



Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_098: Lenvatinib
(Lenvima) til behandling av
levercellekarsinom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

23-05-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lenvima (lenvatinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lenvima i henhold til bestilling (ID2017_098: Lenvatinib (Lenvima) - Indikasjon II – Behandling av levercellekarsinom), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eisai AB.

Bakgrunn

Lenvima er et legemiddel til behandling av levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom; HCC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av HCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 86 pasienter er aktuelle for systemisk behandling hvert år i Norge. Det er ukjent hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med Lenvima.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal, randomisert, åpen, fase III-studie (REFLECT) som sammenlikner Lenvima (lenvatinib) mot Nexavar (sorafenib), gitt som førstelinjebehandling hos pasienter med framskreden/ikke-operabelt HCC. Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS), og resultatene viser non-inferioritet for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Nexavar har godkjent indikasjon som førstelinjebehandling av pasienter med HCC, men Legemiddelverket konkluderte i en tidligere refusjonsrapport fra 2010 med at denne behandlingen ikke var kostnadseffektiv. Modellen den gang beregnet en kostnad per vunne leveår på omtrent 550 000 kroner og en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 kroner. Dette er et resultat som vanligvis ikke anses som kostnadseffektivt. Det er ikke gjennomført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering etter at finansieringsansvaret for Nexavar ble overført til RHFene (1. mai 2017), og legemidlet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis. Etter at Nexavar ble overført til RHFene, foreligger det nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at Nexavar i dag kan være kostnadseffektiv behandling. Ut fra godkjent bruksområde for Lenvima, klinisk dokumentasjon, internasjonale kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, samt Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering av legemidler, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle behandlingsalternativet til Lenvima i førstelinjebehandling av HCC er Nexavar.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at HCC er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HCC for denne populasjonen behandlet med Nexavar har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens rabatterte legemiddelpriser, er merkostnad for Lenvima sammenlignet med Nexavar:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk lenvatinib ved behandling av HCC, basert på henholdsvis maks AUP og rabattert pris, vil være om lag 8,6 millioner NOK og ■ millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lenvima (lenvatinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Lenvima i henhold til bestilling (ID2017_098: Lenvatinib (Lenvima) - Indikasjon II – Behandling av levercellekarsinom), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge tall fra Kreftregisteret, var det 282 personer som fikk diagnostisert primær leverkreft i 2017, 175 menn og 107 kvinner. Insidensen er økende. Basert på framskriving av insidens og estimat fra klinisk ekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har vi estimert 86 aktuelle pasienter for systemisk behandling hvert år i Norge. Det er usikkert hvor mange av disse som er aktuelle for behandling med Lenvima. Det understrekes at tallene er usikre.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at HCC er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at HCC for denne populasjonen behandlet med sorafenib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY (intervall 11-18).

Behandling i norsk klinisk praksis

Aktuell medikamentell terapi (systemisk behandling) av pasienter med avansert HCC som ikke egner seg for kirurgisk behandling, men som er i god allmennstand (ECOG 0-1) og med leverfunksjon Child-Pugh klasse A, består av kjemoterapi (kjemoembolisering) eller sorafenib som førstelinjebehandling, samt regorafenib hos pasienter som har progrediert på sorafenib (dvs. som andrelinjebehandling). Beslutningsforum fattet imidlertid vedtak i november 2018 om at regorafenib ikke skulle innføres til slik andrelinjebehandling i Norge. Dette vedtaket ble i april 2019 endret til at regorafenib (Stivarga) kan innføres til behandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom som har blitt behandlet med sorafenib. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan innføres fra 1. juni 2019, da det er denne datoen ny pris gjelder fra.

Sorafenib har godkjent indikasjon som førstelinjebehandling av pasienter med HCC, men Legemiddelverket konkluderte i en tidligere refusjonsrapport fra 2010 med at denne behandlingen ikke var kostnadseffektiv. Modellen den gang beregnet en kostnad per vunne leveår på omtrent 550 000 kroner og en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 kroner. Dette er et resultat som vanligvis ikke anses som kostnadseffektivt. Det er ikke gjennomført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering etter at finansieringsansvaret for Nexavar ble overført til RHFene (1. mai 2017), og legemidlet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis. Etter at Nexavar ble overført til RHFene, foreligger det nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at Nexavar i dag kan være kostnadseffektiv behandling. Ut fra godkjent bruksområde for

Lenvima, klinisk dokumentasjon, internasjonale kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, samt Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering av legemidler, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle behandlingsalternativet til lenvatinib i førstelinjebehandling av HCC er sorafenib.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på REFLECT-studien, en internasjonal, randomisert, åpen, fase III-studie som sammenlikner lenvatinib mot sorafenib, gitt som førstelinjebehandling hos pasienter med ikke-operabelt HCC. I studien ble totalt 954 pasienter randomisert 1:1 til å få enten lenvatinib (12 mg [baseline kroppsvekt ≥ 60 kg] eller 8 mg [baseline kroppsvekt < 60 kg]) peroralt én gang daglig, eller sorafenib 400 mg peroralt to ganger daglig. Median oppfølgingstid for pasientene i lenvatinib-armen var 27,7 måneder og 27,2 måneder i sorafenib-armen.

Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS). Resultatene fra studien viser at lenvatinib ikke har lavere totaloverlevelse enn sorafenib (HR=0,92 [95 % KI 0,79-1,06]), og median totaloverlevelse er 13,6 måneder (95 % KI 12,1-14,9) i lenvatinib-armen mot 12,3 måneder (95 % KI 10,4-13,9) i sorafenib-armen. Studien viser non-inferioritet for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Data fra REFLECT-studien inngår i den helseøkonomiske analysen, med antakelsen om at studiepopulasjonen og doseringsregimet i studien er representativ for norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 30 %) hos pasienter med HCC behandlet med lenvatinib er hypertensjon, diaré, redusert appetitt, fatigue og vekttap. Eisai har i den helseøkonomiske modellen inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 som inntraff hos ≥ 5 % av pasientene, uavhengig av behandlingsarm i REFLECT-studien. Grad 3 og 4 bivirkninger som inntraff hos ≤ 5 % av pasientene ble inkludert dersom vurdert som kliniske eller økonomisk betydningsfulle etter britiske kliniske eksperters vurdering. Følgende bivirkninger er inkludert i analysemodellen: hypertensjon, vekttap, økt blod-bilirubin, proteinuri, økt gamma-glutamyltransferase (gamma-GT), redusert antall blodplater, økt aspartat-aminotransferase (ASAT), diaré, fatigue, hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom; PPES) og asteni.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert i en pasientgruppe med framskreden/ikke-operabelt HCC. Effekt og sikkerhet er ikke eller i liten grad undersøkt hos pasienter med (svært) svekket leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) og dårlig helsetilstand (ECOG funksjonsstatus ≥ 2). Effekt og sikkerhet av lenvatinib i disse gruppene er derfor ikke etablert.

Kostnadseffektivitet

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

- Fra post-hoc justerte effektestimater til ITT analyse for OS og PFS
- Fra OS estimat justert for påfølgende behandling til ujustert OS estimat
- Fra individuell parametrisering til antagelse om PH for OS
- Fra loglogistisk til lognormal funksjon for OS

- Fra gamma til lognormal funksjon for PFS
- Inkludert 7 dager med svinn i forbindelse med seponering

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse, basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Lenvatinib	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	474 248	287 136	187 112
Totale QALYs	1,24	1,14	0,10
Totale leveår	1,74	1,62	0,12
Merkostnad per vunnet QALY			1 833 627
Merkostnad per vunnet leveår			1 570 306

Merkostnad for lenvatinib sammenliknet med sorafenib ved å bruke legemidlenes maksimal AUP er:

1 833 627 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1 507 306 NOK per vunnet leveår.

