS kurvene konvergerer etterhvert i analysens tidshorisont. Gamma funksjonen viser også god statistisk tilpasning samtidig som den gir et estimat for gjennomsnittlig meroverlevelse som er i samsvar med overlevelsedata fra studien.

Base case Roche:

Helseøkonomisk modell bruker en tidshorisont på 10 år og estimerer både PFS og OS loglogistisk over hele datasettet.

Base case Legemiddelverket

Tidshorisont 10 år. Det benyttes studiedata i første del av forløpet både for PFS og OS. Så benyttes, Loglogistisk estimering for PFS etter 17 måneder for Avastin arm og 14 måneder i kontroll arm. Gamma estimering for OS etter 38 måneder for Avastin arm og 29 måneder for kontroll arm.

Tabell 2: Oppsummering resultater

	Cut-off 30-11-2010	Cut-off 31-05-2013	
	Base case SLV	Base case Roche	Base case SLV
	Gevinst bevacizumab	Gevinst bevacizumab	Gevinst bevacizumab
Gjennomsnittlig antall leveår	0,63	0,50	0,47
Gjennomsnittlig antall år progresjonsfri	0,52	0,34	0,45
Gjennomsnittlig antall år progrediert	0,12	0,17	0,02
Gjennomsnittlig antall QALYs	0,49	0,38	0,38
Gjennomsnittlig antall QALYs progresjonsfri	0,41	0,27	0,36
Gjennomsnittlig antall QALYS progrediert	0,08	0,11	0,02
Kostnad per vunnet leveår	380 404,76	511 726,46	516 989,23
Kostnad per vunnet QALY	491 508,10	682 915,30	650 264,65

Som en ser viser resultatene med de oppdaterte overlevelsesdataene at overlevelsesgevinsten er redusert fra 0,63 til 0,47 år. Antall vunnete kvalitetsjusterte leveår er redusert, og sammen med økte kostnader (legemiddelpris og bivirkningskostnader) innebærer dette at merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår øker fra 492 000 kr til 650 000 kr. Merkostnaden pr vunnet leveår øker fra 380 000 kr til 517 000 kr.

Sensitivitets/scenarioanalyser

SLV har brukt forskjellige scenarioer for å kontrollere hvor robuste resultatene er.

1. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med Gamma over hele datasettet
2. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med transisjon til Weibull
3. PFS som beskrevet i SLV base case men OS estimering med Weibull over hele datasettet
4. PFS som i base case Roche og OS med Gamma over hele datasettet

Resultatene av scenarioanalyse vises i Tabell 3.

Tabell 3: Scenarioanalyse

	<i>Scenario 1</i>	<i>Scenario 2</i>	<i>Scenario 3</i>	<i>Scenario 4</i>
Kostnad per vunnet leveår	616 022,75	460 216,36	561 082,24	638 445,96
Kostnad per vunnet QALY	743 166,71	593 196,42	692 432,59	818 289,15

Scenario 4 representerer et 'worst case scenario' der OS kurvene konvergerer allerede etter 85 måneder. I scenario 1 konvergerer kurvene litt senere men fortsatt under 100 måneder. SLV anser begge scenarios som mindre sannsynlig basert på det datagrunnlaget vi har i dag.

Scenario 2 bruker Weibull i stedet for Gamma. Weibull er en ofte brukt funksjon og anses som et trygt valg for å estimere overlevelse. Weibull estimerer at kurvene konvergerer mye senere, ved 110 måneder. Det samme gjelder scenario 3. Begge scenarioene anser Legemiddelverket som like sannsynlige som valgte base-case.

Figurene for OS og PFS for begge base-case og i de forskjellige scenarioene vises i Appendix A.

3 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket anslo i opprinnelig vurdering at merkostnaden ved å ta i bruk bevacizumab for de angitte pasientene ville koste anslagsvis 17-21 mill. kr. Prisøkningen på Avastin på 2-3 % endrer bare dette anslaget marginalt.

4 Referanser

1. Statens Legemiddelverk; Legemiddeløkonomisk vurdering av Bevacizumab (Avastin) til førstelinjehandling av fremskreden ovarialkreft, 12.03.2013.
([http://www.legemiddelverket.no/Blaa resept og pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Halaven brystkreft 2014.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/Helseoekonomiske%20rapporter/Documents/2014-2013/Halaven_brystkreft_2014.pdf))

2. Helsedirektoratet; Protokoll, Beslutningsforum for nye metoder, 19.05.2014.
<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Beslutningsforum%2020140519%20-%20protokoll.pdf>

Statens Legemiddelverk, 07-10-2014.

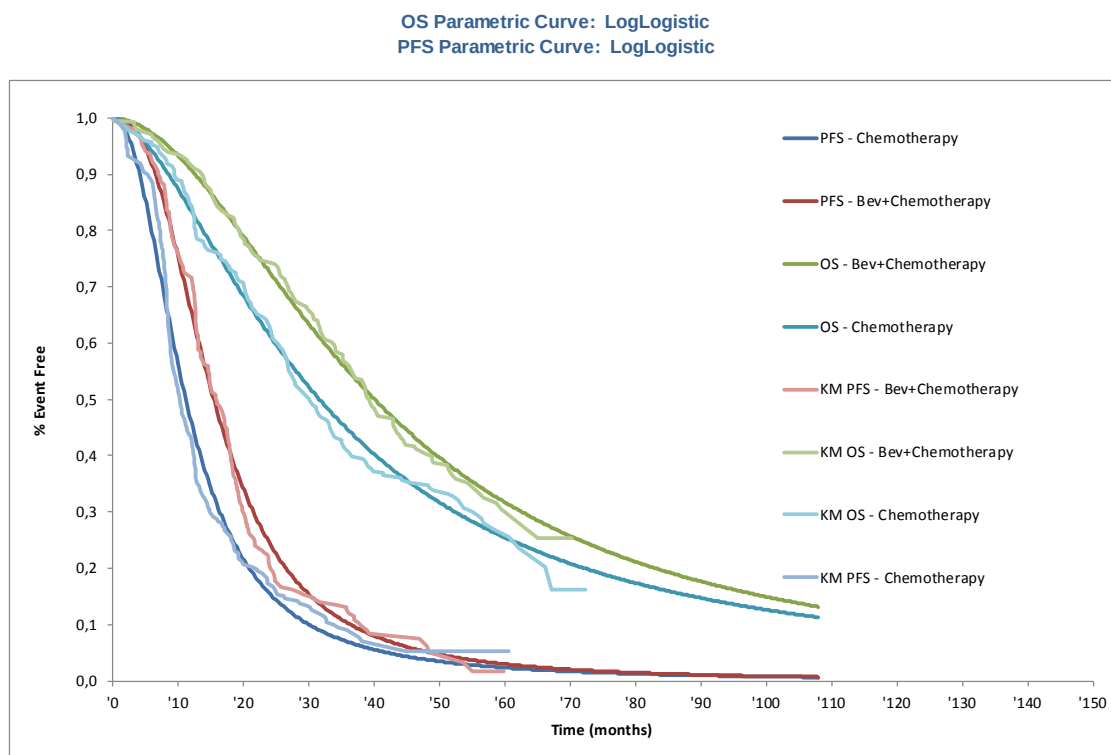
Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