Eisai har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for lenvatinib. I tillegg har andre relevante legemidler en redusert LIS-pris. Merkostnad for lenvatinib sammenliknet med sorafenib ved bruk av rabatterte priser er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

Eisais base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse (basert på maks AUP uten mva.)

	Lenvatinib	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	386 675	255 127	173 376
Totale QALYs	1,18	0,96	0,22
Totale leveår	1,65	1,35	0,30
Merkostnad per vunnet QALY			793 136
Merkostnad per vunnet leveår			580 783

BudsjettkonsekvenserKonklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser om aktuell pasientpopulasjon og bruk har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lenvima (lenvatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 8,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maks AUP, og ca. ■■■ millioner NOK inkl. mva. basert på rabattert pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad per kvalitetsjusterte leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse er ca. ■■■■■ NOK med dagens LIS-priser. Analysen er svært følsom for endringer fra Eisas base case, som selv modellerte ca. 2 måneder kvalitetsjustert meroverlevelse.

Det er flere usikre parametere i modellen, bl.a. livskvalitet på de ulike behandlingsalternativene. Ettersom sorafenib er etablert i klinisk praksis, men det er usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten, må dette tas i betraktning ved vurderingen av IKER som framkommer i denne metodevurderingen av lenvatinib.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 LEVERCELLEKARSINOM – HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (HCC).....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	14
1.4 BEHANDLING AV HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (MONOTERAPI; FØRSTELINJE)	15
1.4.1 <i>Behandling med lenvatinib</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
1.4.4 <i>Behandling med sorafenib</i>	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	20
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	20
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR	28
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effekt</i>	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	36
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	39
4 ØKONOMISK ANALYSE	43
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	43
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	44

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	44
4.2	RESULTATER.....	49
4.2.1	<i>Firmaets base case analyse</i>	49
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	49
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	50
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	51
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	52
6	OPPSUMMERING	53
	REFERANSER.....	56
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	57
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	61
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	61
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	61
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	62
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	62
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	64
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	68

LOGG

Bestilling:	ID2017_098: Lenvatinib (Lenvima) - Indikasjon II – Behandling av levercelle-karsinom
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Eisai AB
Preparat:	Lenvima
Virkestoff:	Lenvatinib
Indikasjon:	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært carcinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling
ATC-nr:	L01XE29
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-10-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17-09-2018
Klinikere kontaktet for første gang	25-01-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	10-12-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	25-01-2019; 04-03-2019; 20-03-2019; 04-04-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	22-02-2019; 07-03-2019; 29-03-2019; 04-04-2019
Rapport ferdigstilt:	23-05-2019
Saksbehandlingstid:	248 dager hvorav 40 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 208 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug Christina Sivertsen Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Ingunn Hatlevoll, St. Olavs hospital Tormod Kyrre Guren, Oslo universitetssykehus
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AFP	Alfa-fetoprotein
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspis
BIC	Bayesian information criterion
DTC	Differensiert tyreoidakarsinom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (funksjonsstatus)
EMA	European Medicines Agency
HBV	Hepatitt B virus
HCC	Hepatocellulært karsinom
HCV	Hepatitt C virus
HR	Hazard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NGICG	Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHS	National Health Service (UK)
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
OUS	Oslo universitetssykehus
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SPC	Preparatomtale
TKI	Tyrosinkinasehemmer
TTD	Tid til behandlingsavbrudd (Time to treatment discontinuation)
TTP	Tid til progresjon

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av lenvatinib hos pasienter med levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom; HCC).

Eisai har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor lenvatinib sammenliknes mot sorafenib som førstelinjebehandling til voksne pasienter med progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært carcinom (HCC).

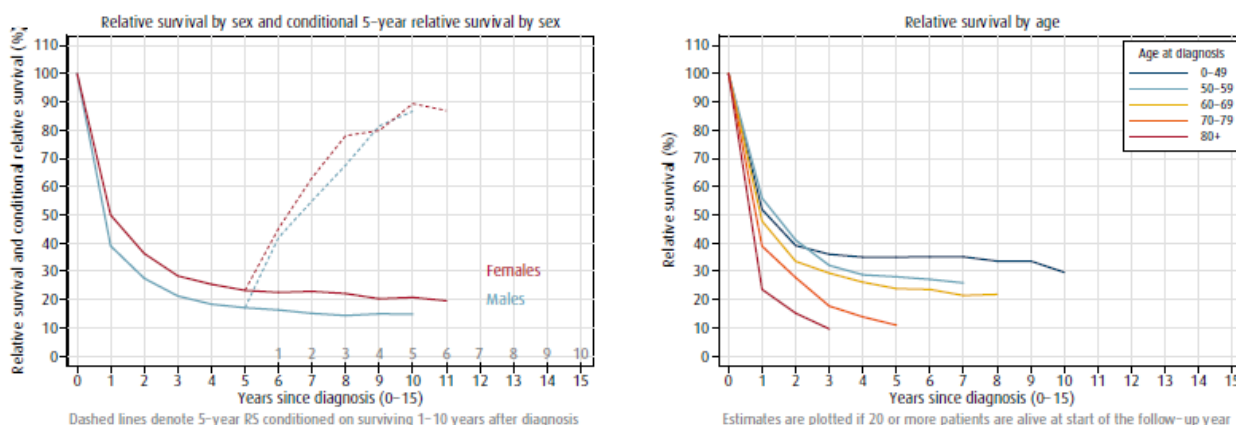
1.2 LEVERCELLEKARSINOM – HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (HCC)

Levercellekarsinom (hepatocellulært karsinom) er en primær leverkreft som utgår fra hepatocytene. Primær leverkreft inndeles i hepatocellulært karsinom (HCC) og intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC), der HCC utgjør om lag 90 % av tilfellene med primær leverkreft. HCC forekommer sjelden i Norge, men er en av de vanligste kreftsykdommene på verdensbasis. HCC forekommer hyppigst hos menn (1).

Ifølge tall fra Kreftregisteret, var det 282 personer som fikk diagnostisert primær leverkreft i 2017, 175 menn og 107 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 70 år for tidsperioden 2013-2017 (begge kjønn). I samme tidsperiode var den relative ettårsoverlevelsen på 39 % (35,4–42,6) for menn og 50 % (45,2–54,5) for kvinner, mens den relative femårsoverlevelsen var 17 % (14,2–20,2) for menn og 23 % (18,6–28,3) for kvinner, og relativ tiårsoverlevelse var 15 % (11,4–18,8) for menn og 21 % (15,3–26,8) for kvinner (2).

Figur 1 under viser relative overlevelsesdata fra diagnosetidspunktet og 15 år fram i tid hos pasienter med leverkreft diagnostisert i perioden 2013-2017. Figuren er hentet fra Kreftregisteret (2).

Figur 1: Til venstre: relativ overlevelse fordelt på kjønn. Til høyre: relativ overlevelse fordelt etter aldersgrupper.



Kronisk inflammasjon i leveren (hepatitt) og skrumplever (levercirrhose) ses ofte i utviklingen av HCC, ofte i sammenheng med hepatittvirus, aflatoksin eller alkohol. Et vanlig estimat er at cirka 80 % av pasientene har levercirrhose ved diagnosetidspunktet. Det er også kjent at HCC kan utvikles uten påvisbar lever-sykdom. Dette er vanligere i Norge enn i andre deler av verden. Imidlertid er prevalensen av hepatitt, spesielt hepatitt C, økende i Norge og det kan derfor forventes at frekvensen av HCC vil stige om noen år. HCC metastaserer hovedsakelig til lymfeglandler, lunger og skjelett (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med HCC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Lenvatinib vil brukes til behandling av HCC, som anses som en alvorlig tilstand forbundet med tap av livskvalitet og leveår. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 15 QALY.

Median alder på de aktuelle pasientene er usikker, med noe sprikende tall mellom studie, anslag fra kliniker og reseptregisteret. Det kan være flere grunner til dette. For å belyse spriket i alder ved diagnosetidspunkt har vi utført samme beregning mellom hele spennet 60-70 år, som gir APT på hhv. ca. 18 og 11.

1.4 BEHANDLING AV HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (MONOTERAPI; FØRSTELINJE)

1.4.1 Behandling med lenvatinib

- Indikasjon

Lenvatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med ulike typer kreft:

- Progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) tyreoidakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).
- Progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.

Det er kun HCC-indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Lenvatinib er en tyrosinkinasereseptor-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-reseptorer (VEGFR1-3), i tillegg til andre tyrosinkinase-reseptorer forbundet med pro-angiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektsfaktor (FGF)-reseptorer (FGFR1-4), platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor (PDGFR α), KIT og RET. I tillegg har lenvatinib selektiv, direkte antiproliferativ aktivitet i hepatocellulære cellelinjer som avhenger av aktiverte FGF-reseptorer, siden lenvatinib hemmer aktiviteten i FGFR.

- Dosering

Den anbefalte døgndosen av lenvatinib er 8 mg (to 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt <60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt $\geq$ 60 kg. Doseendringer baserer seg utelukkende på observert toksisitet, og ikke på endringer i kroppsvekt under behandling. Den daglige dosen skal tilpasses etter behov i samsvar med behandlingsplanen for dosering/toksisitet. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt observeres eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

- Bivirkninger

Lenvatinibs sikkerhetsprofil er basert på data fra 452 pasienter med differensiert tyreoidakarsinom (DTC) og 496 pasienter med HCC. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter med HCC (som forekom hos $\geq$ 30 % av pasientene) er hypertensjon (44,0 %), diaré (38,1 %), redusert appetitt (34,9 %), fatigue (30,6 %) og vekttap (30,4 %).

De viktigste alvorlige bivirkningene var leversvikt (2,8 %), leverencefalopati (4,6 %), åreknuter på spiserøret (1,4 %), hjerneblødning (0,6 %), arterielle tromboemboliske hendelser (2,0 %) inkludert hjerteinfarkt (0,8 %), hjerneinfarkt (0,4 %), cerebrovaskulær hendelse (0,4 %) og nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon (1,4 %). Det var høyere forekomst av redusert antall nøytrofile granulocytter hos pasienter med HCC (8,7 % med lenvatinib i forhold til andre svulsttyper enn HCC (1,4 %)), og som ikke var forbundet med infeksjon, blodforgiftning eller bakteriell bukhinnebetennelse.

Hos 496 pasienter med HCC ble dosen endret (seponert midlertidig eller redusert) eller seponert grunnet bivirkninger hos henholdsvis 62,3 % og 20,2 % av pasientene. Bivirkningene som oftest medførte doseendringer (hos $\geq$ 5 % av pasientene) var redusert appetitt, diaré, proteinuri, økt

blodtrykk, fatigue, PPE og redusert antall nøytrofile granulocytter. Bivirkningene som oftest medførte seponering av lenvatinib var leverencefalopati, fatigue, økt blodbilirubin, proteinuri og leversvikt.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtale (SPC) for Lenvima (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft, men det foreligger et Pakkeforløp for primær leverkreft fra Helsedirektoratet (IS-2511), sist oppdatert i august 2016. Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og National Health Service (NHS) (UK) ligger til grunn for norske anbefalinger (4).

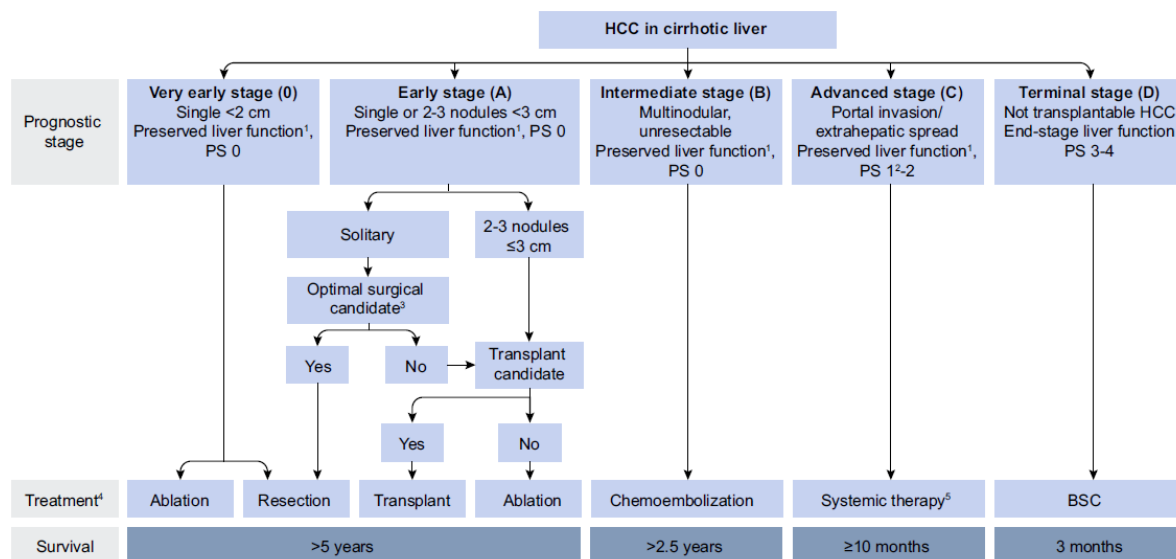
I enkelte tilfeller kan leverkreft behandles kirurgisk (leverreseksjon eller levertransplantasjon). Forutsetningen for dette er at tumor ikke er for stor og at den er tilgjengelig for kirurgi. Inngrepet er omfattende. Mange pasienter har metastatisk eller inoperabel sykdom ved diagnosetidspunktet, som gjør det vanskelig å bruke kirurgi (1).

Aktuell medikamentell terapi (systemisk behandling) består av kjemoterapi (kjemoembolisering) eller sorafenib som førstelinjebehandling, samt regorafenib hos pasienter som har progrediert på sorafenib (dvs. som andrelinjebehandling). Beslutningsforum fattet imidlertid vedtak i november 2018 om at regorafenib (Stivarga) ikke skulle innføres til slik andrelinjebehandling i Norge. Dette vedtaket ble i april 2019 endret til at regorafenib (Stivarga) kan innføres til behandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom som har blitt behandlet med sorafenib. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn prisen som er grunnlaget for denne beslutningen. Behandlingen kan innføres fra 1. juni 2019, da det er denne datoen ny pris gjelder fra.