Erik Stene
Anja Schiel
Hilde Røshol
saksbehandlere

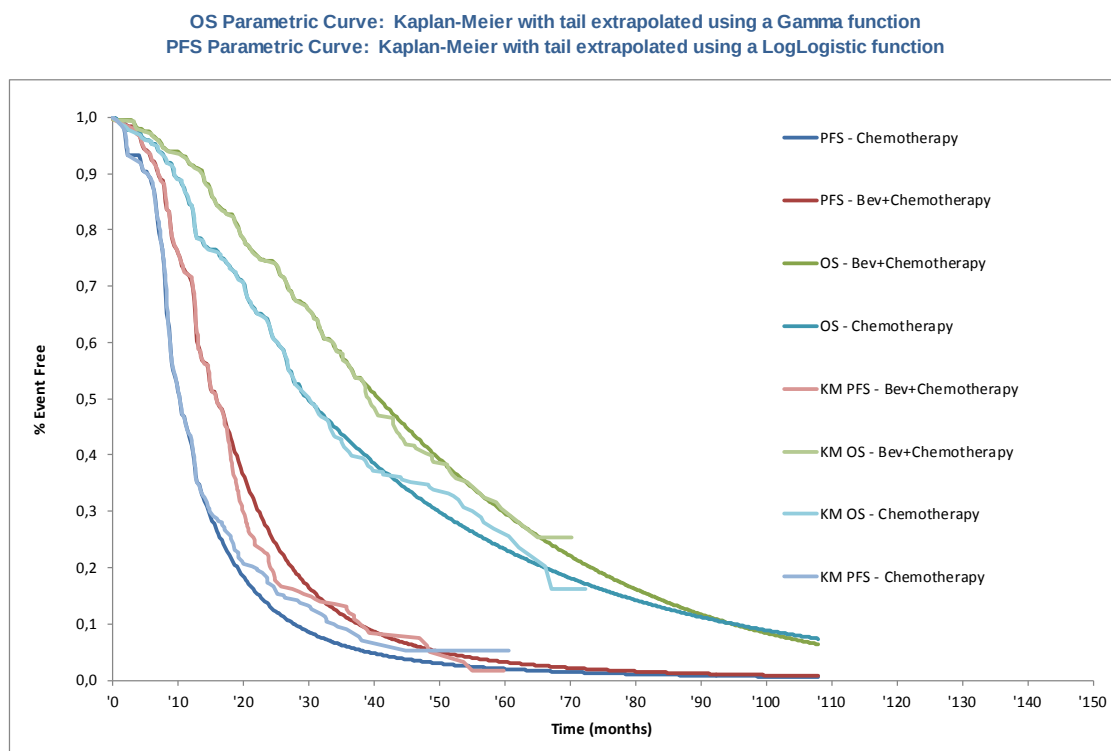
Appendix A

KM og estimerings kurvene for OS og PFS

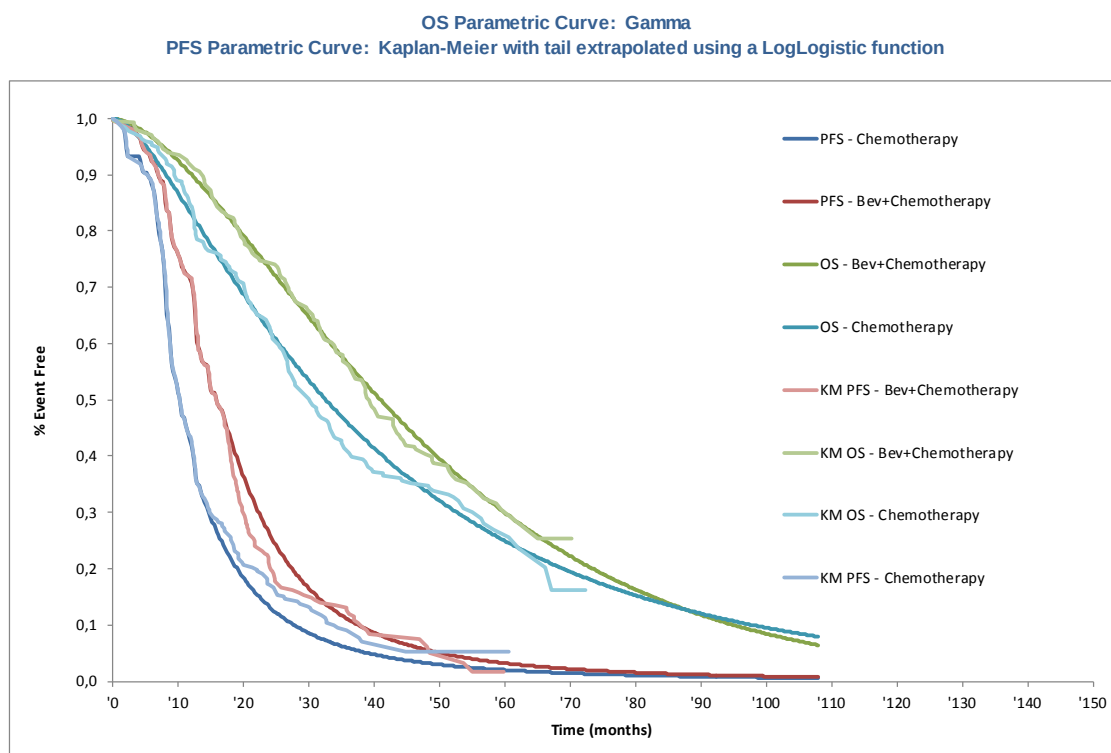
Base case Roche



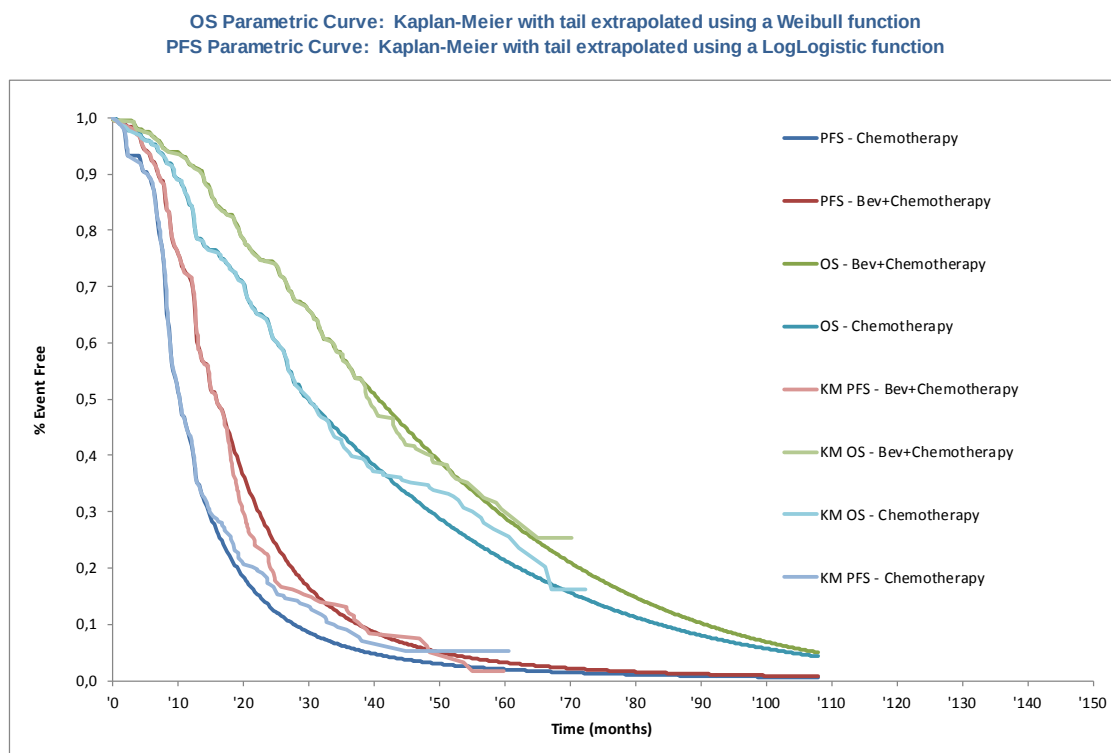
Base case SLV



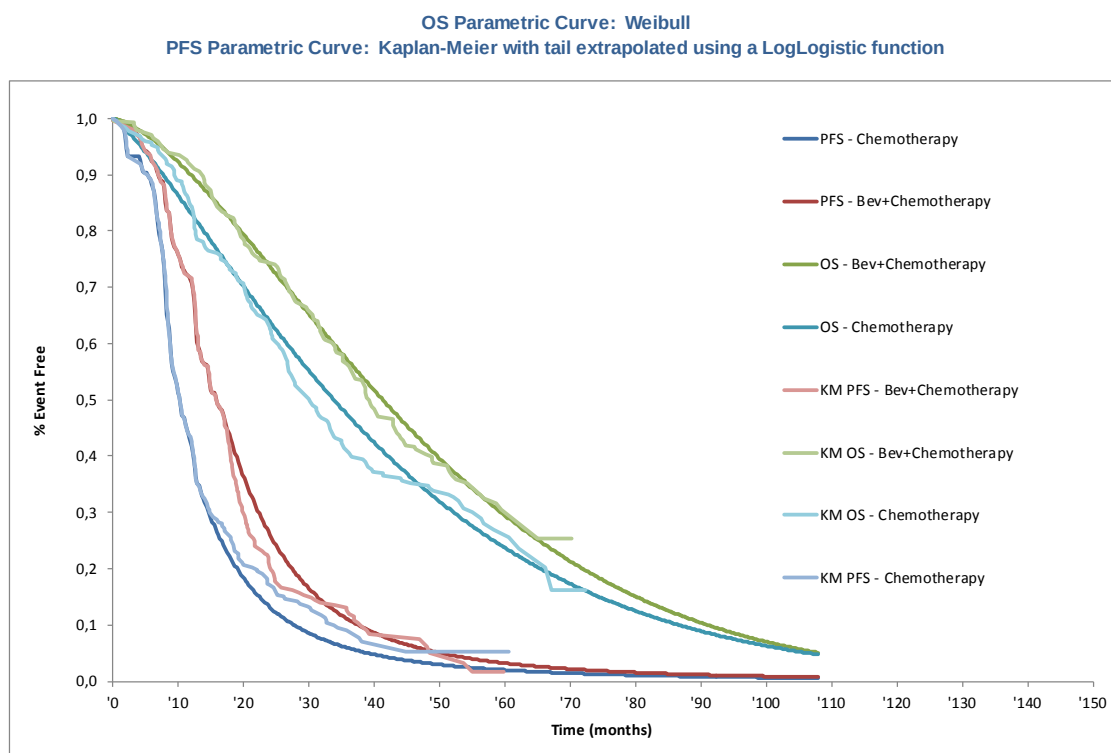
Scenario 1



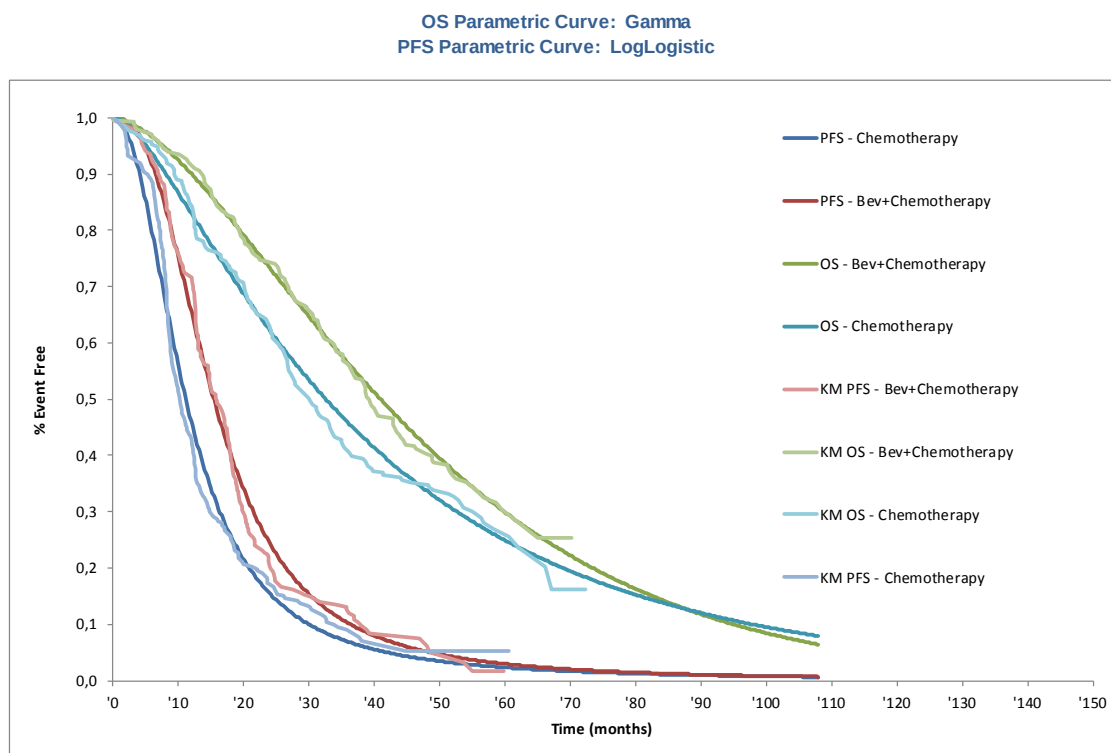
Scenario 2



Scenario 3



Scenario 4



Legemiddeløkonomisk vurdering

Bevacizumab (Avastin) til
førstelinjebehandling av fremskreden
ovarialkreft

12-03-2013
Statens legemiddelverk

SUMMARY

Background

The Norwegian Medicines Agency has assessed the medical and health economical documentation provided by Roche for first line treatment of high risk ovarian cancer patients with bevacizumab as an addition to and compared with standard treatment.

Clinical documentation

- The two clinical phase 3 studies show an increased progression free survival for 2-4 months in the group treated with bevacizumab combined with chemotherapy, compared with the group treated with chemotherapy alone.
- For high risk patients (FIGO stage III unsatisfactorily debulked following surgery, inoperable patients or FIGO stage IV) the median progression free survival increased by 5,7 months when adding bevacizumab to chemotherapy. Overall survival increased by 7,3 months for this group.

Pharmacoeconomic analysis

- The additional cost associated with bevacizumab usage was approximately 1,27 mill. NOK per QALY for the licensed dosing (15 mg/kg for up to 15 months), based on UK calculations and data. This is higher than what is usually perceived as being cost effective.
- Bevacizumab has also been assessed with a lower unlicensed dose (7,5 mg/kg for up to 12 months) for high risk patients, and the additional cost associated with bevacizumab usage was approximately 500 000 NOK per QALY. This is within what is usually perceived as cost effective.
- The additional cost of bevacizumab is the largest contributor to the results.
- The calculated survival benefits are uncertain, heavily dependent on modelling assumptions, and should be reassessed when updated survival data from the studies are published in late 2013.

The added annual cost for hospitals by introducing bevacizumab for high risk patients with the lower unlicensed dose can be estimated at 17-21 mill. NOK.

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Bevacizumab utgjør et nytt behandlingsalternativ for førstelinjebehandling av ovarialkreft og Legemiddelverket har vurdert dokumentasjonen som foreligger.

Kliniske resultater

- Hovedresultatene fra studier viser en forlenget progresjonsfri overlevelse på 2-4 måneder.
- I analyser med «høyrisikopasienter» var progresjonsfri overlevelse forlenget med 5,7 måneder. Totaloverlevelse var forlenget med 7,3 måneder. Data på totaloverlevelse er foreløpig umodne da kun en andel av forventet antall dødsfall var inkludert i analysen.

Legemiddelverket har:

- Vurdert resultatene av de kliniske studiene og merverdien som ligger i vunne livskvalitetsjusterte leveår mot økte kostnader ved behandling.
- Det er i analysen blant annet tatt hensyn til økt overlevelse i ulike faser, bruk i ordinær og lav dose, endret bruk av helsetjenester under sykdomsforløp, reisekostnader og ulike tidsperspektiv. Det er ikke lagt til grunn produksjonsgevinster knyttet til arbeidsdeltakelse.

Legemiddelverket mener:

- Merkostnaden ved bruk av bevacizumab er omlag 1,27 mill. kr pr QALY iht. bruk i godkjent preparatomtale (15 mg/kg). Dette er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektivt.
- Det er sannsynlig at bevacizumab vil bli brukt i lav dose (7,5 mg/kg) for høyrisikopasienter, på bakgrunn av tilbakemelding fra ledende klinikere. Merkostnaden ved bruk av bevacizumab i lav dose for disse pasientene er omlag 500 000 kr pr QALY. Dette er innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt.
- Legemiddelkostnaden betyr mest for resultatene.
- Analysen bør gjennomføres på nytt når oppdaterte data for overlevelse foreligger.
- De årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter kan anslås til 17-21 mill. kr.

INNHALDSFORTEGNELSE

SUMMARY.....	2
OPPSUMMERING	3
LOGG.....	5
1 BAKGRUNN.....	6
1.1 OVARIALKREFT	6
1.2 BEHANDLING	6
1.2.1 Behandling med bevacizumab (Avastin) (5)	7
1.2.2 Behandling med komparator (karboplatin og paklitaksel)	8
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR BEVACIZUMAB (AVASTIN).....	9
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	9
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.2.1 Relevans for norske forhold (PICO).....	16
2.3 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	17
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV BEVACIZUMAB (AVASTIN)	19
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	20
3.1.1 Analyseperspektiv	20
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	21
3.1.3 Intervensjon og sammenlikningsalternativ	21
3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	21
3.1.5 Kostnader (input data).....	24
3.2 RESULTATER	25
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	25
3.2.2 Kostnader	25
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	27
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSE.....	27
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	29
3.4.1 Relevans av analysen.....	29
3.4.2 Modellstruktur	31
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	31
3.4.4 Kostnadsdata	33
3.4.5 Oppdatert analyse med Legemiddelverkets forutsetninger.....	35
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	36
3.5 LEGEMIDDELVERKETS BEREGNINGER FOR GRAD AV ALVORLIGHET.....	36
3.6 OPPSUMMERING	37
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	37
4.1 ROCHE SIN BUDSJETTANALYSE	37
4.2 LEGEMIDDELVERKET SIN BUDSJETTANALYSE	38
4.3 OPPSUMMERING BUDSJETTANALYSE	38
5 KONKLUSJON	39
6 REFERANSER	41
7 APPENDIX.....	42

LOGG

Legemiddelfirma: Roche Norge AS

Preparat: Avastin

Virkestoff: Bevacizumab

Indikasjon: Bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er indisert til voksne for førstelinjes behandling (dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling) ved fremskreden (FIGO stadium IIIB, IIIC og IV) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.

ATC-nr: L01XC07

Prosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 04-10-2012

Møte med kliniske eksperter *: 07-01-2013

Saksbehandlingstid: 147 dager

*)

Gustav Lehne OUS

Gunnar B Kristensen OUS

Janne Kærn OUS

Bjørn Hagen St. Olavs Hospital

1 BAKGRUNN

1.1 Ovarialkreft

Ovarialkreft (eggstokk-kreft) er kreft utgått fra cellene i eggstokkene. Betegnelsen ovarialkreft omfatter også kreft i eggleder og primær peritonealkreft. Ovarialkreft er den mest vanlige gynekologiske kreftformen og den 6. vanligste kreftform blant kvinner i Norge og ca. 450 nye tilfeller av oppdages årlig. I Norge steg forekomsten fram mot midten av 1980-tallet, men har etter dette holdt seg nokså stabilt (1).

Ovarialkreft ses hyppigere hos kvinner som ikke har født eller har født få barn. Mange barnefødsler og p-pillebruk beskytter. En mindre del av ovarialkrefttilfellene (5-10%) er arvelige, idet man i familier med ovarialkreft har funnet BRAC1- og BRAC2-genet.

Gjennomsnittskvinnen er 59 år ved diagnosetidspunktet. Sykdommen gir lite plager i tidlige stadier og 60-70 prosent av pasientene har langtkommen sykdom med spredning utenfor eggstokkene når diagnosen stilles. Sykdommen har høy dødelighet, og relativ femårsoverlevelse for ovarialkreft samlet er omkring 43 % mens for avansert ovarialkreft (stadium III-IV) er femårs-overlevelsen ca. 29% (1).

Sykdomsstadium ved diagnose og mengden av resttumor etter kirurgi har størst påvirkning på prognosen. Screening av friske kvinner er ikke aktuelt i dag, med unntak av kvinner med arvelig risiko for brystkreft og eggstokkreft.

Stadiuminndeling (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO)

- I: Tumor er begrenset til ovariene.
- II: Tumor involverer en eller begge ovarier og utbredelse i det lille bekken .
- III: Tumor involverer en eller begge ovarier med spredning utenfor det lille bekken, intraabdominalt og/eller lymfeknuter retroperitonealt eller i lyskene, og/eller leverens overflate.
- IV: Fjernmetastaser til leverparenkymet og/eller utenfor bukhulen (pleuraeksudat skal ha positiv cytologi).

1.2 Behandling

Behandlingen er kirurgi og kjemoterapi. Den primære behandling av ovarialkreft er vanligvis kirurgi. Formålet er å fjerne alt tumorvev og oppnå en nøyaktig stadietestemmelse. Dersom cytoreduktiv kirurgi skal ha effekt, må resttumor være liten (i størrelsesorden 1 - 2 cm i diameter). Prognosen er dårligere når tumorvev står igjen. Maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden er fortsatt den anbefalte målsettingen for all primærkirurgi ved avansert ovarialcancer (2, 3).

Ved sykdom begrenset til bekkenhulen (stadium 1 og stadium 2) :

Makroskopisk radikal kirurgi er hovedbehandlingen og en forutsetning for helbredelse. Eventuell etterfølgende kjemoterapi har til hensikt å fjerne mulig gjenværende svulstvev og dermed forebygge tilbakefall. Pasienter med eggstokkreft i stadium I tilhørende lavrisikogruppen trenger ikke kjemoterapibehandling

Ved svulstutbredelse utenfor bekkenet (stadium 3 og stadium 4) :

Kirurgi benyttes i kombinasjon med kjemoterapi. Når svulstvevet ikke lar seg fjerne radikalt, er strategien maksimal kirurgisk svulstreduksjon for å optimalisere etterfølgende kjemoterapi. Kjemoterapi gis oftest postoperativt, men i enkelte tilfeller preoperativt for å redusere svulstmassen og dermed gjøre svulsten teknisk operabel.

Medikamentell behandling/postoperativ kjemoterapi

I følge europeiske behandlingsretningslinjer er dagens standardregime en kombinasjon av karboplatin og paklitaksel (Carboplatin® AUC=5-6 og Paclitaxel® 175mg/m² kroppsoverflate gitt over 3 timer hver 3. uke), og det gis vanligvis seks kurer/behandlinger (4). Dette er i samsvar med anbefalt regime oppgitt i Oncolex (2).

1.2.1 Behandling med bevacizumab (Avastin) (5)

Bevacizumab benyttes som tillegg til standard kjemoterapi og som forlenget behandling alene utover behandling med kjemoterapi.

Godkjent indikasjon ved ovarialkreft

Bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel er indisert til voksne for førstelinjes behandling (dvs. pasienter som ikke tidligere har fått systemisk behandling ved fremskreden (FIGO stadium IIIB, IIIC og IV) epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft.

Behandling av tilbakevendende sykdom: Bevacizumab i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin er indisert til behandling av voksne pasienter ved første tilbakefall av platinum sensitiv epitelial ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft som ikke tidligere har fått behandling med bevacizumab eller andre VEGF hemmere eller VEGF reseptor målrettede legemidler.

Det er kun indikasjonen under 1. linjebehandling som er inkludert i denne vurderingen.

Virkningsmekanisme

Bevacizumab binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), den viktigste pådriver for vaskulogenese og angiogenese, og inhiberer derved bindingen av VEGF til sine reseptorer, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), på overflaten av endotelceller. En nøytralisering av den biologiske aktiviteten av VEGF gjør at vaskulariseringen av tumorene regredierer, normaliserer gjenværende tumor-vaskularisasjon og inhiberer dannelse av ny tumor-vaskularisasjon, og inhiberer derved tumorvekst.

Kliniske studier har dokumentert at bevacizumab har effekt på vekst av kreftceller og bremser sykdomsforløpet (forlenger progresjonsfri overlevelse). På bakgrunn av virkningsmekanismen for bevacizumab er det antatt at undergrupper av pasienter som har høyere forekomst av VEGF har størst effekt av behandlingen, men det er foreløpig ikke

karakterisert noen spesifikke biomarkører som kan identifisere de pasientene som vil ha best effekt av behandlingen.

Klinisk effektdokumentasjon omtales under kap. 2.

Dosering iht. godkjent preparatomtale

Førstelinje behandling:

Bevacizumab administreres i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opp til 6 behandlingssykler etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon eller i maksimalt 15 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først. Anbefalt dose bevacizumab er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Dosering iht. ICON7 studien (ikke iht. godkjent preparatomtale)

Bevacizumab administreres i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opp til 6 behandlingssykler etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab som enkeltpreparat inntil sykdomsprogresjon eller i maksimalt 12 måneder eller inntil uakseptabel toksisitet, alt etter hva som inntreffer først. Dosering av bevacizumab er 7,5 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Bivirkninger:

Den samlede sikkerhetsprofilen til bevacizumab er basert på data fra mer enn 3500 pasienter med forskjellige maligniteter, hovedsakelig behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi i kliniske studier.

De mest alvorlige bivirkningene var:

- Gastrointestinale perforasjoner
- Blødninger, inkludert lungeblødning/hemoptyse, som er mest vanlig hos pasienter med ikke-småcellet lungekreft
- Arteriell tromboemboli

De vanligste bivirkningene hos pasienter som fikk bevacizumab i de kliniske studiene, var hypertensjon, kronisk tretthetssyndrom, asteni, diaré og magesmerter.

1.2.2 Behandling med komparator (karboplatin og paklitaksel)

Sammenlikningsalternativet i de kliniske fase III studiene er kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel. I følge europeiske retningslinjer (4) og opplysninger fra norsk fagmiljø er dette dagens standardbehandling ved postoperativ kjemoterapi for pasienter med fremskreden ovarialkreft.

Det finnes pr i dag ingen nasjonale retningslinjer for behandling av ovarialkreft, men disse er under utarbeidelse.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR BEVACIZUMAB (AVASTIN)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget utgjøres av to RCT'er (ICON7 og GOG-0218) hvor bevacizumab er gitt i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling ved avansert ovarialkreft. Begge var «superiority» studier som undersøkte effekt av bevacizumab og standard kjemoterapi (karboplatin and paklitaksel) sammenliknet med standard kjemoterapi alene:

- Den pivotale registreringsstudien, GOG-0218, en dobbelt blind, placebokontrollert studie med bevacizumab gitt i dose 15 mg/kg hver 3 uke i inntil 15 måneder i en populasjon bestående av FIGO stadium III og IV pasienter.
- En støttende studie, ICON7, en åpen placebokontrollert studie hvor bevacizumab er gitt i dose 7.5 mg/kg hver 3 uke i inntil 12 måneder i en populasjon bestående av FIGO stadium I – IV pasienter.

Det er også utført to mindre fase 2 studier for å dokumentere sikkerhet og effekt av bevacizumab ved ovarialkreft. Disse studiene utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for en felles europeisk markedsføringstillatelse for førstelinjebehandling ved ovarialkreft som omfatter fremtreden FIGO stadium IIIB-IIIC og IV (6).

Det er dokumentert tilfredsstillende systematiske litteratursøk som støtter at ICON7 og GOG-0218 utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bevacizumab som førstelinjebehandling ved ovarialcancer.

BO17707/ICON7 (5-7)

ICON 7 var en fase 3, to-armet, multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie for å sammenligne effekten av å behandle med bevacizumab i tillegg til karboplatin pluss paklitaksel hos følgende pasienter med ovarialkreft, kreft i eggleder eller primær peritonealkreft etter kirurgi: Høy-risiko tidlig stadium; FIGO stadium I eller IIA, og kun grad 3 eller tydelig cellehistologi (n = 142) eller avansert stadium; FIGO stadium IIB - IV , alle grader og alle histologiske typer (n = 1386). Studien ble utført i Europa.