Kjemoembolisering (transarterial chemoembolization; TACE) er en kombinasjon av embolisering av leverarterie og kjemoterapi gitt i en leverarterie. Prinsippet utnytter at levervev er 20-25 % arterielt forsynt, mens 85-100 % av HCC-svulster er arterielt vaskularisert. Kjemoembolisering ved lokalavansert HCC er omdiskutert, og en svakhet har vært mangel på en internasjonal standardprosedyre. En meta-analyse av randomiserte og ikke-randomiserte studier viser at TACE bedrer langtidsoverlevelsen (3-års overlevelsen økte med 28 %) og reduserer frekvensen av residiv (28 %). Substanser som brukes er doksorubicin, mitomycin C og cisplatin. Internasjonalt antas at ca. 10 % av pasientene med HCC er aktuelle for kjemoembolisering. TACE-behandling gjøres i Norge kun ved OUS Rikshospitalet, som bruker en protokoll med doksorubicin og epirubicin/Lipiodol. Pasienter kan påbegynne sorafenib-behandling i påvente av vurdering for TACE (1, 5).

HCC inndeles i ulike prognostiske stadier og behandlingen tilpasses den enkelte pasient. Figuren under viser klassifisering av pasienter i ulike prognostiske stadier basert på en modifisert utgave av Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klassifikasjonssystemet.

Figur 2: Klassifisering av HCC-pasienter basert på BCLC-klassifikasjonssystemet. Hentet fra EASL Clinical Practice Guidelines (6).



I dette klassifikasjonssystemet deles pasientene inn i fem ulike stadier (0, A, B, C og D) ut fra tidligere etablerte prognostiske faktorer, og behandlingen styres ut fra ytterligere faktorer som er knyttet opp mot tumor status (f.eks. størrelse, antall, vaskulær invasjon), leverfunksjon (f.eks. bilirubin, gjenværende leverfunksjon) og helsestatus (ECOG).

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med progressivt eller ikke-operabelt HCC som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Disse pasientene tilfredsstiller også kriteriene for å bli behandlet med sorafenib.

Sorafenib (Nexavar) har godkjent indikasjon som førstelinjebehandling av pasienter med HCC, men Legemiddelverket konkluderte i en tidligere refusjonsrapport fra 2010 (7) med at denne behandlingen ikke var kostnadseffektiv. Modellen den gang beregnet en kostnad per vunne leveår på omtrent 550 000 kroner og en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 kroner. Dette er et resultat som vanligvis ikke anses som kostnadseffektivt. Det er ikke gjennomført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering etter at finansieringsansvaret for sorafenib ble overført til RHFene (1. mai 2017), og legemidlet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis. Etter at sorafenib ble overført til RHFene, foreligger det nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at sorafenib i dag kan være kostnadseffektiv behandling.

1.4.3 Komparator

Sorafenib har godkjent indikasjon som førstelinjebehandling av pasienter med HCC.

Det vurderes slik at sorafenib er å anse som standardbehandling for pasienter med progressivt eller ikke-operabelt HCC. Dette støttes både av internasjonale kliniske retningslinjer (6) og av klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Det ble ikke gjennomført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering for bruk av sorafenib ved HCC etter at legemidlet ble overført til RHFene, men det foreligger nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at sorafenib i dag kan være kostnadseffektiv behandling. Ettersom sorafenib er etablert i klinisk praksis, men det er usikkerhet knyttet til kostnadseffektiviteten, må dette tas i betraktning ved vurderingen av IKER som framkommer i denne metodevurderingen av lenvatinib. Dette diskuteres nærmere under kapittel 6 «Oppsummering» i rapporten.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er sorafenib.

1.4.4 Behandling med sorafenib

- Indikasjon

Sorafenib er indisert til behandling av pasienter med ulike typer kreft:

- hepatocellulært karsinom
- avansert nyrecellekarsinom der tidligere behandling med interferon alfa eller interleukin-2 har sviktet eller der slik behandling er uegnet
- progressiv, lokalavansert eller metastaserende, differensiert (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod

Det er kun HCC-indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Sorafenib er en multikinasehemmer som hemmer proliferasjonen av kreftceller *in vitro*. Sorafenib hemmer tumorvekst i et bredt spekter av humant tumorvev implantert hos mus uten tymus. Det skjer også en reduksjon av tumorangiogenese. Sorafenib hemmer aktiviteten i flere mål molekyler i kreftceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, og FLT-3) og i svulstens blodkar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR-β). RAF-kinaser er serin/treoninkinaser, mens c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR-β er tyrosinkinasereseporer.

- Dosering

Anbefalt dose til voksne er 400 mg sorafenib (2 tabletter på 200 mg) to ganger daglig (tilsvarende en døgndose på 800 mg). Behandlingen bør fortsettes så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer. Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig seponering eller dosereduksjon av sorafenib-behandlingen. Når dosereduksjon er nødvendig, skal dosen reduseres til 2 tabletter på 200 mg sorafenib én gang daglig.

- Bivirkninger

De viktigste alvorlige bivirkningene var myokardinfarkt/iskemi, gastrointestinal perforasjon, legemiddelindusert hepatitt, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise.

De vanligste bivirkningene var diaré, tretthet (fatigue), alopesi, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon (tilsvarende palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA) og utslett.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtale (SPC) for Nexavar (sorafenib) (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Eisai har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser (Medline, Embase, Cochrane Library) i november 2017. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

Det er gjennomført to kliniske studier med lenvatinib i pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC). Den ene studien er en fase I/II «proof-of-concept», dose-finnende studie, mens den andre er en randomisert, åpen, fase III-studie (REFLECT) hos pasienter med ikke-operabelt HCC. Det er disse studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for lenvatinib (8).

Studiene er oppsummert i Tabell 3 og Tabell 4 under.

I metodevurderingen vurderes det om resultatene fra de internasjonale kliniske studiene kan overføres til norsk klinisk praksis. Dette gjelder vurderinger av om studiepopulasjonen er representativ for aktuelle norske pasienter, og om valg av sammenlikningsalternativ i studien (komparator) og dosering vil gjenspeile norsk klinisk praksis.

Eisai har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen lagt til grunn REFLECT-studien, hvor lenvatinib sammenliknes mot sorafenib.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over fase I/II-studien

Studie 1	Studie E7080-J081-202 (NCT00946153): fase I/II, åpen, ikke-randomisert
Populasjon	Menn og kvinner i alderen 20-80 år med histologisk/klinisk bekreftet framskreden HCC, ikke egnet for kirurgisk reseksjon eller annen lokal behandling, ECOG-PS 0 eller 1. Fase I: 17 menn, 3 kvinner. Median alder: 63,5 (47-74) år. Fase II: 33 menn, 13 kvinner. Median alder: 66,5 (37-80) år.
Intervensjon	Fase I: 8, 12 eller 16 mg lenvatinib én gang daglig peroralt. Fase II: 12 mg lenvatinib én gang daglig peroralt.
Sammenlikning/ kontrollarmen	Ingen
Primære utfallsmål	Fase I: å bestemme maksimum tolererbar dose (MTD) definert ut fra dosebegrensende toksisitet (DLT) (basert på bivirkninger, fysiske undersøkelser, laboratorieprøver). Fase II: tid til sykdomsprogresjon.
Sekundære utfallsmål	Fase I: å evaluere anti-tumoreffekt til lenvatinib ved bruk av RECIST-kriterier, farmakokinetiske analyser, avklare dose for framtidige studier. Fase II: progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), totaloverlevelse (OS)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Tabell 4: Oversikt over fase III-studien