Pasienter som tidligere har fått behandling med bevacizumab eller annen systemisk behandling for ovarialkreft (for eksempel kjemoterapi, monoklonale antistoffer, tyrosin kinase hemmer behandling eller hormonbehandling) eller stråling mot abdomen og bekkenet var ekskludert fra studien.

Totalt 1528 pasienter ble randomisert i like store grupper i følgende to behandlingsarmer:

- CP arm: Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler med 3 ukers varighet.

- CPB7.5+ arm: Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler á 3 uker pluss bevacizumab (7,5 mg/kg hver tredje uke) i opptil 12 måneder. Bevacizumab ble startet i syklus 2 med kjemoterapi hvis behandling var initiert innen 4 uker etter kirurgi eller i syklus 1 hvis behandling var initiert mer enn 4 uker etter kirurgi. (Det er vist økt forekomst av sårhelingskomplikasjoner ved bruk av bevacizumab).

Median alder var 57 år i begge armene, tilnærmelsesvis 50% av pasientene hadde en ECOG PS¹ på 1; 7% av pasientene i hver behandlingsarm hadde en ECOG PS på 2. De fleste pasientene var FIGO stadium III (begge 68%) etterfulgt av FIGO stadium IV (13% og 14%), FIGO stadium II (10% og 11%) og FIGO stadium I (9% og 7%). Insidensen av hver histologiske sub-gruppe av epitelial ovarialcancer var lik i begge behandlingsarmene; 69% av pasientene i hver behandlingsarm hadde histologitype serøst adenokarsinoma. I FIGO stadium III ble også inoperable pasienter inkludert.

Primært endepunkt:

Progresjonsfri overlevelse (PFS) er definert som tid fra randomisering til første dokumenterte sykdomsprogresjon eller død. PFS ble vurdert av utprøver ved bruk av RECIST² kriteriene.

Sekundære endepunkter:

- Totaloverlevelse (OS)
- Objektiv responsrate
- Sikkerhetsendepunkter
- Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Hovedanalysene på PFS og OS er utført på «Intention-to-treat» (ITT)- populasjonen.

Studien møtte primært endepunkt med hensyn til forbedring av PFS. Pasienter som fikk bevacizumab som førstelinjebehandling (7,5 mg/kg hver tredje uke i kombinasjon med kjemoterapi og fortsatt behandling med bevacizumab i opptil 18 kurer) fikk en statistisk signifikant bedring av median PFS sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) alene.

Hovedresultatene av studien er oppsummert i Tabell 1. Resultatene er fra oppdatert analyse med «cut-off» dato 30. november 2010, etter en median oppfølging på 28 måneder:

¹ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

² Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Tabell 1- Effekresultater ICON7

Progresjonsfri overlevelse		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Median PFS (måneder) ²	16,9	19,3
Hasardratio [95% KI] ²	0,86 [0.75; 0.98] (p-verdi = 0,0185)	
Objektiv responsrate ¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Responsrate	54,9%	64,7%
	(p-verdi = 0,0188)	
Total overlevelse ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Median (måneder)	Ikke nådd	Ikke nådd
Hasardratio [95% KI]	0,85 [0.70; 1.04] (p-verdi = 0,1167)	

¹ Hos pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet.

² Utprøver-vurderte PFS analyser med data cut-off dato 30. november 2010.

³ Undersøkende overlevelses-analyser når ca 25% av pasientene var døde.

Kilde: Preparatomtale Avastin

Det ble observert ikke-proporsjonale hasards for PFS i de to behandlingsarmene og effektsammenlikning vha. median PFS har derfor begrenset verdi. Såkalt «restricted mean» for PFS kurvene ble derfor beregnet og ved data «cut-off» 30.november var «restricted mean» for PFS 22,4 måneder i standard kjemoterapigruppen sammenliknet med 24,1 måneder i bevacizumabgruppen (P=0,04 ved log-rank test) (7).

Hasard ratio for OS var til fordel for gruppen behandlet med bevacizumab men evt. effektforskjell var ikke statistisk signifikant. Siden kun 25% av pasienter var døde var det ikke mulig å estimere median OS ved tidspunkt for analysen. Det vil ventelig foreligge oppdaterte endelige OS data fra ICON7 i slutten av 2013.

Andel pasienter som stoppet behandling med studiemedisin var forskjellig i de to behandlingsarmene. Det var totalt 87,8 % av pasientene i ren kjemoterapiarm (CP) som fullførte 6 sykluser eller mer med studiemedisin mens det i bevacizumabarmen (CPB7,5+) var 80,6% som fullførte 6 sykluser eller mer med studiemedisin (kjemoterapi og/eller bevacizumab) og 61% som fullførte 18 sykluser eller mer på behandling (6).

Livskvalitet (QoL)

Livskvalitet ble målt vha. EORTC³ QLQ –C30 og EORTC QLQ –OV28) (spesifikk for ovarialkreft) frem til sykdomsprogresjon. Det var ingen overordnede forskjeller i QoL mellom behandlingsarmene. Funn i en subskala for EORTC QLQ –OV28 indikerte at pasientene i bevacizumabarmen i større grad opplevde «kjemoterapi-relaterte» bivirkninger.

Bivirkninger:

Andel pasienter som opplevde bivirkninger av grad 3-5 i ICON7 var høyere i behandlingsgruppen som fikk bevacizumab i tillegg til kjemoterapi sammenliknet med gruppen som fikk kjemoterapi alene:

Tabell 2 Oversikt over adverse events/bivirkninger grad 3-5, ICON7

Parameters	CP [n=763]		CPB7.5+ [n=746]	
No. of patients (%) with any AE [any grade]	755	(99.0)	746	(100.0)
Grade 3-5 AEs – with lab data				
– without lab data	414	(54.3)	482	(64.6)
AEs leading to death (grade 5 AEs)	7	(0.9)	4	(0.5)
Any serious AEs/NCI AdEERS	179	(23.5)	281	(37.7)
AEs leading to discontinuation of study treatment	68	(8.9)	164	(22.0)
All deaths	131	(17.2)	107	(14.3)
No. of patients (%) with an AESI	362	(47.4)	552	(74.0)
Arterial thromboembolic events	12	(1.6)	26	(3.5)
Bleeding (CNS)	0	(0.0)	3	(0.4)
Bleeding (non-CNS)	84	(11.0)	294	(39.4)
Congestive heart failure	3	(0.4)	3	(0.4)
Febrile neutropenia	15	(2.0)	21	(2.8)
Fistulae and abscesses	9	(1.2)	13	(1.7)
Gastrointestinal perforation	3	(0.4)	10	(1.3)
Hypertension	49	(6.4)	191	(25.6)
Neutropenia – neutrophil count decreased	8	(1.0)	13	(1.7)
– neutropenia term	211	(27.7)	199	(26.7)
Proteinuria	17	(2.2)	33	(4.4)
Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)
Venous thromboembolic events	34	(4.5)	51	(6.8)
Wound-healing complications	12	(1.6)	34	(4.6)

AE: Adverse event, AESI: Adverse events of special interest, NCI: National cancer institute, AdEERS: Adverse Event Expediting Reporting system

Kilde: Roche

³ European Organization for Research and Treatment of Cancer

Det ble utført analyser i ulike subgrupper for primært endepunkt PFS bl.a. en planlagt analyse for en høyrisikogruppe bestående av pasienter med stadium III som enten var suboptimalt «debunked» (resttumor > 1 cm etter kirurgi) eller ikke-operable, og stadium IV (n= 495).

Tabell 3 - PFS resultater i subgruppen av høyrisikopasienter, ICON7.

Stadium III suboptimalt debunked eller inoperable + stadium IV		
	CP (n = 251)	CPB7.5+ (n = 244)
Median PFS (måneder)	10,1	15,8
Hasardratio (95% KI)		0,70 (0,58- 0,85)
p-verdi Chi-Square test		=0,0003
Median OS (måneder)	27,8	35,1
Hazard ratio (95% KI)		0,64 (0,48-0,84)
p-verdi Chi-Square test		=0,0015

Utrøver-vurderte PFS analyser med data cut-off dato 30. november 2010.

Upubliserte data fra Roche

I høyrisikogruppen (stadium III suboptimalt debunked eller inoperable + stadium IV) var median PFS forlenget med 5,7 måneder og median OS forlenget med 7,3 måneder i bevacizumabgruppen sammenliknet med gruppen som fikk ren kjemoterapi. Totalt var ca. 40% av pasientene i subgruppen døde ved tidspunkt for interimsanalysen. Kaplan-Meier kurvene for PFS og OS er vist i Appendix, kap 7.

Data for PFS «restricted mean» er rapportert fra analyser (data cut-off 30. november 2010) på tilsvarende subgruppe som i Tabell 3, men hvor 30 færre pasienter er inkludert (n=465). «Restricted mean» for PFS var her 14,1 måneder i gruppen med standardkjemoterapi sammenliknet med 17,6 måneder i gruppen som fikk både standardkjemoterapi og bevacizumab (7).

GOG-0218 (5, 6, 8)

GOG-0218 studien var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, trearmet studie som undersøkte effekten av å legge til bevacizumab til godkjent kjemoterapiregime (karboplatin og paklitaksel) hos pasienter med fremskreden (FIGO stadium IIIB, IIIC og IV) ovarialkreft. Studien er utført i USA, Canada og Asia.

Totalt 1873 pasienter ble randomisert i tre like store grupper:

CPP arm: Fem sykler med placebo (startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler med 3 ukers varighet etterfulgt av placebo alene, i totalt opptil 15 måneders behandling.

CPB15 arm: Fem sykler med bevacizumab (15 mg/kg hver tredje uke, startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler etterfulgt av placebo alene, i inntil totalt 15 måneder.

CPB15+ arm: Fem sykler med bevacizumab (15 mg/kg hver tredje uke, startet syklus 2) i kombinasjon med karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab alene (15 mg/kg hver tredje uke) inntil totalt 15 måneder.

For mer informasjon om pasientpopulasjonen inkludert i studien og eksklusjonskriterier henvises til norsk preparatomtale (5).

Primært endepunkt:

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvernes vurdering av sykdomsprogresjon etter RECIST kriteriene, økning i CA 125 nivå⁴, eller symptomatisk forverring. Resultatene fra oppdatert analyse (cut-off dato 25.februar 2010) basert på utprøvernes vurdering av PFS er oppsummert i Tabell 4.

Sekundære endepunkter:

- Totaloverlevelse (OS)
- Objektiv responsrate (ORR)
- Sikkerhetsendepunkter
- Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Hovedanalysene på PFS og OS er utført på ITT- populasjonen.

Studien møtte primært endepunkt med hensyn til forbedret progresjonsfri overlevelse. Sammenlignet med pasienter behandlet med kjemoterapi (karboplatin og paklitaksel) alene som førstelinjebehandling, hadde pasienter som fikk bevacizumab i en dose på 15 mg/kg hver tredje uke i kombinasjon med kjemoterapi og som fortsatte å få bevacizumab alene, (CPB15+) en klinisk betydningsfull og statistisk signifikant forbedring av progresjonsfri overlevelse.

Hos pasienter som kun fikk bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi og ikke fikk fortsatt behandling med bevacizumab alene (CPB15), ble det ikke observert noen klinisk betydningsfull gevinst med hensyn til progresjonsfri overlevelse.

Data på totaloverlevelse (OS) er analysert når ca. 36% av pasientene har dødd. En ikke-signifikant økning i median OS på 3,2 måneder ble observert i armen som fikk forlenget behandling med bevacizumab alene sammenliknet med gruppen som kun fikk behandling med kjemoterapi.

⁴ CA125 er forkortelse for cancerantigen 125. En del krefttyper gir økning av CA125 i serum, særlig eggstokkreft (9. Tuxen MK, Soletormos G, Dombrowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer treatment reviews. 1995;21(3):215-45. Epub 1995/05/01.)

Tabell 4 Effekresultater fra GOG-0218, ITT populasjon

Progresjonsfri overlevelse ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Median PFS (måneder)	10,6	11,6	14,7
Hasardratio (95% KI)		0,89 (0.78, 1.02)	0,70 (0.61, 0.81)
p-verdi ^{3, 4}		0,0437	< 0,0001
Objektiv responsrate ⁵			
	(n = 396)	(n = 393)	(n = 403)
% med objektiv respons	63,4	66,2	66,0
p-verdi		0,2341	0,2041
Total overlevelse ⁶			
	(n = 625)	(n = 625)	(n=623)
Median OS (måneder)	39,4	37,9	43,4
Hasardratio (95% KI)		1,14 (0.95, 1.37)	0,90 (0.74, 1.08)
p-verdi ³		0,0809	0,1253

¹ Utprøver-vurdert PFS analyse (ikke sensurert for CA-125 progresjon eller behandling utenom protokoll før sykdomsprogresjon)

³ En-sidet log-rank p-verdi . ⁴ Subjekt til en p-verdi grense på 0,0116.

⁵ Pasienter med en målbar sykdom i utgangspunktet . ⁶ OS analyse utført når ca. 36% av pasientene hadde dødd.

Kilde: Preparatomtale Avastin

Livskvalitet (QoL)

Livskvalitet ble målt vha “Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary Trial Outcome Index” (FACT-O-TOI). FACT-O-TOI består av følgende enheter/subskaler: TOI (primært utfallsmål), Ovarian Cancer Subscale (OCS som også er en del av TOI score) og Abdominal discomfort score (ADS). Det ble funnet noen mindre statistisk signifikante QoL forskjeller mellom behandlingsgruppene ved enkelte målepunkter. Disse ble vurdert som små og ikke-klinisk signifikante.

GOG-0218 vs. ICON7

Pasientpopulasjonen fra GOG-0218 og ICON7 er delvis overlappende men det er ulikheter bl.a i stadier av sykdom og i resttumor etter kirurgi. Studiene inkluderer i varierende omfang «høyrisikopasienter» dvs. FIGO stadium III suboptimalt «debulked» og FIGO stadium IV. Pasientene i høyrisikopopulasjonen var også forskjellig i de to studiene både mht. definisjonen av «suboptimalt debulked» samt at ikke-operable pasienter i stadium III ble inkludert i ICON7 men ikke i GOG-0218.

Det var noe ulik definisjon av primært endepunkt PFS; I GOG-0218 var også CA-125 stigning alene definert som sykdomsprogresjon mens i ICON7 studien omfattet definisjonen av sykdomsprogresjon kun sykdomsprogresjon etter radiologiske målinger iht. RECIST kriteriene. Det var ulik dosering og behandlingsvarighet av bevacizumab (7,5 mg/3 uke i ICON7 vs. 12 mg/3 uke i GOG-0218). I GOG-0218 tillot protokollen behandling med bevacizumab i inntil 15 måneder mens i ICON7 tillot protokollen behandling i inntil 12 måneder.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for norske forhold (PICO) ⁵

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis

Pasientpopulasjonen inkludert i GOG-0218 samsvarer med godkjent indikasjon for bevacizumab; dvs. førstelinjebehandling i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel ved fremskreden (FIGO stadium IIIB, IIIC og IV) ovarialkreft.

Med bakgrunn i resultater for en undergruppe av høyrisikopasienter (FIGO stadium III suboptimalt debulked eller inoperable og stadium IV) i ICON7, er det igangsatt en klinisk praksis både i Norge og andre land, der tilsvarende høyrisikopasienter behandles etter regime i ICON7. Styret i Norsk forum for gynekologisk onkologi (NFGO) har i et konsensusnotat anbefalt å avvente generell bruk av bevacizumab i førstelinjebehandling iht. indikasjon og foreløpig avgrense bruken til «høyrisikogruppen» dvs. FIGO stadium III «suboptimalt debulked», ikke-operable pasienter i stadium III og stadium IV. Avgrensningen i bruksområdet til denne høyrisikogruppen er bekreftet i møte i januar 2013 mellom Legemiddelverket og kliniske eksperter.

Høyrisikogruppen utgjør 32% av totalpopulasjonen (n=1528) i ICON7. Studien inkluderte en større andel pasienter i tidligere stadier (I-II) og pasienter i stadium III som var «optimalt debulked».

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Intervensjon i studiene var bevacizumab i kombinasjon med standard kjemoterapi.

⁵ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Dosering og behandlingsvarighet med bevacizumab i norsk klinisk praksis antas å bli i samsvar med ICON7 studien og ikke iht. GOG-0218 og anbefalt dosering i godkjent preparatomtale.

Dosering etter regime i ICON7: Bevacizumab i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opp til 6 behandlingssykler etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab som enkeltpreparat inntil 12 måneder. Anbefalt dose bevacizumab er 7,5 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Dosering iht. godkjent indikasjon og GOG-0218 studien: Bevacizumab i tillegg til karboplatin og paklitaksel i opp til 6 behandlingssykler etterfulgt av fortsatt bruk av bevacizumab som enkeltpreparat inntil 15 måneder. Anbefalt dose bevacizumab er 15 mg/kg kroppsvekt, gitt en gang hver tredje uke som en intravenøs infusjon.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Sammenligningsalternativ i begge studier var standard kjemoterapi uten bevacizumab.

Dosering av standard kjemoterapi: karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykluser er i samsvar med norsk klinisk praksis iht. Oncolex og europeiske behandlingsretningslinjer (2, 4). Relevans av kjemoterapiregimet i forhold til norsk klinisk praksis ble bekreftet i møte mellom Legemiddelverket og kliniske eksperter.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studiene.

Det var noe ulik definisjon av sykdomsprogresjon i GOG-0218 og i ICON7.

2.3 Kvalitet av dokumentasjonen

- Det ble gjennomført sentral, «skjult» randomiseringsprosedyre i begge studier. Behandlingsarmene i studiene var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer (bl.a. fordeling etter stadium av sykdom og mengde resttumor etter kirurgi /« debulking» status).
- Valg av utfallsmål var i tråd med gjeldende retningslinjer for dokumentasjon av kreftlegemidler. Det ble benyttet standardiserte kriterier (RECIST) for radiologisk vurdering av størrelse på og endring i svulster. Progresjonsfri overlevelse (PFS) kan i en del tilfeller aksepteres som et primært endepunkt i kreftstudier, bl.a. når videre oppfølging/behandling av pasientene påvirker totaloverlevelsen (OS) og reduserer muligheten for å oppdage relevante effekter på OS (10).
- Både i GOG-0218 og i ICON7 var det forskjeller mellom behandlingsarmene i andel pasienter som stoppet behandling med studiemedisin. Analyser av PFS og OS er i begge studier utført med utgangspunkt i ITT populasjonen bl.a. for å korrigere for ulikt frafall mht. behandling.

- GOG-0218 ble gjennomført med dobbelt blind design. Effektvurderingene for primært endepunkt PFS ble foretatt både av utprøvere i studien og av uavhengige klinikere som alle var blindet for intervensjonen.
- Data på totaloverlevelse fra GOG-0218 vanskelig å tolke da ca. 30-40% av pasientene i placebogruppen (kun karboplatin og paklitaksel) startet med bevacizumab ved sykdomsprogresjon (cross-over) samt at en del av pasientene i bevacizumabgruppen (ca. 30-40%) har fortsatt behandlingen etter sykdomsprogresjon.
- ICON7 var en åpen studie dvs. at både deltagere og behandlende leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i utfallsvurderingen bl.a. for PFS.
- Analysene av subgruppen i ICON 7 med høyrisikopasienter, (FIGO stadium III suboptimalt «debulked» og FIGO stadium IV) viste noe avvikende/bedre resultater sammenliknet med totalpopulasjonen bl.a. for PFS. Subgruppeanalysen var planlagt og det ble først utført en interaksjonsanalyse som viste at PFS var signifikant forskjellig i høyrisikogruppen og totalpopulasjonen. En preliminær analyse på OS ble også utført for subgruppen, men data var umodne da kun ca. 40% av forventet totalt antall dødsfall var rapportert.
- Ulikheter i design, dosering, behandlingsvarighet og pasientpopulasjon gjør det vanskelig å sammenlikne både totalresultater og resultater for den aktuelle gruppen av høyrisikopasienter på tvers av de to studiene. Av samme grunn er ikke resultatene godt egnet til sammenslåing i metaanalyser.

Totalvurdering av klinisk effekt

Resultater fra GOG-0218 og ICON7 utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruksområde ved ovarialkreft for bevacizumab. GOG-0218 studien vurderes generelt som en godt gjennomført studie med god metodologi og med resultater av høy kvalitet. Ca. 80% av pasientpopulasjonen i ICON7 samsvarer med pasienter som er omfattet av legemidlets godkjente indikasjon (stadium IIIB – IV). Selv om ICON7 studien har metodologiske svakheter konkluderte europeiske legemiddelmyndigheter med at studien støtter effektresultatene som ble oppnådd i GOG-0218 for pasienter omfattet av godkjent indikasjon (6).

Effektresultatene fra *subgruppeanalysene på høyrisikopasienter fra ICON7* er etter Legemiddelverkets vurdering beheftet med usikkerhet:

- I mindre subgruppeanalyser kan skjevhet/tilfeldig fordeling av et begrenset antall endepunkter ha stor betydning for effektforskjellene mellom behandlingsgruppene.
- Åpent studiedesign i ICON7 kan ha bidratt til systematiske skjevheter i utprøvernes vurdering av primært utfallsmål dvs. progresjonsfri overlevelse (PFS) i de to behandlingsgruppene.

- Totaloverlevelse (OS) er et mer objektivt utfallsmål enn PFS, men preliminnære data på OS må sees på som umodne da kun en andel (ca. 40%) av forventet antall dødsfall var inkludert.

Overlevelseshesdata fra subgruppeanalysene både for PFS og OS er usikre. Oppdaterte endelige OS data fra ICON7 som vil kunne gi sikrere anslag på overlevelseshesgevinsten av bevacizumab, vil foreligge i slutten av 2013.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Innledningsvis i dette kapitlet redegjøres det kort for kostnadseffektiviteten ved bruk av bevacizumab i henhold til godkjent preparatomtale, før en går videre på hovedanalysen som dekker bruk av bevacizumab i lav dose i en definert høyrisikopopulasjon.

Analyse basert på GOG-0218 med dosering og pasientpopulasjon i samsvar med godkjent preparatomtale.

Roche har etter forespørsel fra Legemiddelverket sendt inn en analyse utført av NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) i Storbritannia som kan indikere hva kostnadseffektiviteten er ved bruk av godkjent dose i pasientpopulasjon som samsvarer med godkjent preparatomtale (11).

Tabell 5: Resultater av analyse av bevacizumab i førstelinje fremskreden ovarialkreft basert på GOG-218

	Kostnad britiske pund	Kostnad norske kroner*
Kostnad pr vunnet leveår	120 580	1 043 017
Kostnad pr vunnet QALY	147 041	1 271 904

Kilde: Roche, *Vekslingskurs 8,65

Selv om det må understrekes at det kan være relevante forskjeller mellom Storbritannia og Norge vedrørende helsesystemer, enhetskostnader, enhetspriser etc., legger Legemiddelverket til grunn at kostnadene ved bruk av bevacizumab i godkjent dose er høyere enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektivt.

Analyse basert på ICON7 og høyrisikopopulasjon

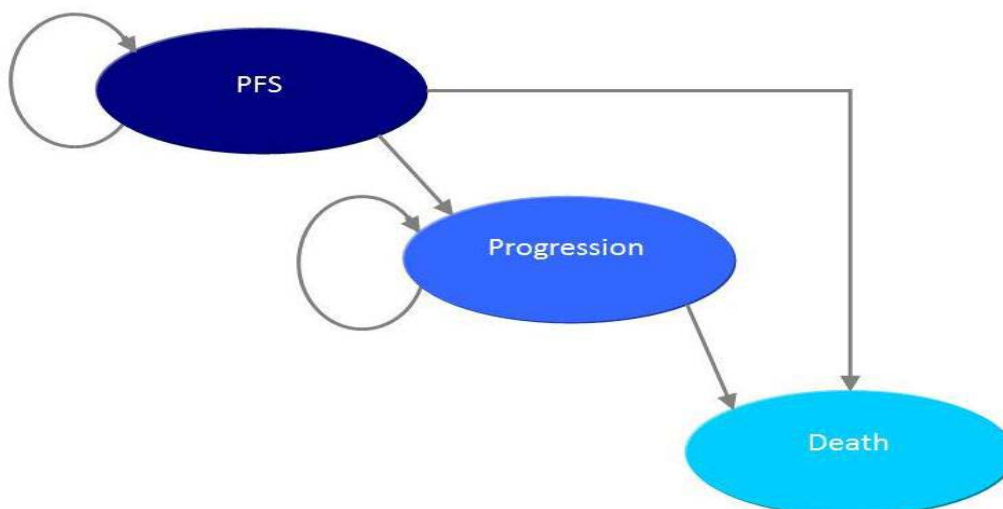
Roche har sendt inn en helseøkonomisk cost-utility analyse basert på effektdatane fra en subpopulasjon i ICON7 på basis av en antagelse om at dosering i klinisk praksis i Norge vil reflektere dosering og behandlingsslengde i denne studien. Videre er kostnadene tilordnet fra et norsk perspektiv, og analysens mål har vært å vise hvilke anslag som fremkommer for hhv. kostnad pr vunnet leveår og kostnad pr QALY når behandling med bevacizumab benyttes i tillegg til dagens standardbehandling med paklitaxel og karboplatin.

Standard kjemoterapi med paklitaksel og karpoplatin

I vurderingen legger Legemiddelverket til grunn at standardbehandlingen med paklitaksel og karpoplatin representerer et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Dette baseres bl.a. på at Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) i 2003 konkluderte med at denne behandlingskombinasjonen var helseøkonomisk lønnsom ut fra en antatt betalingsvilje på 350 000 kr pr QALY (12). Siden da har begge disse virkestoffene gått av patent og fått betydelige prisreduksjoner.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den presenterte modellen er en såkalt areal-under-kurven (AUC) Markov-modell med tre helsetilstander; progresjonsfri, sykdomsprogresjon og død. Alle pasienter går inn i modellen i progresjonsfri tilstand og i hver ukentlige syklus kan de enten forbli i PFS eller gå over i tilstanden sykdomsprogresjon eller død. Modellen tar utgangspunkt i at behandling med bevacizumab både påvirker tid i progresjonsfri tilstand og totaloverlevelse.



3.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet for analysen er et begrenset samfunnsøkonomisk perspektiv. Indirekte kostnader som f.eks. produktivitetstap er derfor ikke inkludert. Dette er begrunnet med at denne pasientpopulasjonen er av relativt høy alder og at eventuelt produksjonstap dermed er begrenset.

Det er lagt til grunn et tidsperspektiv på 25 år i modellen, begrunnet ut fra at andelen pasienter som levde på dette tidspunktet etter diagnose var 0%. Videre er det lagt til grunn 2% diskontering for helseeffekter og 4% på kostnader.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i en subpopulasjon med høyrisikopasienter fra ICON7 studien; FIGO stadium III suboptimalt debulked (resttumor større enn 1 cm i diameter) og inoperable pasienter samt stadium IV pasienter. Subgruppen utgjør 32% av totalpopulasjonen i ICON7 studien.

3.1.3 Intervensjon og sammenlikningsalternativ

I modellen er bevacizumab gitt i tillegg til karboplatin etterfulgt av bruk av bevacizumab som enkeltpreparat. Dosering og behandlingsvarighet er iht. ICON7 studien:

Karboplatin (AUC 6) og paklitaksel (175 mg/m²) i 6 sykler á 3 uker pluss bevacizumab (7,5 mg/kg hver tredje uke) i opptil 12 måneder.

Dosering og behandlingsvarighet både av kjemoterapi og bevacizumab i modellens hovedanalyse er hentet fra de faktiske data («on-treatment»-data) fra ICON7 .

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet for bevacizumab iht. ICON7 var 9,6 måneder mens median behandlingstid var 11,6 måneder. Tabellen nedenfor gir en oversikt over dosering og behandlingsvarighet av studiemedisin i høyrisikogruppen i ICON7 .

Tabell 6 Doser og behandlingsvarighet med studiemedisin, høyrisikogruppe i ICON7

	Bevacizumab + Chemotherapy			Chemotherapy Alone	
	Bevacizumab	Carboplatin	Paclitaxel	Carboplatin	Paclitaxel
Number of Patients (ITT)	236	241		248	
Average Number of Admin per Patient	13.640	4.834	5.627	5.577	5.488
Average Number of Admin Months	9.411	4.025	3.882	3.848	3.786
Average Dose (mg) per Admin	490.34	563.57	290.80	570.82	289.21

Kilde: Roche

3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Den legemiddeløkonomiske analysen er basert på studiedata fra en høyrisikogruppe i ICON7 med en median oppfølgingstid på 24 måneder (data cut-off 30.11.2010). Endelige oppfølgingsresultater ventes å foreligge i slutten av 2013.

Effektdataene gir et anslag for median forlenget progresjonsfri overlevelse på 5,7 måneder og anslag for median forlenget totaloverlevelse på 7,4 måneder:

Tabell 7: Median PFS og OS i måneder fra subpopulasjon ICON7

	Kjemoterapi	Kjemoterapi + Avastin	Gevinst
Progresjonsfri	10,12	15,80	5,68

overlevelse			
Overlevelse	27,76	35,12	7,36

Kilde: Roche

PFS kurvene for de to behandlingsgruppene viser ikke-proporsjonale hasards og dette gjør at *median* PFS er et usikkert mål for effekt. Et bedre mål for effekt i slike tilfeller er «*restricted mean*» som er basert på det faktiske arealet under kurvene (AUC). Den helseøkonomiske modellen er basert på AUC der forskjellen i areal mellom overlevelseskurvene er benyttet både for PFS og OS.

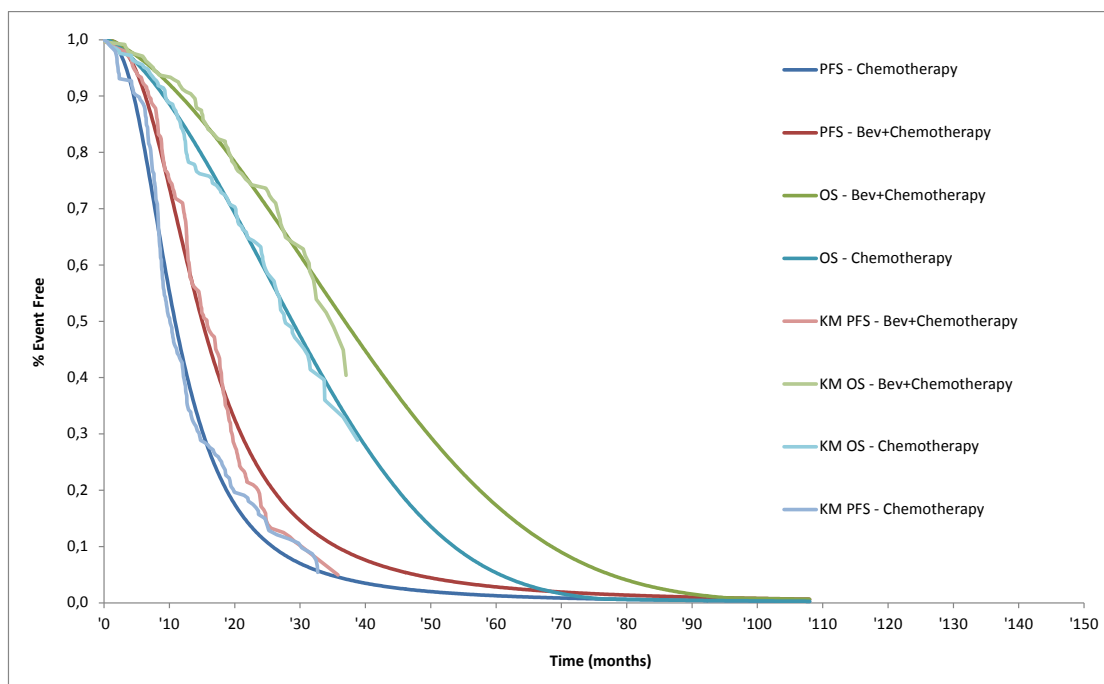
Bivirkninger av grad 3 eller høyere fra ICON7 som oppsto med en frekvens på $\geq 2\%$ før sykdomsprogresjon og som krevde intervensjon ble inkludert i modellen bl.a. hypertensjon, febril neutropeni, pulmonært embolisme og sårkomplikasjoner.

Ekstrapolering av effekt utover studieperioden

Median oppfølgingstid i studien var 24 måneder og modellen ekstrapolerer overlevelse (PFS og OS) i et 25-årsperspektiv. Dette gjøres ved å estimere en parametrisk overlevelsesfunksjon for hver behandlingsarm basert på ICON7 data for subgruppen for hele forløpet. For hver av armene i modellen testes overensstemmelse mellom studiedata (de faktiske Kaplan-Meier kurvene) og ulike funksjonsformer (hhv. log logistisk, weibull, log normal, gomperetz, gamma og eksponentiell). Valg av funksjonsform er basert på statistiske tester, hhv. Akaike informasjonskriterium (AIC) og Bayesiansk informasjonskriterium (BIC).

For PFS viste de statistiske testene at en log logistisk funksjon representerte beste tilpasning til de kliniske dataene og for OS viste tilsvarende tester at en gamma funksjon representerte beste tilpasning til studiedata.

Det bemerkes at Roche i sin hovedanalyse benytter estimerte overlevelsesfunksjoner i hele 25-årsperspektivet også i den perioden der det finnes kliniske data fra studiene. Modellens resultater/ekstrapolering avviker derfor noe fra de faktiske dataene i ICON7 i den innledende fasen. Modellens resultater presenteres i figuren nedenfor.

Figur 1 Ekstrapolering av PFS og OS vha. parametriske funksjoner

Kilde: Roche

Helsenytte

Pasientene besvarte EQ5D spørreskjemaer frekvent gjennom studien frem til sykdomsprogresjon. Britiske nyttevekter basert på «Time Trade Off» ble så tilordnet dataene fra studien. QALY-anslagene vist i tabellen er for høyrisikopopulasjonen i ICON7 fra begge behandlingsarmene samlet, da det ikke var ble påvist overordnede forskjeller i livskvalitet mellom behandlingsarmene:

Tabell 8: QALY vektor progresjonsfri tilstand, høyrisikogruppen, begge studiearmen samlet

Syklus	Antall obs	Anslag QALY
QOL CYCLE 1	335	0,6571
QOL CYCLE 2	378	0,7153
QOL CYCLE 3	375	0,7443
QOL CYCLE 4	361	0,7683
QOL CYCLE 5	363	0,7643
QOL CYCLE 6	353	0,7444
QOL CYCLE 8	303	0,7638
QOL CYCLE 10	295	0,7718
QOL CYCLE 12	282	0,7638
QOL CYCLE 14	220	0,7785
QOL CYCLE 16	202	0,7533
QOL CYCLE 18	178	0,776
FOLLOW-UP	338	0,8129

Kilde: Roche

ICON7 fulgte ikke opp pasientene med tanke på livskvalitet etter sykdomsprogresjon. Det ble derfor applisert en QALY-verdi på 0,649 for tilstanden sykdomsprogresjon, hentet fra en utredning av NICE som evaluerte behandling med trabectedin for tilbakevendende ovarialkreft (13).