Studie 2	REFLECT (studie E7080-G000-304, NCT01761266, EudraCTnr. 2012-002992-33): fase III, randomisert, parallell, åpen (9)
Populasjon	Menn og kvinner ≥ 18 år med histologisk/klinisk bekreftet ikke-operabelt HCC, stadium B eller C i henhold til BCLC-klassifikasjonssystemet, Child-Pugh klasse A, ECOG-PS 0 eller 1. Ekskludert: pasienter hvor HCC omfatter ≥ 50 % av leveren, klare tegn på invasjon til gallegang eller til hovedgrein av portåren ved bruk av bildediagnostikk, pasienter som tidligere har mottatt systemisk kjemoterapi (inkl. anti-VEGF-behandling eller systemisk utprøvende behandling) for framskreden/ikke-operabelt HCC.
Intervensjon	Lenvatinib 8 mg én gang daglig for pasienter med kroppsvekt < 60 kg. Lenvatinib 12 mg én gang daglig for pasienter med kroppsvekt ≥ 60 kg. Administrert peroralt. 478 pasienter: 405 menn, 73 kvinner.
Sammenlikning/ kontrollarmen	Sorafenib 400 mg to ganger daglig. Administrert peroralt. 476 pasienter: 401 menn, 75 kvinner.
Primære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS); fra randomisering og til død uansett årsak.
Sekundære utfallsmål	- Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Tid til progresjon (TTP) - Objektiv responsrate (ORR) - Endringer i helserelatert livskvalitet (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC-18, EQ-5D-3L) - Farmakokinetikk og AUC for lenvatinib - Sikkerhet og tolerabilitet

AUC: Area under the plasma drug concentration-time curve ("areal under kurven"); BCLC-stadium: Barcelona Clinic Liver Cancer stadium-klassifisering; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; VEGF: vascular endothelial growth factor.

REFLECT-studien er en internasjonal, randomisert, åpen, fase III-studie som sammenlikner lenvatinib mot sorafenib, gitt som førstelinjebehandling hos pasienter med ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC). I studien ble totalt 954 pasienter randomisert 1:1 til å få enten lenvatinib (12 mg [baseline kroppsvekt ≥ 60 kg] eller 8 mg [baseline kroppsvekt < 60 kg]) peroralt én gang daglig, eller sorafenib 400 mg peroralt to ganger daglig. Randomiseringen var stratifisert i henhold til geografisk region (Asia-Stillehavsland eller vestlige land), makroskopisk invasjon til portåren (MPVI) og/eller spredning utenfor leveren (ja eller nei), ECOG funksjonsstatus (0 eller 1), og kroppsvekt (< 60 kg eller ≥ 60 kg), og ble gjennomført sentralisert ved hjelp av et uavhengig, interaktivt, nettbasert respons-system.

Studien besto av tre faser; en pre-randomiseringsfase (screening og baseline), en randomiseringsfase og en forlengelsesfase. Behandling og oppfølging i den randomiserte fasen av studien fortsatte inntil et predefinert antall hendelser (700 dødsfall) ble observert (dvs. data cut-off for primært endepunkt; OS). Etter dette gikk pasientene over til en forlengelsesfase av studien, hvor pasientene enten fortsatte med studiebehandling eller ble fulgt opp med tanke på progresjon/overlevelse. Median oppfølgingsstid for pasientene i intervensjonsgruppa (lenvatinib) var 27,7 måneder (95 % KI 26,4-29,4), og 27,2 måneder i kontrollgruppa (sorafenib) (95 % KI 25,9-28,4).

Pågående studier

Den aktuelle REFLECT-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (effekt og sikkerhet).

I tillegg til denne studien pågår det for tiden en rekke andre studier som undersøker lenvatinib enten alene eller sammen med andre legemidler for behandling av ulike krefttyper, herunder også HCC.

Følgende studier framheves av Eisai som de mest relevante studiene med lenvatinib:

- **Studie E7080-J081-116** (NCT03006926) (EudraCTnr 2018-000522-55): "*A Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Hepatocellular Carcinoma*". Dette er en åpen fase Ib studie som skal undersøke sikkerhet og tolerabilitet til lenvatinib i kombinasjon med pembrolizumab hos pasienter med HCC. I en forlengelsesdel av studien skal objektiv responsrate (ORR) og varighet av respons evalueres ved bruk av RECIST-kriterier og modifiserte RECIST-kriterier for HCC basert på en uavhengig bildegjennomgang (IIR).
- **Studie E7080-J081-117** (NCT03418922): "*A Study of Lenvatinib Plus Nivolumab in Participants With Hepatocellular Carcinoma*". Dette er en åpen fase Ib studie. Primært mål med studien er å undersøke sikkerhet og tolerabilitet av kombinasjonsbehandling med lenvatinib og nivolumab hos pasienter med HCC.
- **Studie E7080-M001-222** (NCT03433703): "*Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Treatment of Physician Choice (TPC) Following First-Line Treatment of Lenvatinib in Subjects With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC)*". Dette er en åpen fase II studie. Primært mål med studien er å undersøke sikkerhet og tolerabilitet av påfølgende systemisk behandling gitt etter legens vurdering (ikke protokollstyrt) hos pasienter med ikke-operabelt HCC som har fått lenvatinib som førstelinjebehandling.

For en oversikt over ytterligere pågående studier henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

REFLECT-studien er en randomisert, multisenterstudie med åpent design, det vil si at både deltakere og behandlende leger kjenner til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at et åpent design kan bidra til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål, særlig for pasientrapporterte utfall som livskvalitet. Det primære utfallsmålet totaloverlevelse (OS) vil imidlertid ikke påvirkes av åpent design, og således vil ikke studiedesignet være kritisk for dette utfallsmålet. Åpent studiedesign vil imidlertid kunne påvirke de sekundære utfallsmålene PFS og ORR når disse vurderes av utprøver. En komitévurdert vurdering ble også gjennomført (uavhengig komité) og resultatene viste konsistens med de utprøvervurderte resultatene. Legemiddelverket mener at randomiseringsprosedyren har vært god og sikret noenlunde lik fordeling mellom behandlingsarmene.

En svakhet er imidlertid at en av markørene som indikerer dårlig prognose for HCC-pasienter (AFP-nivåer ≥ 200 ng/ml) ikke ble tatt inn som en stratifiseringsfaktor i forbindelse med randomiseringen. Dette har resultert i en ubalanse i andelen pasienter med høye nivåer (≥ 200 ng/ml) mellom de to behandlingsarmene i REFLECT-studien, og kan favorisere sorafenib. Dette ble diskutert av CHMP i forbindelse med markedsføringstillatelsen, men det konkluderes imidlertid i EPAR at *"The baseline characteristics of patients in the sorafenib arm were sufficiently similar to those of the historical sorafenib trials to allow cross-study comparison in terms of sorafenib efficacy to support the evaluation of non-inferiority in the current study"* (8).

Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS), og er først testet for non-inferioritet, deretter for superioritet. Resultatene fra studien viser non-inferioritet for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Det ble ikke oppnådd superioritet for lenvatinib over sorafenib.

Det er brukt relevante, internasjonalt anerkjente utfallsmål i studien. REFLECT-studien lå til grunn for innvilgelse av markedsføringstillatelse og er vurdert tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av lenvatinib til førstelinjebehandling av HCC.

Legemiddelverket mener at REFLECT-studien er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien er dosering av lenvatinib i tråd med godkjent preparatomtale, og det er effektdata fra denne studien som inngår i den helseøkonomiske analysen. Det er derfor REFLECT-studien som beskrives og vurderes videre.

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

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Lenvatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Indikasjonsordlyden favner noe bredere enn studiepopulasjonen i REFLECT-studien. Ut fra indikasjonsordlyden kan også følgende pasienter være aktuelle: pasienter med leverfunksjon Child-Pugh klasse B og C, og ECOG funksjonsstatus lik 2 eller dårligere. Disse pasientgruppene var ikke eller i liten grad representert i REFLECT-studien. Tilbakemelding fra klinisk ekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at pasientene som vil være aktuelle for denne behandlingen vil tilhøre Child-Pugh klasse A og ECOG funksjonsstatus 0-1. Dette betyr at det er usikkerhet om hvorvidt behandlingsresultatene fra REFLECT-studien er overførbare til andre subgrupper enn pasienter som gjenspeiler studiepopulasjonen. Median alder for diagnostisering av leverkreftpasienter er 70 år ifølge Kreftregisteret.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra REFLECT-studien, en internasjonal, multisenter, fase III-studie (se kap. 2).

Baselinekarakteristika vurderes alt overveiende å være balansert mellom de to behandlingsarmene, med unntak av andel pasienter med forekomst av hepatitt C som årsak til kronisk leversykdom, og andel pasienter med nivå av α -fetoprotein (AFP) ≥ 200 ng/ml. AFP-nivåer ≥ 200 ng/ml er vist å være en markør for dårlig HCC prognose (10). Tabellen under gir en oppsummering av pasientkarakteristika i begge behandlingsarmene i REFLECT-studien.

Tabell 5: Pasientkarakteristika i REFLECT-studien (9)

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N=476)	Totalt (N=954)
Alder, median (intervall), år	63,0 (22-88)	62,0 (20-88)	62,0 (20-88)
Aldersgrupper:			
<65 år	270 (56 %)	283 (59 %)	533 (58 %)
≥ 65 til <75 år	150 (31 %)	126 (26 %)	276 (30 %)
≥ 75 år	58 (12 %)	67 (14 %)	125 (13 %)
Menn	405 (85 %)	401 (84 %)	806 (84 %)
Kvinner	73 (15 %)	75 (16 %)	148 (16 %)
Region:			
Vestlige land	157 (33 %)	157 (33 %)	314 (33 %)
Asia-Stillehavsland	321 (67 %)	319 (67 %)	640 (67 %)
Rase:			
Kaukasisk	135 (28 %)	141 (30 %)	276 (29 %)

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Asiatisk	334 (70 %)	326 (68 %)	660 (69 %)
Annet	9 (2 %)	9 (2 %)	18 (2 %)
Kroppsvekt:			
<60 kg	153 (32 %)	146 (31 %)	299 (31 %)
≥60 kg	325 (68 %)	330 (69 %)	655 (69 %)
ECOG funksjonsstatus:			
0	304 (64 %)	301 (63 %)	605 (63 %)
1	174 (36 %)	175 (37 %)	349 (37 %)
Child-Pugh klasse			
A	475 (99 %)	471 (99 %)	946 (99 %)
B	3 (1 %)	5 (1 %)	8 (1 %)
Makroskopisk portveinvasjon:			
Ja	109 (23 %)	90 (19 %)	199 (21 %)
Nei	369 (77 %)	386 (81 %)	755 (79 %)
Spredning utenfor lever:			
Ja	291 (61 %)	295 (62 %)	586 (61 %)
Nei	187 (39 %)	181 (38 %)	368 (39 %)
Underliggende cirrhose:			
Ja	356 (74 %)	364 (76 %)	720 (75 %)
Nei	122 (26 %)	112 (24 %)	234 (25 %)
BCLC-stadium:			
B (intermediært stadium)	104 (22 %)	92 (19 %)	196 (21 %)
C (avansert stadium)	374 (78 %)	384 (81 %)	758 (79 %)
Årsak til kronisk leversykdom:			
Hepatitt B	251 (53 %)	228 (48 %)	479 (50 %)
Hepatitt C	91 (19 %)	126 (26 %)	217 (23 %)
Alkohol	36 (8 %)	21 (4 %)	57 (6 %)
Annet	38 (8 %)	32 (7 %)	70 (7 %)
Ukjent	62 (13 %)	69 (14 %)	131 (14 %)
Baseline nivå α-fetoprotein (AFP):			
<200 ng/ml	255 (53 %)	286 (60 %)	541 (57 %)
≥200 ng/ml	222 (46 %)	187 (39 %)	409 (43 %)
Mangler	1 (<1 %)	3 (1 %)	4 (<1 %)
Annen samtidig systemisk ART for behandling av hepatitt B eller C	163 (34 %)	149 (31 %)	312 (33 %)
Tidligere behandling:			
Tidligere anticancer prosedyrer	327 (68 %)	344 (72 %)	671 (70 %)
Radioterapi	49 (10 %)	60 (13 %)	109 (11 %)

ART: antiretroviral behandling; BCLC-status: Barcelona Clinic Liver Cancer status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (funksjonsstatus).

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

Pasientdata i modellen reflekterer pasientpopulasjonen i REFLECT-studien. Det er ingen direkte pasient-karakteristika i modellen utenom effektdata fra studien.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i REFLECT-studien gjorde at pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) og dårlig helsetilstand (ECOG funksjonsstatus ≥2) ikke eller i liten grad ble inkludert i studien. Til tross for at et av inklusjonskriteriene i studien var lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), ble likevel noen få pasienter med Child-Pugh klasse B inkludert (ca. 1

% av pasientene). De tilgjengelige dataene er svært begrenset og er vurdert som ikke tilstrekkelig til å anbefale dosering for pasienter med HCC og Child-Pugh klasse B. Lenvatinib anbefales ikke brukt hos pasienter med Child-Pugh klasse C (3, 8).

Legemiddelverket godtar antakelsen om at studiepopulasjonen fra REFLECT-studien gjenspeiler relevant norsk pasientgruppe. Dette støttes også av klinisk ekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med. I modellen anvendes resultater fra REFLECT-studien utført på denne pasientpopulasjonen. Pasientene i REFLECT-studien var noe yngre enn det vi ser som gjennomsnittspasienten i Norge (median alder i studien 62 år vs. 70 år i Kreftregisteret). Legemiddelverket etterspurte derfor hva som observeres i klinisk praksis for å få et bedre vurderingsgrunnlag av om pasientpopulasjonen i REFLECT-studien er overførbar til norsk klinisk praksis. Tilbakemelding fra kliniker var at gjennomsnittsalder lå et sted mellom 60 og 65 år. Det er usikkert om det er tilfeldig eller en konkret årsak til at gjennomsnittsalder på disse pasientene spriker her. Legemiddelverket har tatt hensyn til at alder i REFLECT-studien ikke gjenspeiler norske pasienter og har justert opp alder i alvorlighetsberegningen (se Appendiks 1). Legemiddelverket har også, med utgangspunkt i anslaget fra kliniker og som rapportert fra Kreftregisteret, beregnet et spenn for APT for å illustrere usikkerheten i dette estimatet.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Lenvatinib antas å bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. i førstelinjebehandling til pasienter med HCC, og så lenge det er observert en klinisk fordel, eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Det er uvisst hvor ofte behov for dosereduksjon vil forekomme i klinisk praksis, men for alle praktiske formål må Legemiddelverket anta at pasienter får utlevert lenvatinib kapsler i antall og mengde som tilsvarer anbefalt dosering på 8 mg/dag lenvatinib for pasienter med kroppsvekt <60 kg og 12 mg/dag lenvatinib for pasienter med kroppsvekt ≥60 kg, siden det er vanskelig å ta hensyn til en potensiell dosereduksjon på forhånd. Det er uklart hvordan seponeringsreglene blir i norsk klinisk praksis, men i utgangspunktet bør pasienter ikke fortsette med lenvatinib etter progresjon. Dette kan utsette pasienter for unødvendige bivirkninger ettersom sykdommen har progrediert til tross for behandling med lenvatinib. Det er for øvrig gitt doseringsveiledning og seponeringsanbefalinger i preparatomtalen når det gjelder ulike typer bivirkninger som eventuelt kan oppstå under behandlingen med lenvatinib.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Gjennomsnittlig dose lenvatinib i studien var 7,0 mg/dag blant pasientene som opprinnelig startet med dosen 8 mg/dag lenvatinib (kroppsvekt <60 kg) og 10,5 mg/dag blant pasientene som opprinnelig startet med dosen 12 mg/dag lenvatinib (kroppsvekt ≥60 kg). For begge doseringsregimene samlet var gjennomsnittlig dose 9,4 mg/dag. Dette tilsvarer en gjennomsnittlig doseintensitet på ca. 87,5 % i forhold til den opprinnelige startdosen i hver av doseringsregimene. Om lag 41 % av pasientene i lenvatinib-armen fortsatte med den opprinnelige startdosen gjennom hele studien (dvs. 100 % doseintensitet). Gjennomsnittlig behandlingstid med lenvatinib i REFLECT-studien var 8,2 måneder.