3.1.5 *Kostnader (input data)*

Følgende kostnadselementer er lagt inn i analysen:

- Legemiddelkostnader for bevacizumab, paklitaksel og karboplatin
- Kostnader i apotek for klargjøring av infusjonslegemiddel
- Personellkostnad i sykehus ved infusjon av legemidlene
- Reisekostnader for pasientene
- Pasientoppfølgingskostnader i henhold til behandlingsregime og stadium av sykdom (lege/sykepleier, MR)
- Kostnader ved bivirkninger i henhold til behandlingsregime

Både enhetskostnader og enheter brukt er basert på kunnskap om norske forhold innhentet fra offentlige registre, kliniske studier, DRG-vektorer, anslag basert på ekspertuttalelser fra sykehusapotek, lønnsdata fra Sykepleierforbundet og Kunnskapssenteret.

Den klart viktigste kostnadsvariabelen i analysen er legemiddelkostnaden for bevacizumab, Prisene vises i tabell nedenfor:

Avastin	Styrke/pakning	Pris (LIS AUP 2013 kr)
4 ml hetteglass	25 mg/ml	2 930,20
16 ml hetteglass	25 mg/ml	11 153,50

For en gjennomsnittspasient som bruker 600 mg pr infusjon innebærer prisene at hver administrasjon koster 17 014 kr (legemiddelkostnad bevacizumab). For et års behandling representerer dette en kostnad på 295 718 kr.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs

Resultatene fra hovedanalysen er oppsummert i tabellen nedenfor:

Tabell 9: Effekt av behandlingen målt i leveår og QALYs , høyrisikogruppen

	Bevacizumab + kjemoterapi	Kjemoterapi	Gevinst bevacizumab
Gjennomsnittlig antall leveår	3,17	2,50	0,67
Gjennomsnittlig antall år progresjonsfri	1,60	1,17	0,43
Gjennomsnittlig antall år progredierte	1,57	1,33	0,24
Gjennomsnittlig antall QALYs	2,27	1,76	0,50
Gjennomsnittlig antall QALYs progresjonsfri	1,25	0,90	0,34
Gjennomsnittlig antall QALYs progredierte	1,02	0,86	0,16

Kilde: Roche

Som en ser av resultatene i tabellen, og med alle forutsetningene som ligger til grunn, gir tillegg av bevacizumab til kjemoterapi ifølge Roche en modellert leveårsgevinst på 0,67 år, dvs. at forventet levetid etter diagnose øker fra ca. 30 måneder til 38 måneder. Tiden i progresjonsfri tilstand økes med drøyt 5 måneder, mens tiden i progredierte tilstand øker med snaut 3 måneder.

Når den forlengede levetiden livskvalitetsjusteres, ser en at en oppnår en samlet modellert gevinst på 0,5 kvalitetsjusterte leveår (QALYs). QALY-gevinsten i progresjonsfri tilstand er relativt høyere enn tidsgevinsten målt i antallet leveår, siden pasientene har høyere livskvalitet som progresjonsfrie enn som progredierte.

3.2.2 Kostnader

Tabellen nedenfor angir gjennomsnittlige kostnader etter type og behandlingsforløp, samt merkostnaden ved bruk av bevacizumab som tillegg til kjemoterapi i Roche sin hovedanalyse for subgruppen:

Tabell 10: Gjennomsnittlige kostnader etter type og behandlingsforløp for høyrisikogruppen

	Bevacizumab + kjemoterapi	Kjemoterapi	Merkostnad ved bevacizumab
Legemiddelkostnader for bevacizumab, kr	162 155	0	162 155
Administrasjonskostnader for bevacizumab	18 580	0	18 580
Legemiddelkostnader for karboplatin, kr	964	937	27
Legemiddelkostnader for paklitaksel, kr	968	942	26
Administrasjonskostnader for karboplatin & paklitaksel	15 430	14 804	626
Gjennomsnittlig samlet kostnad i tilstanden progresjonsfri ekskl . legemidler og bivirkninger*	23 125	14 865	8 260
Gjennomsnittlig samlet kostnad i tilstanden progrediert ekskl. legemidler og bivirkninger*	143 099	115 410	27 688
Kostnader bivirkninger	2 741	1 915	827
Gjennomsnittlig samlet kostnad pr pasientforløp	367 063	148 874	218 189

**Kostnader her er ulike former for oppfølging i sykehus, lege/sykepleier, MR-undersøkelser, reisekostnader osv.*

Kilde: Roche

Som det fremgår av tabellen er den klart største merkostnadskomponenten knyttet til legemiddelkostnaden for bevacizumab. Legemiddelkostnaden for bruk av karboplatin og paklitaksel er svært lave da disse er gått av patent og blitt betydelig rimeligere gjennom Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS).

Videre øker oppfølgingskostnadene for pasientene ved bruk av bevacizumab både når de er i tilstanden progresjonsfri og når de har progrediert. Dette skyldes at pasientene lever lenger i begge tilstandene.

Administrasjonskostnadene knyttet til håndtering av selve infusjonen samt til reisekostnader er betydelige, for bevacizumab dreier dette seg om i størrelsesorden 34 000 kroner.

Det bemerkes at det her er lagt til grunn at det ikke gis behandling med bevacizumab utover de maksimale 12 månedene, selv om legemidlet skulle ha god effekt. Denne forutsetningen drøftes nærmere senere.

Det er også lagt til grunn at en ikke benytter den godkjente dosen på 15 mg/kg i inntil 15 måneder, men en dose på 7,5 mg/kg i inntil 12 måneder. Denne dosen ville økt kostnadene til bevacizumab med rundt 60%. Denne forutsetningen drøftes også nærmere senere.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Med ovennevnte modellerte helsegevinster og merkostnader, blir kostnadseffektiviteten som følger:

Tabell 11: Kostnad pr vunnet leveår og QALY i høyrisikogruppen, diskonterte tall

	Bevacizumab
Kostnad pr vunnet leveår, kr	325 332
Kostnad pr vunnet QALY, kr	435 613

Kilde: Roche

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at det er legemiddelkostnaden for bevacizumab og livskvalitetsvektene i progresjonsfri tilstand som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

Det er gjennomført probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA) ved å applisere fordelinger til følgende parametre i modellen:

- Nytteverdier
- Anslagene fra modellen for progresjonsfri overlevelse
- Kostnader for bivirkninger
- Bivirkningsforekomst
- Kostnader til oppfølging av pasientene gjennom behandlingsforløpet

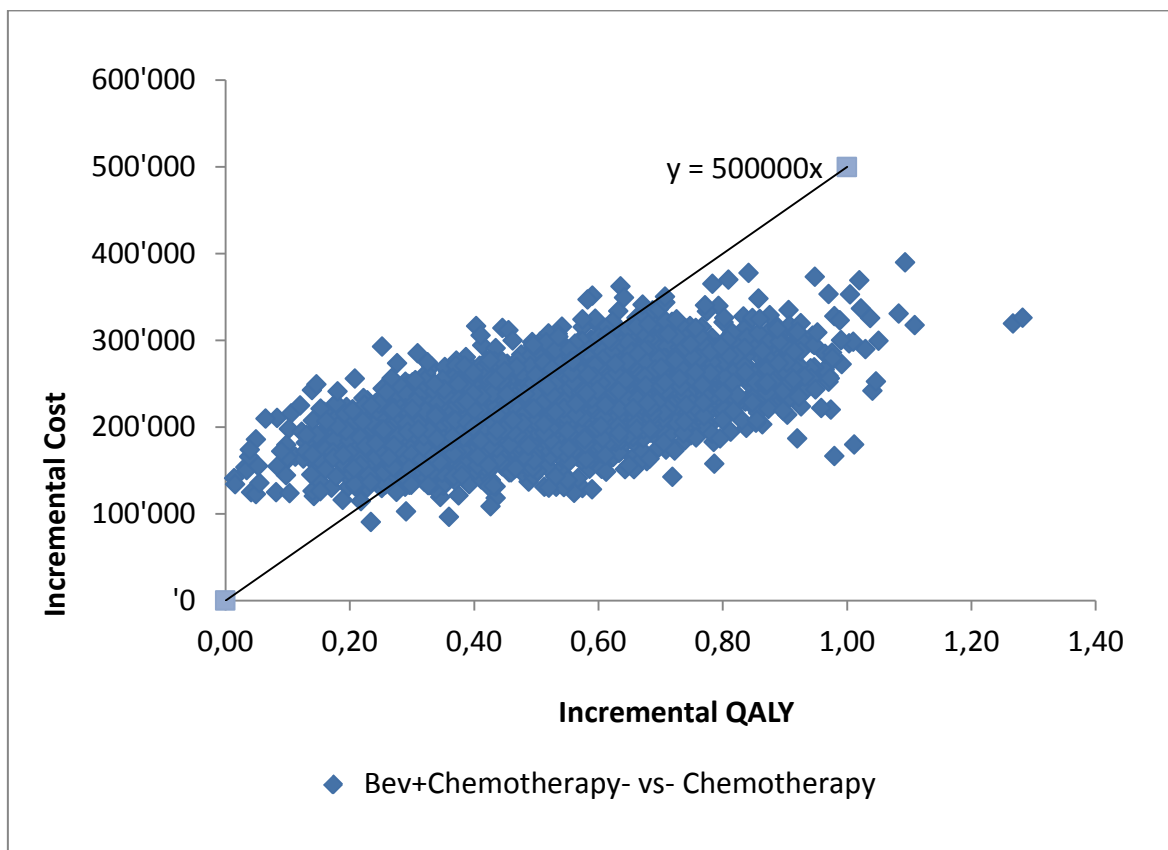
Anslag og range for gevinst i antall leveår, antall QALYs og i samlede kostnader er gitt i tabellen nedenfor:

Tabell 12: Anslag og range for sentrale utfallsmål i PSA ved tillegg av bevacizumab

	Anslag	Range
Gjennomsnittlig gevinst antall leveår	0,693	0,24 – 1,21
Gjennomsnittlig gevinst antall QALYs	0,515	0,22 – 0,86
Gjennomsnittlig merkostnad	221 338	152 172 – 298 464

Kilde: Roche

Som en kan se er det en ikke ubetydelig variasjon og dermed usikkerhet i de sentrale anslagene i analysen. Nedenstående figur illustrerer også dette:

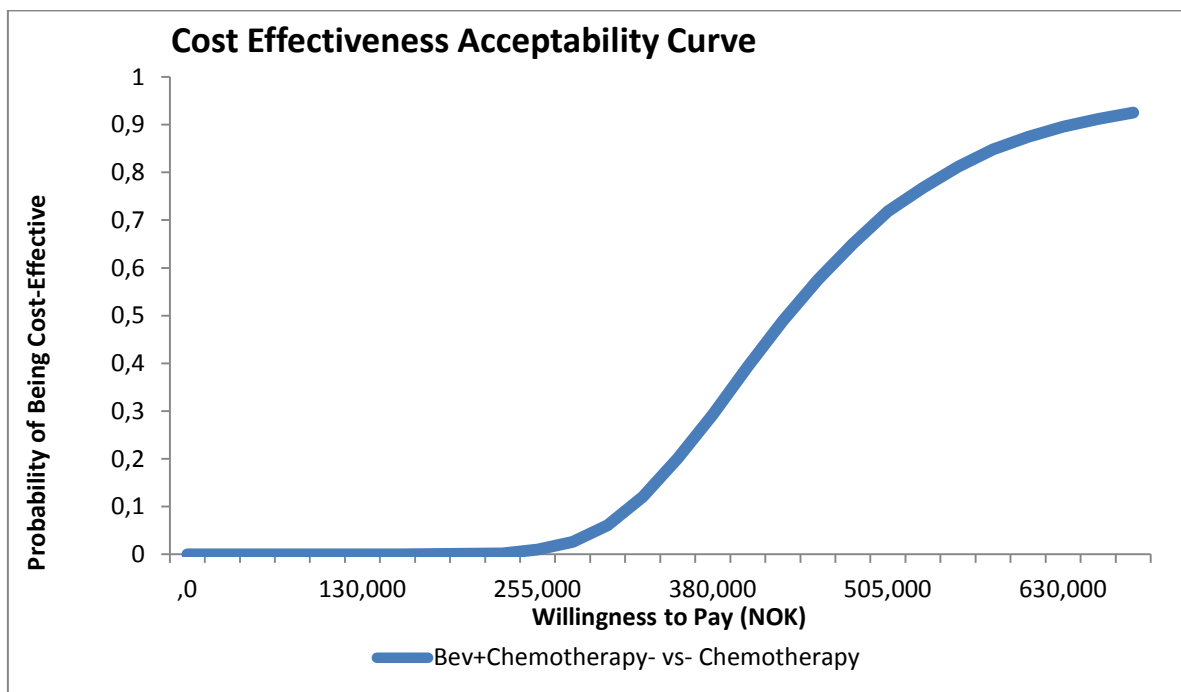


Kilde: Roche

Det er relativt stor spredning i resultatene av modellens 5000 simuleringer, spesielt med tanke på utfallsmålet QALY, der enkelte simuleringer resulterer i en mergevinst helt ned mot null.

Variasjonen i kostnader er mindre tydelig, rett og slett fordi det er knyttet stor sikkerhet til merkostnaden ved å bruke bevacizumab, som er den dominerende kostnadsøkende faktoren. Likevel resulterer flertallet av simuleringer i et anslag for kostnad pr QALY som ligger lavere enn 500 000 kr.

Usikkerheten kan også illustreres ved en såkalt cost-effectiveness acceptability curve, som viser sannsynligheten for at å tillegge bevacizumab i behandlingsforløpet er kostnadseffektivt for ulike nivåer på betalingsvillighet:



Kilde: Roche

Hvis betalingsvilligheten for en helsegevinst er relativt lav, for eksempel 100 000 kr pr vunnet QALY, er det svært lite sannsynlig at det lønner seg å implementere bevacizumab i iht. regime i ICON7 i behandlingen av ovarialkreft.

Hvis betalingsvilligheten derimot er høy, for eksempel 600 000 kr pr vunnet QALY, ser vi fra kurven at det er sannsynlig at det er lønnsomt å implementere bevacizumab iht. regime i ICON7 i behandlingen av ovarialkreft, med firmaets forutsetninger for analysen.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen

Populasjon

Analysen er basert på en subpopulasjon av høyrisikopasienter fra ICON7: FIGO stadium III suboptimalt debulked (resttumor større enn 1 cm i diameter) eller inoperable pasienter samt stadium IV pasienter.

Godkjent indikasjon ved førstelinjehandling omfatter også stadium III pasienter som er optimalt debulked. Kliniske eksperter og styret i NFGO anbefaler å avvende generell bruk av bevacizumab i førstelinjehandling iht. indikasjon og foreløpig avgrense bruken til høyrisikogruppen dvs. ikke til pasienter i stadium III som er optimalt debulked.

Det er ut ifra dette grunn til å tro at bevacizumab i stor grad vil bli brukt på høyrisikopasienter. Det er uvisst hvorvidt bevacizumab vil bli brukt på andre pasienter enn de som kommer inn under den definerte høyrisikogruppen.

Bevacizumab har også godkjent indikasjon for behandling av tilbakevendende sykdom i kombinasjon med karboplatin og gemcitabin dvs. ved første tilbakefall av platinum sensitiv ovarialkreft. Dette bruksområdet faller utenfor denne legemiddeløkonomiske vurderingen.

Dosering/behandlingsvarighet

Intervensjonen består av bevacizumab 7,5 mg/kg i tillegg til standard kjemoterapi. Denne dosen er ikke godkjent av europeiske legemiddelmyndigheter, og flere refusjonsmyndigheter (11, 14) i andre land har derfor avslått å utføre en helseøkonomisk evaluering av et slikt behandlingsregime.

ICON7 studien, som ble gjennomført i Europa, var gjennomført med en dosering på 7,5 mg/kg i maksimalt 12 måneder. Legemiddelkostnadene ved den lavere doseringen i kortere periode utgjør rundt 40% av legemiddelkostnadene ved den anbefalte, godkjente doseringen.

Fagmiljøet i Norge har overfor Legemiddelverket understreket at det kun vurderes som aktuelt å bruke bevacizumab i dosering i henhold til ICON7. Legemiddelverket vurderer det slik at det fremstår som sannsynlig at bevacizumab vil bli brukt i lav og ikke i høy dose. På denne bakgrunn er det derfor bevacizumab i lav dose som er relevant dosering å vurdere. Kostnadseffektivitet iht. dosering i godkjent preparatomtale er dermed ikke utredet som hovedalternativ av Legemiddelverket.

En sentral forutsetning i analysen er at behandlingen med bevacizumab opphører etter maksimalt 12 måneder, også for pasienter som har god effekt av behandlingen ved at de ikke progredierer. Legemiddelverket har funnet grunn til å stille spørsmål ved om behandlingen i tilfeller der pasienten har hatt god respons kan tenkes å fortsette utover 12 måneder. Dette kan ikke utelukkes ifølge tilbakemeldinger både fra Roche og klinikere, men en har da verken data for behandlingsresultat eller kostnader. Det eneste en kan si er at behandling med bevacizumab i vurdert dose koster minst 200 000 kr pr år, mens effektstørrelsene er ukjente. Behandling med bevacizumab utover 12 måneder er dermed ikke vurdert ut fra et kostnads-/effektivitetsperspektiv. Dette bidrar til økt usikkerhet rundt bevacizumabs kostnadseffektivitet i norsk klinisk praksis.

Sammenlikningsalternativ

Komparatoren i analysen er ren kjemoterapi bestående av paklitaxel og karboplatin. Dette er etter det Legemiddelverket er kjent med den mest brukte kombinasjonen ved postoperativ kjemoterapi for disse pasientene i Norge i dag. Valg og dosering av sammenlikningsalternativ ansees som relevant.

Utfallsmål

De viktigste helsemessige og økonomiske utfallene synes å være inkludert i modellanalysene. Vunne leveår og vunne QALYs, anses som relevante utfallsmål siden målet med behandlingen er å forlenge liv og forbedre pasientens livskvalitet.

3.4.2 Modellstruktur

Etter Legemiddelverkets syn er strukturen i den helseøkonomiske modellen relevant og i samsvar med andre modeller som er benyttet ved langtkommen kreftsykdom. Såkalte areal under kurven modeller er godt egnet til å beregne relativ effekt av ulike behandlingsregimer.

Det er lagt til rette for godt innsyn i modellen og forutsetningene er åpne og mulige å justere.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Det vises til omtale i kapittel 2 vedrørende de kliniske dataene.

Ekstrapolering av effekt

Valg av parametrisk funksjon for ekstrapolering av effekt utover studieperioden er sentralt. Det er utviklet en modell som beskriver forløpet i hele 25-årsperioden basert på dataene for subpopulasjonen i ICON7.

Både selve valget av parametrisk funksjon og om man velger å benytte denne for hele modellperioden eller velger å «lime på» funksjonen på halen av studiedataene (dvs. de faktiske Kaplan-Meier kurvene), har betydning for resultatene.

Hvis man legger vekt på en ren statistisk tilnærming mener Legemiddelverket at en log-logistisk funksjonsform gir best tilpasning til de kliniske dataene som foreligger for progresjonsfri overlevelse (PFS) mens en gamma funksjonsform gir best tilpasning til dataene for totaloverlevelse (OS).

Som en kan se av figur 4 blir konsekvensen av en ren statistisk tilnærming at de parametriske funksjonene ikke er fullt samsvarende med de faktiske data fra studieperioden.

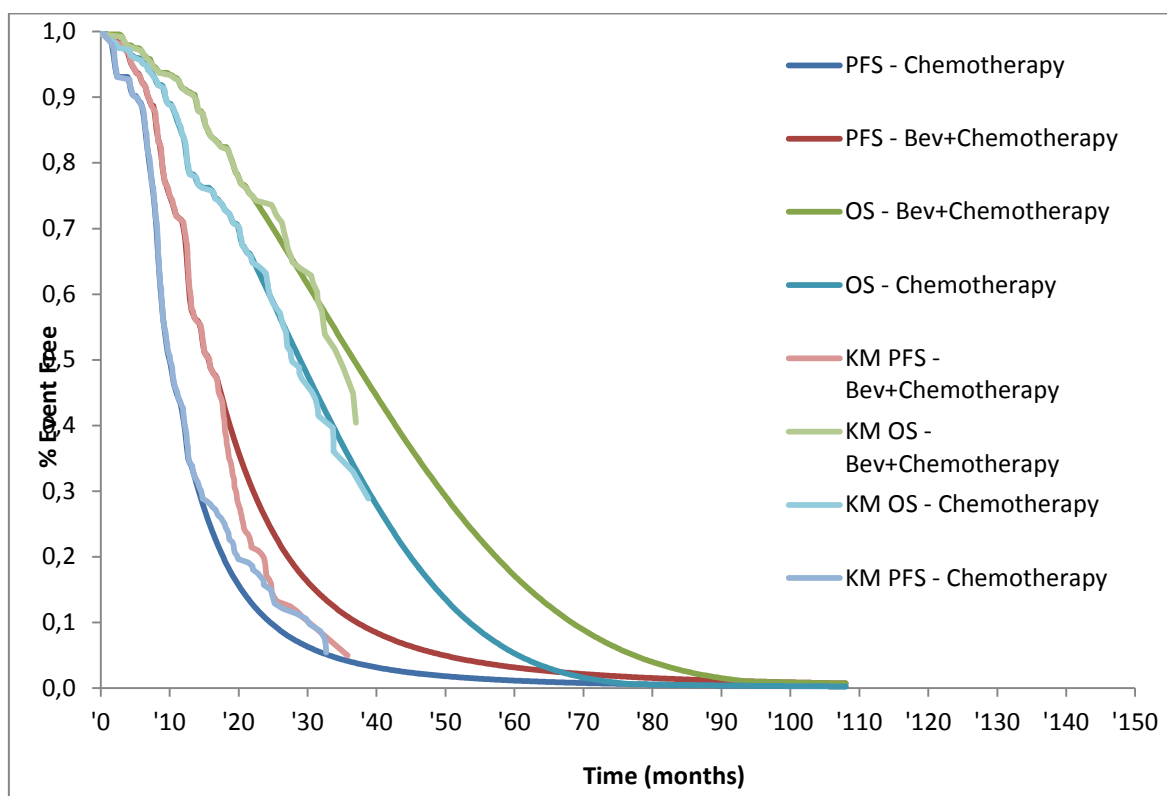
Legemiddelverket har spurt ledende klinikere innen ovarialkreft om en prinsipielt sett bør legge faktiske data til grunn så lenge disse finnes. Tilbakemeldingen var generelt positiv på dette.

Legemiddelverket mener at Kaplan-Meier dataene bør brukes så fremt kurvene er basert på et tilstrekkelig antall observasjoner. Vi har i denne saken valgt å legge til grunn et prinsipp om at ekstrapoleringen starter fra et punkt der 50% av pasientene i

høyrisikogruppen fremdeles er under observasjon/oppfølging i studien. Forløpene av Kaplan-Meier kurvene til høyre for dette punktet vurderes som usikre.

Dette innebærer at modellen baseres på studiedata for PFS frem til 17 måneder for intervensjon og 14 måneder for komparator, mens den for OS baseres på studiedata frem til 22 måneder både for intervensjon og komparator. Med disse forutsetningene vil overlevelseskurvene få følgende form:

Figur 2 PFS og OS- studiedata kombinert med ekstrapolering



Sammenlignet med Roche sin hovedanalyse representerer i sum ovennevnte endringer i estimerte overlevelseskurver en mindre økning i arealet mellom kurvene og dermed noe høyere fordel i behandlingsarmen med bevacizumab. Hvis man benytter de faktiske studiedata fra Kaplan-Meier kurvene noe lenger enn det som er valgt i vist scenario (Figur 2), f.eks frem til 20 måneder for PFS og 30 måneder for OS, reduseres behandlingseffekten for bevacizumab noe, men dette gir ikke vesentlige endringer i hovedresultatene i cost-utility analysen.

Diskontering

Legemiddelverket har i henhold til retningslinjene benyttet 4% som diskonteringsats for både kostnader og helsegevinster.

Nyttevekter

QALY-dataene i progresjonsfri tilstand er hentet direkte fra studien (ICON7) der pasientene fikk svare på EQ-5D spørreskjemaer. Slike data hentet direkte fra studiene representerer en styrke i analysen. Imidlertid hadde søker ikke benyttet muligheten til å innhente tilsvarende data for pasienter som progredierte i studien. Her har Roche valgt å basere seg på et QALY-anslag på 0,649 fra en NICE-evaluering av behandling med trabectedin av tilbakevendende ovarialkreft (13). I mangel av direkte data fra studien, anses løsningen tilfredsstillende.

Siden livskvalitetseffekten av behandling med bevacizumab både består i en periode der livskvalitet forbedres grunnet at pasienten er progresjonsfri fremfor progrediert samt en periode der pasienten er progrediert fremfor død, vil QALY-vekten gi to motstridende effekter.

Høy QALY-vekt i progresjon gir mindre fordel for bevacizumab i perioden man er progresjonsfri vs. progrediert (dvs. mindre forskjell mellom progresjon og progresjonsfri tilstand), mens det gir en høyere fordel i den perioden pasienten er progrediert fremfor død. I dette tilfellet vil livskvalitetsgevinsten i de åtte månedene forlenget levetid dominere livskvalitetsgevinsten i de fem månedene man er progresjonsfri fremfor progrediert. Med andre ord vil høyere QALY-vekt for tilstanden progrediert gi en høyere samlet gevinst ved behandling med bevacizumab.

Tidsperspektiv

Roche har lagt inn et 25-års perspektiv i modellen. Som en ser av overlevelseskurvene som benyttes i Roche sin hovedanalyse er det aller meste av effekten av behandling uttømt etter ca. 8-9 år. *Legemiddelverket legger til grunn, gitt sykdommens forløp og harde data som foreligger, at relevant tidsperspektiv for modellen er kortere enn 25 år, og legger 10 år til grunn for våre anslag. Siden de aller fleste pasientene er døde i løpet av en tiårsperiode (medianoverlevelse hhv 30 og 38 måneder), er forskjellen på 10 årsperspektiv og 25 års perspektiv meget begrenset.*

3.4.4 Kostnadsdata

I modellen er kostnadene som er lagt til grunn transparente og etterprøvbare. Modellen inkorporerer relevante kostnadselementer, og det er godt redegjort for disse.

Den vesentligste kostnadskomponenten er relatert til kostnadene ved bruk av bevacizumab. Legemiddelverket har festet seg ved tre aspekter ved innsendt analyse der en har funnet det nødvendig å justere forutsetningene som ble lagt til grunn i søkers analyse.

Dosering/vekt

Roche har lagt til grunn pasientdata fra ICON7 i studien som foregikk i flere europeiske land, inkludert Norge, når mengden bevacizumab er beregnet. Pasientene i ICON7 var i gjennomsnitt 1,63 cm høye og 65 kg tunge. Generelt er det grunn til å tro at befolkningen i Norge både er høyere og tyngre enn en gjennomsnittspopulasjon i studien. Roche ble

derfor forespurt om å fremskaffe vektdata for de norske pasientene som var innrullert i ICON7. *Det viste seg at det var vanskelig å fremskaffe disse dataene, og Legemiddelverket har derfor pragmatisk lagt til grunn at norske pasienter er 10% tyngre og bruker 10% mer bevacizumab enn i søkers base case, hvilket øker kostnaden pr behandling med 10%.*

«Vial sharing»

I søkers hovedanalyse er det lagt til grunn at det ikke forekommer svinn med bevacizumab når legemidlet administreres til pasient, dvs. at det legges til grunn en forutsetning om såkalt «vial sharing» dvs. at rester i ett hetteglass gis til neste pasient. *Legemiddelverket legger til grunn at tiloversbleven bevacizumab fra en pasient ikke benyttes til annen pasient, i henhold til god klinisk praksis og kvalitetshensyn. Med øvrige forutsetninger innebærer dette at kostnaden pr QALY ved bruk av bevacizumab øker med anslagsvis 8%.*

Pris bevacizumab

Prisen på bevacizumab gått ned fra analysen ble innsendt i oktober 2012 og frem til nye LIS-priser ble implementert pr. 1. februar. Dette bidrar til å redusere kostnaden pr QALY med anslagsvis 3%.

For de øvrige kostnadene er det relativt sett mindre endringer.

Merkostnadene ved å legge til bevacizumab i behandlingsforløpet oppsummeres i nedenstående tabell, der Legemiddelverkets anslag for merkostnader sammenholdes med Roche sine anslag:

Tabell 13: Gjennomsnittlige (pr pasientforløp) kostnader etter type og behandlingsforløp, kr

	Merkostnad ved bevacizumab Legemiddelverket	Merkostnad ved bevacizumab Roche
Kostnad for bevacizumab	192 764	162 155
Administrasjonskostnader for bevacizumab	18 580	18 580
Kostnad for karboplatin	27	27
Kostnad for paklitaksel	26	26
Administrasjonskostnader for karboplatin & paklitaksel	626	626
Gjennomsnittlig samlet kostnad i tilstanden progresjonsfri ekskl. legemidler og bivirkninger	9 690	8 260
Gjennomsnittlig samlet kostnad i tilstanden progrediert ekskl. legemidler og bivirkninger	18 492	27 688
Kostnader bivirkninger	827	827
Gjennomsnittlig samlet kostnad pr pasientforløp	241 032	218 189

Kilde: Roche og Legemiddelverket

Som det fremgår av tabellen er Legemiddelverkets anslag for samlet merkostnad noe høyere enn Roche sitt anslag, særlig for kostnader til bevacizumab.

Videre fremkommer også at gjennomsnittlige merkostnader forbundet med å være i tilstandene progresjonsfri og progrediert avviker noe fra Roche sine forutsetninger, noe som henger sammen valg av metodikk for prognostisering av overlevelse beskrevet tidligere i rapporten (avsnitt 3.4.3).

3.4.5 Oppdatert analyse med Legemiddelverkets forutsetninger

Kostnadseffektiviteten for den subpopulasjonen som er vurdert nærmere i denne rapporten, med forutsetning om dosering av 7,5 mg bevacizumab i inntil maksimalt 12 måneder, med Legemiddelverkets endrede forutsetninger kan oppsummeres som følgende:

Kostnad pr vunnet leveår	NOK 380 000
Kostnad pr vunnet QALY	NOK 492 000

Dette anslaget er noe høyere enn Roche sitt opprinnelige anslag, og skyldes følgende justeringer:

- Tidsperspektiv forkortet – fra 25 til 10 år (se 3.4.3)

- Økt pasientvekt (se 3.4.4)
- Ingen «vial sharing» (se 3.4.4)
- Økt diskonteringssats helsegevinster

I motsatt retning trekker:

- Lavere priser på bevacizumab (se 3.4.4)
- Endret metode for ekstrapolering av effekt (se 3.4.3)

3.4.6 Sensitivitetsberegninger

Utover de forutsetninger som er variert av Legemiddelverket med hensyn til dosering, pasientens vekt, valg av funksjonsform, legemiddelpriser og «vial sharing» og som er drøftet i analysen ovenfor, er det ikke gjennomført øvrige særskilte sensitivitetsanalyser utover at Legemiddelverket har kjørt en ny probabilistisk sensitivitetsanalyse. Denne probabilistiske analysen resulterte kun i mindre endringer i forhold til anslagene gitt ovenfor.

3.5 Legemiddelverkets beregninger for grad av alvorlighet

Som argumentert for tidligere i rapporten er ovarialkreft en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har prøvd å se om det finnes kvantitative metoder som kan belyse graden av alvorlighet utover en mer skjønnsmessig og kvalitativ tilnærming.

I 2012 ble det utgitt en masteroppgave basert på en gjennomgang av Legemiddelverkets refusjonsbeslutninger der man så på om det var mulig å karakterisere beslutningene ut fra alvorlighet (15). Beregninger tar utgangspunkt i begrepene «absolute shortfall» (faktisk tap målt i diskonterte QALYs) og «proportional shortfall» (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy, er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Pasientene i ICON7 studien som fikk behandling med dagens standardbehandling var i gjennomsnitt 59 år ved diagnose. I gjennomsnitt levde disse pasientene i 30 måneder, svarende til 1,7 QALYs.

For en 59-åring uten sykdom er forventet antall QALYs diskontert med 4% (QALE) beregnet til 11,76.

Resultatene kan da oppsummeres slik:

Forventet QALE diskontert for 59-åring	11,76
Forventet QALE subpopulasjon ICON7 standardbehandling	1,7
Antall mistede QALYs ved ovarialkreft subpopulasjon (absolute shortfall)	10,06
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	85,5%

Resultatene viser at også ut fra kvantitativ metode kan denne sykdommen for denne subpopulasjonen karakteriseres som meget alvorlig.

3.6 Oppsummering

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av bevacizumab kan anslås til om lag 492 000 kr pr QALY, betinget av lav dose brukt i ICON7. Pris på og forbruk av bevacizumab påvirker resultatet av analysen mye. Videre er usikkerheten knyttet til størrelsen på effektestimatene vesentlig, og det kan være behov for å gjøre analysen på nytt når oppdaterte overlevelseshdata blir tilgjengelig.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

4.1 Roche sin budsjettanalyse

Data fra Kreftregisteret viser at 301 kvinner ble diagnostisert med metastatisk ovarialkreft i 2012. Siden subpopulasjonen fra ICON7 studien utgjorde en tredel av alle med metastatisk ovarialkreft, antas det at anslagsvis er 99 kvinner i Norge samsvarer med subpopulasjonen i ICON7 studien.

Roche har beregnet budsjettkonsekvensene* på følgende måte:

*Bevacizumab i dose 7,5 mg/kg iht. regimet i ICON7

	Referanse	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Insidens metastatisk ovarialkreft	Kreft-registeret	301	301	301	301	301
Andel høyrisiko	ICON7	99	99	99	99	99
Kontraindikasjon mm.		89	89	89	89	89
Kliniske studier	5%	85	85	85	85	85
Markedspenetrasjon %		40	70	80	90	90
Pasienter pr år		34	60	68	77	77
Utgift til bevacizumab, mill. kr		6,9	12,2	13,9	15,7	15,7

Roche sitt anslag for økte legemiddelutgifter til bevacizumab er 15,7 mill. kr om fem år, med angitte forutsetninger.

4.2 Legemiddelverket sin budsjettanalyse

Legemiddelverket mener at det er en rimelig forutsetning at insidensen av metastatisk ovarialkreft synes å være stabil (1).

Videre bygger forutsetningen om at ca. en tredel av pasientene er høyrisiko i ICON7 (studien inkluderte også pasienter i Norge). Antatte kontraindikasjoner trekkes fra.

Imidlertid er det Legemiddelverkets syn at dosen pr pasient er høyere enn det som ligger til grunn i Roche sin hovedanalyse. Dette henger både sammen med endringer i forutsetninger om pasientens vekt samt i forutsetningen om at antatt tiloversblevet legemiddel ved behandling av enkeltpasienter skal regnes med som en kostnad.

På basis av de innspillene fra fagmiljøet som Legemiddelverket har mottatt i forbindelse med denne vurderingen, samt det pågående arbeidet med etablering av faglige retningslinjer innen dette terapiområdet og alvorlighetsgraden av sykdommen, antar Legemiddelverket at markedspenetrasjonen vil være rask. Vi legger til grunn at markedspenetrasjonen i år 1 er 80% og deretter 95%.