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

Legemiddelkostnader for lenvatinib er inkludert i henhold til SPC. I en 28 dagers syklus er det lagt inn kostnader for lenvatinib 8 mg (to 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt <60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt ≥60 kg (maks AUP med rabatt). Det er antatt en doseintensitet på 87,7 % i modellen. For behandlingstid brukes Kaplan-Meier-kurven for tid til behandlingsavbrudd (TTD) direkte siden det ikke var nødvendig med ekstrapolering, ettersom ingen pasienter i lenvatinib-armen stod på behandling ved oppfølgingsslutt.

Legemiddelverkets vurdering

I norsk klinisk praksis vil pasienter normalt få utlevert full dose av legemidler beregnet til anbefalt bruk. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at som oftest seponeres aktiv behandling ved påvist progresjon. Ved alvorlige eller uakseptable bivirkninger kan det være aktuelt med dosereduksjon av lenvatinib. Når det gjelder justering av dosering i den helseøkonomiske modellen mener Legemiddelverket at det er rimelig å ta høyde for en justert dosering for å reflektere norsk klinisk praksis, men at dette ikke automatisk medfører en reell økonomisk besparelse. Svinnet grunnet doseintensitet diskuteres nærmere i kap. 4.1.2

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Sorafenib er indisert til behandling av pasienter med HCC, og har inntil nylig vært det eneste tilgjengelige behandlingsalternativet til disse pasientene. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I REFLECT-studien ble sorafenib benyttet som komparator. Gjennomsnittlig dose sorafenib i studien var 663,8 mg/dag, og dette tilsvarer en dose på ca. 83 % i forhold til den opprinnelige startdosen (800 mg/dag). Om lag 34 % av pasientene i sorafenib-armen fortsatte med den opprinnelige startdosen gjennom hele studien (dvs. 100 % doseintensitet). Gjennomsnittlig behandlingstid med sorafenib i studien var 6,0 måneder.

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

Legemiddelkostnader for sorafenib er inkludert i henhold til SPC. I en 28 dagers syklus er det lagt inn kostnader for sorafenib 400 mg (2 tabletter på 200 mg) to ganger daglig (tilsvarende en døgndose på 800 mg). Det er antatt en doseintensitet på 83 % i modellen i tråd med REFLECT-studien. For behandlingsvarighet brukes Kaplan-Meier-kurven for TTD direkte siden det ikke var nødvendig med ekstrapolering, ettersom kun 4 % av pasientene i sorafenib-armen fortsatt stod på behandling ved oppfølgingsslutt. De gjenværende 4 % er i den helseøkonomiske modellen antatt avsluttet med behandlingen på dette tidspunktet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, kliniske eksperter og innsendt dokumentasjon at sorafenib er relevant som komparator til lenvatinib. Dosering av sorafenib i modellen er i henhold til REFLECT-studien, den godkjente preparatomtalen og norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for effekt er basert på REFLECT-studien, og det foreligger en publikasjon fra denne (9). Resultater fra REFLECT-studien er oppsummert i Tabell 6 under.

Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS), og er først testet for non-inferioritet, deretter for superioritet. Resultatene fra studien viser non-inferioritet for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Lenvatinib har ikke lavere totaloverlevelse enn sorafenib (HR=0,92 [95 % KI 0,79-1,06]) og median totaloverlevelse er 13,6 måneder (95 % KI 12,1-14,9) i lenvatinib-armen mot 12,3 måneder (95 % KI 10,4-13,9) i sorafenib-armen (se Figur 3 under). Oppgitt i gjennomsnitt var OS i lenvatinib-armen 17,5 måneder sammenliknet med 16,1 måneder i sorafenib-armen, en forskjell på 1,4 måneder. Det ble ikke oppnådd superioritet for lenvatinib over sorafenib.

Sekundære kliniske endepunkter er progresjonsfri overlevelse (PFS), tid til progresjon (TTP) og objektiv responsrate (ORR), samt diverse livskvalitetsmålinger. I tillegg ble det gjort farmakokinetiske analyser. Lenvatinib var statistisk signifikant bedre sammenliknet med sorafenib i alle de sekundære effekt-endepunktene (PFS, TTP og ORR).

Median PFS var 3,7 måneder lengre og median tid til progresjon var 5,2 måneder lengre for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. Gjennomsnittlig PFS for pasienter i lenvatinib-armen var 10,2 måneder sammenliknet med 7,4 måneder for pasienter behandlet med sorafenib, som tilsvarer 2,8 måneder lengre tid i progresjonsfri fase. Gjennomsnittlig forskjell i PFS mellom behandlingsarmene er noe lavere enn median forskjell. Det er uklart om gjennomsnittlig PFS er sammenfallende mellom utprøver- og komité-vurdert PFS.

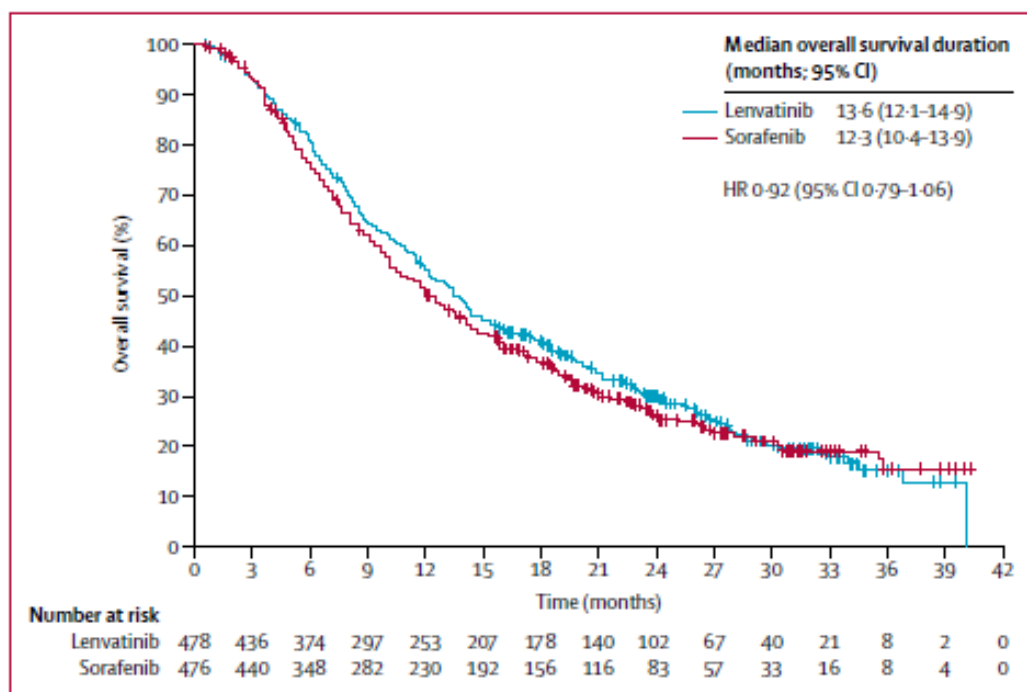
Lenvatinib viste også større objektiv responsrate sammenliknet med sorafenib. For detaljer, se Tabell 6 samt Figur 4 under.