Våre budsjettanslag* blir dermed som følgende:

*Bevacizumab i dose 7,5 mg/kg iht. regimet i ICON7

	Referanse	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Insidens metastatisk ovariekreft	Kreft-registret	301	301	301	301	301
Andel høyrisiko	ICON7	99	99	99	99	99
Kontraindikasjon mm.		89	89	89	89	89
Markedspenetrasjon %	SLV	80	95	95	95	95
Pasienter pr år		71	85	85	85	85
Utgift til bevacizumab, mill. kr		17,2	20,6	20,6	20,6	20,6

Tallene er beheftet med usikkerhet. Forskjellen mellom Roche og Legemiddelverkets tall ligger i antakelsen om høyere dose grunnet pasientvekt og inkludering av kostnaden ved tiloversblevet legemiddel, i tillegg til raskere og høyere markedspenetrasjon.

4.3 Oppsummering budsjettanalyse

Legemiddelverket har gjennomført en forenklet beregning av de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter av å ta i bruk bevacizumab som førstelinjebehandling av ovarialkreft, gitt en forutsetning om bruk av lav dose og bruk på de alvorligst syke pasientene. Beregningen viser at den samlede legemiddelkostnaden for sykehusene ligger i størrelsesorden 17-21 mill. kr, gitt dagens priser for bevacizumab.

5 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert Roche sin innsendte medisinske og helseøkonomiske dokumentasjon for bevacizumab (Avastin) ved førstelinjebehandling av en gruppe høyrisikopasienter med ovarialkreft.

Metastaserende ovarialkreft er en meget alvorlig sykdom med dårlig prognose. Dagens standardbehandling er kirurgi etterfulgt av postoperativ kjemoterapi. Bevacizumab skal gis i tillegg til standard kjemoterapi.

Hovedresultater fra to kliniske studier (ICON7 og GOG-0218) viste en forlenget PFS på 2-4 måneder i gruppen behandlet med bevacizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenliknet med kjemoterapi alene. I analyser med en «høyrisikogruppe» (FIGO stadium III som er suboptimalt «debulked» eller inoperable, stadium IV) fra ICON7 studien var median PFS forlenget med 5,7 måneder og median OS forlenget med 7,3 måneder i bevacizumabgruppen sammenliknet med gruppen som fikk ren kjemoterapi. Oppdaterte endelige OS data (ICON7) som vil kunne gi sikrere anslag på overlevelsesgevinsten av bevacizumab, vil ventelig foreligge i slutten av 2013.

Legemiddelverket har funnet det rimelig å vurdere en legemiddeløkonomisk analyse basert på effektdata i en begrenset pasientgruppe og med doseringsregimet fra ICON7, dvs. 7,5 mg/kg. På bakgrunn av effektdata fra ICON7 støtter det kliniske fagmiljøet innføringen av en behandlingspraksis i samsvar med denne studien i Norge. Doseringsregimet gir 60% lavere legemiddelkostnader enn dosering iht. anbefaling i godkjent preparatomtale, dvs. 15 mg/kg. Normalt vil Legemiddelverket vurdere behandlingsregimer med godkjente doser.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av bevacizumab kan anslås til i underkant av 500 000 kr pr QALY. Dette forutsatt at bevacizumab brukes i lav dose (7,5 mg /kg) i inntil 12 måneder. Det er legemiddelkostnaden som påvirker resultatet av analysen mest. Anslagene på meroverlevelse er beheftet med stor usikkerhet, og det bør vurderes om analysen bør gjøres på nytt når oppdaterte overlevelsesdata fra ICON7 foreligger.

Det er ikke utført noen legemiddeløkonomisk analyse for norske forhold basert på dosering og pasientpopulasjon i samsvar med godkjent preparatomtale (GOG-0218 studien). En analyse utført av NICE i Storbritannia indikerer at kostnadene ved bruk av bevacizumab i samsvar med pasientpopulasjon og dosering i preparatomtalen er høyere (omlag 1,27 mill. kr pr QALY) enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektivt.

Legemiddelverket vil bemerke at i den grad markedsføringen av bevacizumab fra Roche sin side bidrar til at høy dose brukes fremfor lav dose og for en videre pasientpopulasjon i samsvar med godkjent indikasjon, kan dette bidra til at kostnaden pr QALY kommer opp mot nivået fra analysen utført av NICE. Dette skyldes at regelverket for markedsføring

pålegger Roche å markedsføre i henhold til godkjent dosering, og det er ikke tillatt å markedsføre andre doser enn det som er anbefalt i godkjent preparatomtale

De årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter kan anslås til 17-21 mill. kr.

Statens Legemiddelverk, 12-03-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Hilde Røshol
saksbehandler

Erik A. Stene
saksbehandler

6 REFERANSER

1. Cancer in Norway 2010 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Krefregisteret, Oslo 2010.
2. Oncolex. Adenxa uteri. Oslo Universitetssykehus. 2012.
3. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). 2012.
4. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v23-30. Epub 2010/06/29.
5. Preparatomtale Avastin. 2012.
6. CHMP assessment report- Avastin. Procedure No: EMEA/H/C/000582/II/00412011.
7. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2484-96. Epub 2011/12/30.
8. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2473-83. Epub 2011/12/30.
9. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer treatment reviews. 1995;21(3):215-45. Epub 1995/05/01.
10. EMA Scientific Guideline: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2011/12. 2011.
11. NICE Guidance in development: Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line chemotherapy treatment of ovarian cancer [ID435]. NICE; 2012.
12. Eikanger A et al. Primær behandling av ovarialcancer. Senter for Medisinsk metodevurdering (SMM). 2003.
13. NICE 2011: Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer. NICE Technology Appraisal 222. 2011.
14. SMC (The Scottish Medicines Consortium) Advise: Bevacizumab, Drug ID No 806/12. 2012.
15. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmacoeconomic analyses. An empirical approach. Master Thesis
Department of Health Management and Health Economics. University of Oslo, 2012.

7 APPENDIX

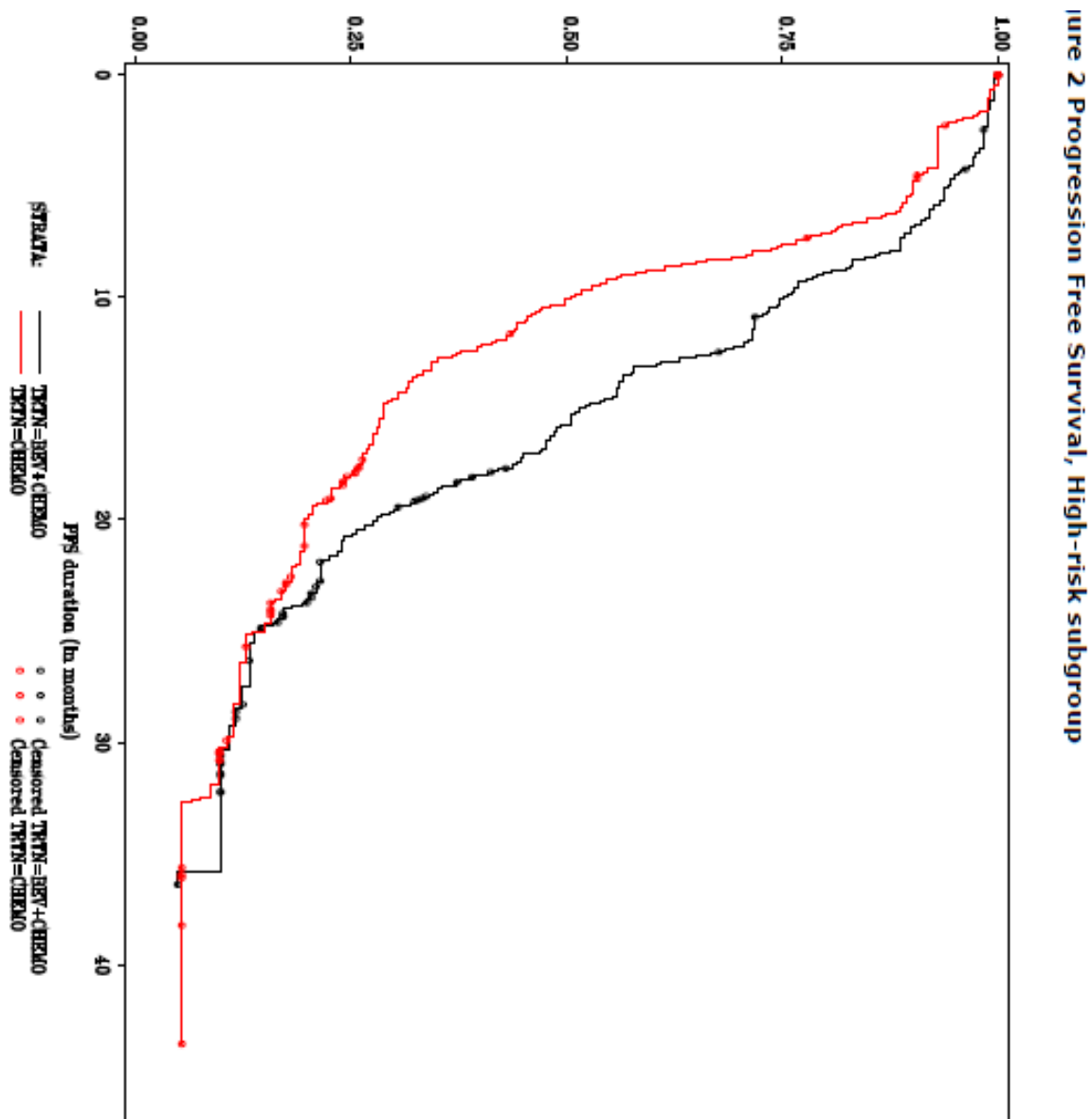
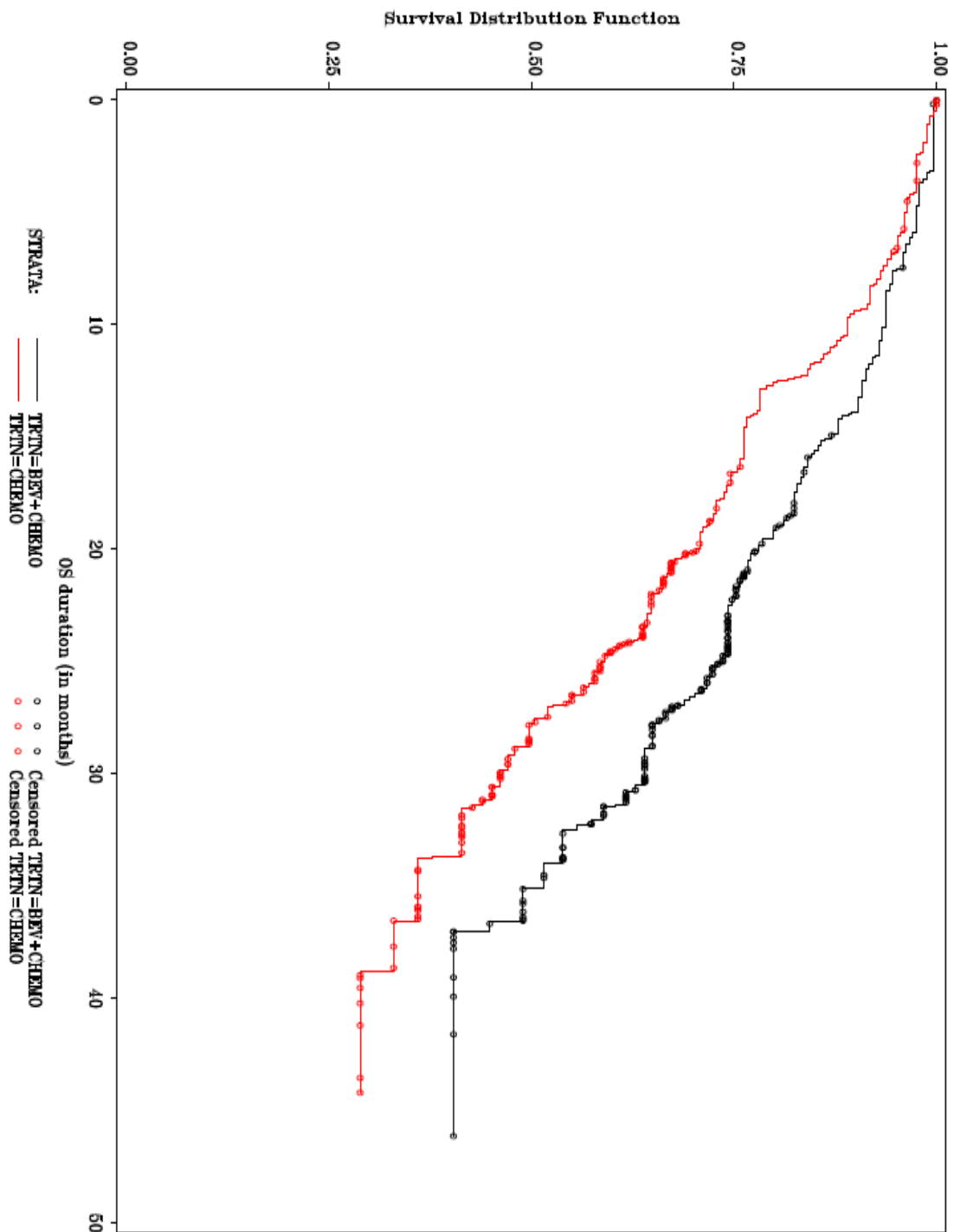


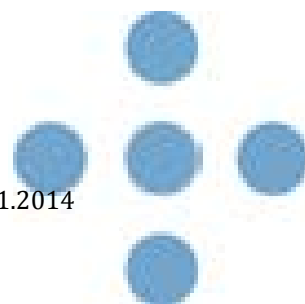
Figure 3 Overall Survival, High-risk subgroup



Møtedato: 17. november 2014
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 27-2014

Denosumab (Xgeva)

Sakspapirene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Denosumab (Xgeva)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Denosumab (Xgeva) skal ikke brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer.

Bodø, den 10. november 2014

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Denosumab (Xgeva)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir.tlf.:
Geir Tollåli

Sted/Dato:
Bodø, 07.11.14

Til: Adm. dir. Lars Vorland, Helse Nord RHF
Fra: Fagdirektør Geir Tollåli, Helse Nord RHF

Beslutningsforum 17.11.2014 – Denosumab (Xgeva)

Anbefaling

Denosumab (Xgeva) skal ikke brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer.

Hva saken omhandler i korte trekk

Denosumab (Xgeva) er et legemiddel som i denne sammenheng brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer. Behandling med Xgeva er etablert i Norge. 650-700 pasienter benytter nå Xgeva. Sammenligningsalternativet zoledronsyre er nå blitt billigere pga antatt inntreden av generisk konkurranse. Helsedirektoratet sendte metoden inn til vurdering i Bestillerforum. Bestillerforum RHF ga den 17.02.2014 Statens legemiddelverk i oppdrag å utføre en hurtigmetodevurdering.

Statens Legemiddelverk har nå vurdert dokumentasjon som er innsendt av Amgen.

Det ligger link til rapporten og oppdatert helseøkonomisk analyse nederst i dette dokumentet. Sekretariatet for Bestillerforum RHF har utarbeidet et følgebrev som er vedlagt. Følgebrevet ligger som vedlegg til denne saken.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering av dokumentasjonen på denne administrasjonsformen på samme måten som øvrige metodevurderinger. Vurderingen tar utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Med dagens legemiddelpriser har bruk av Xgeva en merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på 2-3 millioner kroner. Dette er vesentlig høyere enn det som vanligvis regnes som kostnadseffektiv behandling.
2	Er det sannsynlig at klinisk effekt av ny metode er like god eller bedre enn eksisterende behandlingstilbud?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Sammenligning er gjort.
4	Vurderes det at sikkerheten i form av komplikasjoner og bivirkninger er tilstrekkelig avklart og at metoden ikke medfører større risiko for pasienten enn eksisterende behandling?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei, ikke i spesialisthelsetjenesten. Kan også administreres i primærhelsetjenesten.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Ja. En så kostnadskreven behandling kan reise spørsmål om likeverdig behandling.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei. Denosumab (Xgeva) skal ikke brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelse ved benmetastaser fra solide tumorer.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må gjennomgås for å sikre at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Til tross for at produsenten Amgen tilbyr beregning av kostnadseffektivitet av subgrupper anbefales ikke å gjøre dette på det nåværende tidspunkt.

Vedlegg

1. Følgerebrev fra Bestillerforum
2. Link til rapport/metodevurdering: http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Rapporter%2c%20notat%20metodevurderinger/Denosumab_helse%C3%B8konomisk%20vurdering%202012.pdf
3. Link til oppdatert helseøkonomisk analyse: http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Rapporter%2c%20notat%20metodevurderinger/Denosumab_oppdatert%20analyse%202014.pdf

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beate Andersgaard
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 22. oktober 2014

Rapport til beslutning – Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelett-relaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 17.02.2014.

Herved oversendes oppdatert helseøkonomisk analyse av 01.10.2014 med tittel «Denosumab (Xgeva) til forebygging av skjelett-relaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer. Oppdatering av tidligere helseøkonomisk analyse».

Vedlagt er også refusjonsrapport fra Statens legemiddelverk datert 05.07.2012. Dette var på et tidspunkt før nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten var etablert slik at den rapporten var ikke bestilt via Bestillerforum RHF.

Bestillerforum RHF har hatt oppdatert helseøkonomisk analyse fra Statens legemiddelverk til gjennomgang og har i sitt møte den 20.10.2014 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetak v/Beslutningsforum for nye metoder.

For oppsummering og sammendrag av den helseøkonomiske vurderingen vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

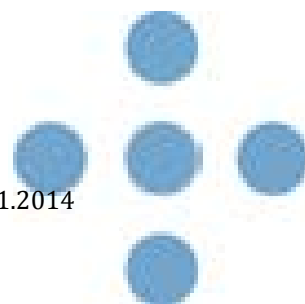
Ellen Nilsen

Ellen Nilsen
Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten
Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
E.mail: Metodevurdering@helsedirektoratet.no

Møtedato: 17. november 2014
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 28-2014

Abirateron (Zytiga)

Sakspapirene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Abirateron (Zytiga)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft.

Bodø, den 10. november 2014

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Abirateron (Zytiga)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir.tlf.:
Geir Tollåli

Sted/Dato:
Bodø, 07.11.14

Til: Adm. dir. Lars Vorland, Helse Nord RHF
Fra: Fagdirektør Geir Tollåli, Helse Nord RHF

Beslutningsforum 17.11.2014 – Abirateron (Zytiga)

Anbefaling

Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft.

Hva saken omhandler i korte trekk

Abirateron (Zytiga) er indisert til behandling ved metastaserende prostatakraft (mCRPC) med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel. Om lag 1500 nye pasienter vil hvert år utvikle kastrasjonsresistent, avansert prostatakraft i Norge. Zytiga har markedsføringstillatelse i Norge. Finansieringsansvaret for Zytiga ble vedtatt overført til de Regionale helseforetakene (RHF) fra og med 1.1.2014. Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Zytiga til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft i sitt møte 17-02-2014. Statens Legemiddelverk har nå vurdert dokumentasjon som er innsendt av Janssen-Cilag og gjort helseøkonomis analyse med ny pris for Zytiga.

Det foreligger i dag flere alternative medikamenter til behandling av mCRPC hos pasienter som har progrediert etter docetaxel, eller ikke er egnet for docetaxel, og der bruken av placebo er ikke aktuelt. I tillegg til Zytiga, finnes kabazitaxel (Jevtana), enzalutamid (Xtandi) og Ra-223 (Xofigo). Legemiddelverket beregnet i april 2014 kostnadseffektiviteten av Xtandi (enzalutamid) ved andrelinjebehandling av prostatakraft, Zytiga var komparator/ behandlingsalternativ. Zytiga og Xtandi ble vurdert som terapeutisk likeverdige alternativer for 2. linje behandling av mCRPC pasienter ved ellers like forhold. Dette var utgangspunkt for analyse av direkte sammenligning av kostnader. Legemiddelkostnader for Xtandi var lavere enn for Zytiga basert på gjeldende priser i april 2014. I tillegg var antatte kostnader og ressursbruk ved oppfølging av pasienter på Xtandi lavere/ mindre tidkrevende enn på Zytiga. Beslutningsforum for nye metoder hadde Xtandi-rapporten til vurdering 19.05.2014. Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) hadde våren 2014 anbudskonkurranse og det kom nye priser for både Xtandi og Zytiga den 21.05.2014. Beslutningsforum besluttet å behandle saken endelig etter at anbudsfristen gikk ut 21. mai 2014. Legemiddelverket har høsten 2014 blitt bedt om å beregne gjeldende kostnader, Beslutningsforum får saken så snart den nye beregningen foreligger.

Retningslinjer for behandling av mCRPC er under oppdatering med hensyn på anbefalt sekvensiell behandling.

Det ligger link til rapporten nederst i dette dokumentet. Sekretariatet for Bestillerforum RHF har utarbeidet et følgebrev som er vedlagt. Følgebrevet ligger som vedlegg til denne saken.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering av dokumentasjonen på denne behandlingen på samme måten som øvrige metodevurderinger. Vurderingen tar utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Merkostnadene per vunnet godt leveår er beregnet til en størrelsesorden 785 000 – 850 000 kroner.
2	Er det sannsynlig at klinisk effekt av ny metode er like god eller bedre enn eksisterende behandlingstilbud?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Andre metoder er vurdert og det er gjort sammenligninger.
4	Vurderes det at sikkerheten i form av komplikasjoner og bivirkninger er tilstrekkelig avklart og at metoden ikke medfører større risiko for pasienten enn eksisterende behandling?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Legemiddelet er allerede tatt i bruk og det er usikkert om det etter en beslutning vil gi økte kostnader. Kostnadene for medisiner ved kastrasjonsresistent prostatakreft etter docetaxel er anslagsvis 250 mill kroner per år.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.

7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Metoden er i praksis innført. Kostnadskrevende behandlinger kan reise spørsmål om likeverdig behandling.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Med utgangspunkt i kunnskapen om at Xtandi og Zytiga er likeverdige, bør det mest kostnadseffektive alternativet brukes. Per i dag vil Xtandi være førstevalg.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må gjennomgås for å sikre at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning. Dersom det ved nye anbud kommer nye priser som gjør at Zytiga blir mest kostnadseffektivt, må retningslinjene justeres tilsvarende.
12	Tilleggsinformasjon	Zytiga har nå fått indikasjon for førstelinjebehandling . Legemiddelverket arbeider med hurtigmetodevurdering for både Zytiga og Xtandi for denne indikasjonen (1.linje).

Vedlegg

1. Følg brev fra Bestillerforum
2. Link til rapport/metodevurdering: <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Rapporter%2c%20notat%20metodevurderinger/arbirateron%202.%20linje-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf>

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beate Andersgaard

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Kjell Åsmund Salvesen

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 22. oktober 2014

Rapport til beslutning – Abirateron (Zytiga) til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC)

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 17.02.2014.

Herved oversendes hurtig metodevurdering av 10.09.2014 med tittel «Abirateron (Zytiga) til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC)».

Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang og har i sitt møte den 20.10.2014 klarert at den kan sendes til beslutning i de regionale helseforetak v/ Beslutningsforum for nye metoder.

For oppsummering og sammendrag av rapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen



Ellen Nilsen

Sekretariatet for Bestillerforum RHF

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten

Helsedirektoratet

Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2

E.mail: Metodevurdering@helsedirektoratet.no

Møtedato: 17. november 2014
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014

Sak 29-2014

Enzalutamid (Xtandi), oppfølging av sak 6-2014

Sakspapirene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Enzalutamid (Xtandi)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Fagdirektørene står, etter å ha innhentet informasjon om enzalutamid (Xtandi) etter resultatene av LIS-anbudene, fast ved anbefalingen fra 19.5.2014 om at Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft.

Bodø, den 10. november 2014

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Enzalutamid (Xtandi)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir.tlf.:
Geir Tollåli

Sted/Dato:
Bodø, 07.11.14

Til: Adm. dir. Lars Vorland, Helse Nord RHF
Fra: Fagdirektør Geir Tollåli, Helse Nord RHF

Beslutningsforum 17.11.2014 – oppfølging av sak 6-2014 Enzalutamid (Xtandi)

Anbefaling

Fagdirektørene står, etter å ha innhentet informasjon om enzalutamid (Xtandi) etter resultatene av LIS-anbudene, fast ved anbefalingen fra 19.05.2014 om at Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft.

Hva saken omhandler i korte trekk

Xtandi er et legemiddel som i denne sammenheng brukes ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft. Xtandi ble vurdert i Beslutningsforum 19.05.2014, sak 6-2014. Anbefalingen fra fagdirektørene var da «Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga», saken er vedlagt. Beslutningsforum besluttet følgende: «Beslutningsforum for nye metoder er kjent med at det pågår en anbudskonkurranse for tiden. Saken behandles derfor endelig etter at anbudsfristen har gått ut 21. mai 2014». Protokoll er vedlagt.

Etter at det har kommet nye priser har Legemiddelverket vurdert kostnadene på nytt og i e-post fra Seniorrådgiver Erik A. Stene (14.10.2014) har vi fått denne vurderingen: «Resultatet av seneste LIS-anbud påvirker *ikke* konklusjonen om at Xtandi er å preferere fremfor Zytiga i andrelinjebehandling av metastatisk prostatakreft.»

Det ligger link til rapporten nederst i dette dokumentet.

Vedlegg

1. Anbefaling fra fagdirektørene, sak 6-2014 (19.05.2014)
2. Protokoll fra Beslutningsforum 19.05.2014
3. E-post fra Statens legemiddelverk 14.10.2014
4. Link til rapport/metodevurdering: <http://helsedirektoratet.no/helse->

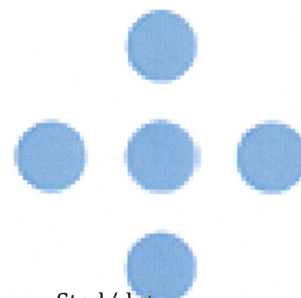
[ogomsorgstjenester/system-for-innforing-av-nyemetoder/Documents/Rapporter,%20notat%20metodevurderinger/Rapport%20hurtig%20metodevurdering%20-%20Xtandi.pdf](#)

Sak nr.:

	Metode	Metastaserende kastrasjonsresistent prostatatakraft
	tilstrekkelig avklart og at metoden ikke medfører større risiko for pasienten enn eksisterende behandling?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja, den vil erstatte en mer kostbar behandling. Gitt dagens prisbilde vil det være en mulighet for besparelse opp mot 18-22 millioner kroner. Nytt anbud på begge alternativene 21.05.2014.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, Xtandi bør med dagens prisforhold være førstevalg framfor Zytiga.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	En endring må implementeres i nasjonale handlingsplaner (Helsedirektoratet) og retningslinjer i helseforetakene må inkludere den valgte metoden som førstevalget.
12	Tilleggsinformasjon	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) venter at det kommer ny pris for både Xtandi og Zytiga den 21.05.2014.

Vedlegg

1. Følg brev fra Bestillerforum
2. Link til rapport/metodevurdering; <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/system-for-innforing-av-nye-metoder/Documents/Rapporter,%20notat%20metodevurderinger/Rapport%20hurtig%20metodevurdering%20-%20Xtandi.pdf>



Protokoll

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-19/012Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 75 51 29 36Sted/dato:
Oslo, 29.9.2014

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	19. mai 2014 – kl. 9.15
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Trond M. Andersen	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Peder Olsen	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bård Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik Andreas Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristin Svanquist	Legemiddelverket

Forfall

Ingen hadde meldt forfall til dette møtet i Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 1-2014 Godkjenning av innkalling og saksliste

Sak 1-2014	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 2-2014	Prinsipper og føringer fra felles styresak
Sak 3-2014	Prinsipper for effektmål, prising, tidligere beslutninger m. m.
Sak 4-2014	Trastuzumab (Herceptin) til subcutan injeksjon
Sak 5-2014	Pertuzumab (Perjeta)
Sak 6-2014	Enzalutamid (Xtandi)
Sak 7-2014	Eribulin (Halaven)
Sak 8-2014	Kabazitaksel (Jevtana)
Sak 9-2014	Bevacizumab (Avastin)
Sak 10-2014	Eventuelt

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes.

Sak 2-2014 Prinsipper og føringer fra felles styresak

Beslutning:

- A. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen og diskusjonen om prinsipper og føringer fra felles styresak om *Etablering av nasjonalt system for innføring av nye metoder – de regionale helseforetakenes rolle og ansvar* til orientering.
- B. Beslutningsforum for nye metoder legger følgende prinsipper og føringer til grunn for behandling av nye metoder:
 1. Sakspapirene bør være lett leselig og forståelig for allmennheten. Følgende prinsipper og føringer fra felles styresak bør være omtalt i sakspapirene som oversendes fra fagdirektør til adm. direktør:
 - Diagnosenøytralitet
 - Aldersnøytralitet
 - Nøytralitet med hensyn til pasientgruppens størrelse
 - Nøytralitet på tvers av metoder og pasientgrupper
 - Legitimt å ikke innføre kostnadseffektive tiltak, der kostnadene ikke står i et rimelig forhold til tiltakets effekt.

Rapporter og notater med faglig innhold følger saksdokumentene som vedlegg.

2. Juridisk avdeling i Helse Nord RHF bes om å lage et notat som beskriver beslutningsprosessen. Notatet behandles i neste møte i Beslutningsforum for nye metoder.
3. Fagdirektøren i hvert Regionalt helseforetak oversender sin anbefaling med et forslag til beslutning til egen adm. direktør. AD-møtesekretariatet sender sakspapirene samlet med innkalling til møte til Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 3-2014 Prinsipper for effektmål, prising, tidligere beslutninger m. m.

Beslutning:

- A. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen og diskusjonen om prinsipper for effektmål, prising, tidligere beslutninger m. m. til orientering.
- B. Beslutninger som fattes av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode. Hovedelementer i beslutningsprosessen er alvorligheten av tilstanden som skal behandles, effekten av tiltaket og om det er et rimelig forhold mellom effekt og kostnader som følger av tiltaket.

Sak 4-2014 Trastuzumab (Herceptin) til subcutan injeksjon

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Trastuzumab til subcutan injeksjon innføres.
2. Helsedirektoratet bes om å innarbeide dette legemidlet i relevante handlingsprogrammer for kreft.

Sak 5-2014 Pertuzumab (Perjeta)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av Pertuzumab (Perjeta) på nåværende tidspunkt.
 - a) Maksprisen for medikamentet er for høy og kostnadseffektiviteten er for lav.
 - b) Rabattstrukturen i nåværende tilbud er for kompleks.
2. Det må gjennomføres nye forhandlinger med leverandøren.

Sak 6-2014 Enzalutamid (Xtandi)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Beslutningsforum for nye metoder er kjent med at det pågår en anbudskonkurranse for tiden. Saken behandles derfor endelig etter at anbudsfristen har gått ut 21. mai 2014.

Sak 7-2014 Eribulin (Halaven)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Eribulin (Halaven) innføres.
2. Helsedirektoratet bes om å innarbeide dette legemidlet i relevante handlingsprogrammer for kreft.

Sak 8-2014 Kabazitaksel (Jevtana)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Kabazitaksel (Jevtana) innføres ikke.

Sak 9-2014 Bevacizumab (Avastin)

Beslutning:

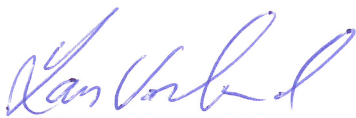
Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

1. Beslutningsforum for nye metoder tar ikke stilling til innføring av Bevacizumab (Avastin) på nåværende tidspunkt.
2. Det må gjennomføres ny hurtigmetodevurdering så raskt som mulig for å gi et mer oppdatert beslutningsgrunnlag.

Sak 10-2014 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Oslo, den 29. september 2014



Lars Vorland
Helse Nord RHF



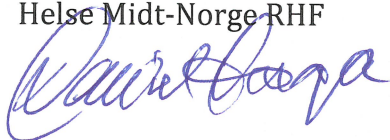
Baard Christian Schem
- møtte for Herlof Nilssen, Helse Vest RHF



Trond M. Andersen
Helse Midt-Norge RHF



Peder Olsen
Helse Sør-Øst RHF



Fra: Erik Stene [<mailto:Erik.Stene@legemiddelverket.no>]
Sendt: 14. oktober 2014 10:33
Til: Schem, Baard-Christian
Kopi: Kristin Helene Svanqvist
Emne: VS: Konsekvenser av nye priser for Xtandi og Zytiga.

Hei Baard-Christian Schem,

Resultatet av seneste LIS-anbud påvirker *ikke* konklusjonen om at Xtandi er å preferere fremfor Zytiga i andrelinjebehandling av metastatisk prostatakreft. Se tabellen nedenfor basert på nye LIS-priser pr 1.9.2014:

	Janssen-Cilag	Astellas
	Abirateronacetat Zytiga L02BX03	Enzalutamid Xtandi L02BB04
	Prostatakreft med spredning	Prostatakreft med spredning
	Den anbefalte dosen er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose	Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg kapsler) som én enkelt oral dose daglig.
Pakning	250 mg x 120 stk	40 mg x 112 stk
Maks AUP	33 502	31 291
LIS AUP	28 946	25 341
Årskostnad LIS AUP	352 180	330 332
Kostnad LIS AUP 8,4 mnd behandling	246 526	231 232

Vår vurdering er at Xtandi og Zytiga er likeverdige på gruppenivå. Xtandi er etter det nye anbudet fremdeles noe rimeligere enn Zytiga ved sammenligning av rene legemiddelkostnader. I tillegg til antatt mindre behov for monitorering ved bruk av Xtandi, som reduserer sykehusenes behandlingskostnader.

Resultatet av ny modellkjøring med oppdaterte priser viser nå at merkostnad pr vunnet godt leveår for Zytiga i andre linje (etter docetaxel) er 850 002 kr med tilsvarende forutsetninger som i 2012, dvs. uten produksjonsvirkninger. Dette er om lag 150 000 kr lavere enn i 2012. Korrespondanse med sykehusenes utnevnte kliniske eksperter, som kjenner pasientgruppen godt, tyder på at det til tross for høy gjennomsnittsalder, alvorlighetsgrad og sykdomsfase er det noen av pasientene som fortsetter å arbeide. Dette skyldes stor aldersspredning i mCRPC pasientgruppen, fra ca. 40 til ≥ 90 år. Hvis vi antar at 10 % av pasientene var i arbeid og legger inn dette i den oppdaterte analysen, faller merkostnaden pr vunnet godt leveår for Zytiga ytterligere til 785 181 kr. Xtandi ligger noe lavere. Merkostnad pr vunnet QALY ligger derfor fremdeles relativt høyt.

Ta kontakt hvis spørsmål.

Vennlig hilsen

Erik A. Stene

Seniorrådgiver, seksjon for legemiddelrefusjon

Avdeling for legemiddeløkonomi

Telefon: 22 89 77 26

www.legemiddelverket.no

Statens legemiddelverk

Norwegian Medicines Agency

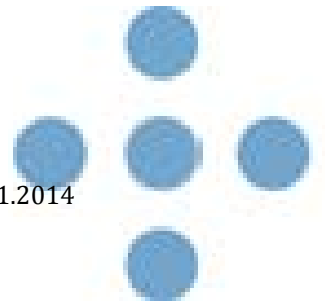


Møtedato: 17. november 2014

Arkivnr.:
2014/182-40/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 10.11.2014



Sak 30-2014

Eventuelt