Livskvalitetsmålinger ble gjennomført med sykdomsspesifikke skalaer som EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) og den HCC-spesifikke modulen EORTC QLQ-HCC18, samt EQ-5D som er et generisk instrument. For utfyllende opplysninger henvises det til kapittel 3.4.3.

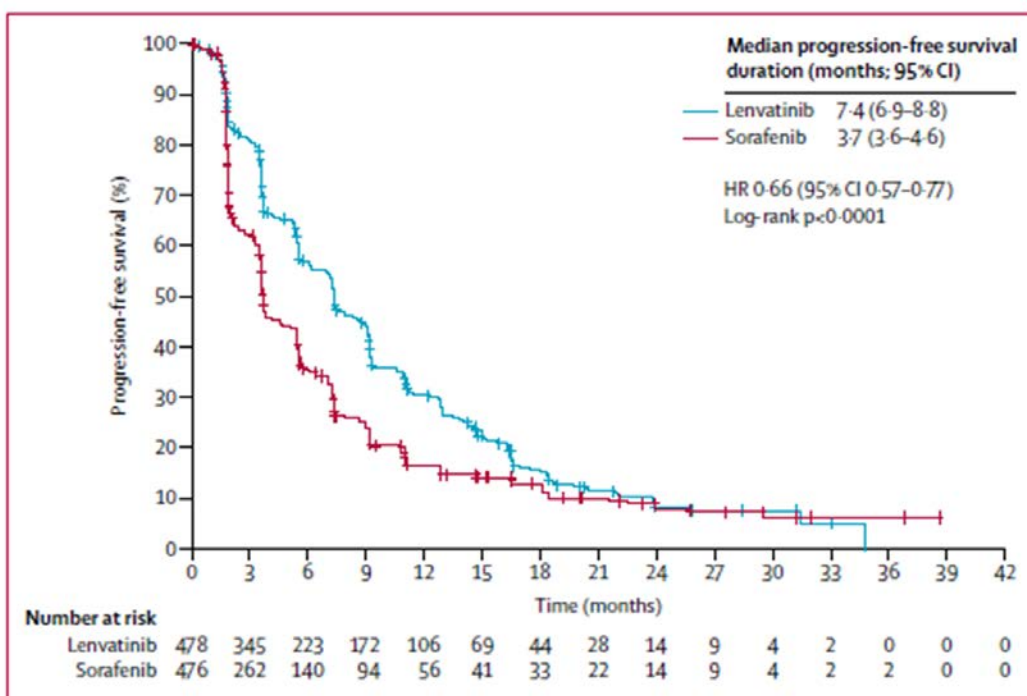
Tabell 6: Effektdata fra REFLECT-studien (ITT-analyse) (9)

	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)	Effect size (95% CI)	p value
Investigator review according to mRECIST				
Overall survival (months)	13.6 (12.1-14.9)	12.3 (10.4-13.9)	HR 0.92 (0.79-1.06)	..
Progression-free survival (months)	7.4 (6.9-8.8)	3.7 (3.6-4.6)	HR 0.66 (0.57-0.77)	<0.0001
Time to progression (months)	8.9 (7.4-9.2)	3.7 (3.6-5.4)	HR 0.63 (0.53-0.73)	<0.0001
Objective response (%; 95% CI)	115 (24.1%, 20.2-27.9)	44 (9.2%, 6.6-11.8)	OR 3.13 (2.15-4.56)	<0.0001
Complete response	6 (1%)	2 (<1%)	..	..
Partial response	109 (23%)	42 (9%)	..	..
Stable disease	246 (51%)	244 (51%)	..	..
Durable stable disease lasting ≥23 weeks	167 (35%)	139 (29%)	..	..
Progressive disease	71 (15%)	147 (31%)	..	..
Unknown or not evaluable	46 (10%)	41 (9%)	..	..
Disease control rate (%; 95% CI)	361 (75.5%, 71.7-79.4)	288 (60.5%, 56.1-64.9)	..	..
Masked independent imaging review according to mRECIST				
Progression-free survival (months)	7.3 (5.6-7.5)	3.6 (3.6-3.7)	HR 0.64 (0.55-0.75)	<0.0001
Time to progression (months)	7.4 (7.2-9.1)	3.7 (3.6-3.9)	HR 0.60 (0.51-0.71)	<0.0001
Objective response (%; 95% CI)	194 (40.6%, 36.2-45.0)	59 (12.4%, 9.4-15.4)	OR 5.01 (3.59-7.01)	<0.0001
Complete response	10 (2%)	4 (1%)	..	..
Partial response	184 (38%)	55 (12%)	..	..
Stable disease	159 (33%)	219 (46%)	..	..
Durable stable disease lasting ≥23 weeks	84 (18%)	90 (19%)	..	..
Progressive disease	79 (17%)	152 (32%)	..	..
Unknown or not evaluable	46 (10%)	46 (10%)	..	..
Disease control rate (%; 95% CI)	353 (73.8%, 69.9-77.8)	278 (58.4%, 54.0-62.8)	..	..
Masked independent imaging review according to RECIST 1.1				
Progression-free survival (months)	7.3 (5.6-7.5)	3.6 (3.6-3.9)	HR 0.65 (0.56-0.77)	<0.0001
Time to progression (months)	7.4 (7.3-9.1)	3.7 (3.6-5.4)	HR 0.61 (0.51-0.72)	<0.0001
Objective response (%; 95% CI)	90 (18.8%, 15.3-22.3)	31 (6.5%, 4.3-8.7)	OR 3.34 (2.17-5.14)	<0.0001
Complete response	2 (<1%)	1 (<1%)	..	..
Partial response	88 (18%)	30 (6%)	..	..
Stable disease	258 (54%)	250 (53%)	..	..
Durable stable disease lasting ≥23 weeks	163 (34%)	118 (25%)	..	..
Progressive disease	84 (18%)	152 (32%)	..	..
Unknown or not evaluable	46 (10%)	43 (9%)	..	..
Disease control rate (%; 95% CI)	348 (72.8%, 68.8-76.8)	281 (59.0%, 54.6-63.5)	..	..

Data are presented as median (95% CI) or n (%) unless otherwise indicated. mRECIST=modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. HR=hazard ratio. OR=odds ratio.



Figur 3 Totaloverlevelse (OS) fra REFLECT-studien (9)



Figur 4: Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra REFLECT-studien (9)

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen inngår kliniske effektdata for progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og tid til behandlingsavbrudd (TTD) fra REFLECT-studien, med datakutt 13. november 2016. Ved dette tidspunktet hadde ikke alle pasientene i studien hatt en hendelse, og det var derfor nødvendig å ekstrapolere PFS og OS utover studieoppfølgingstiden i REFLECT.

Resultatet for ITT-analysen av OS gav HR 0,92 (95 % KI 0,79 – 1,06) og var konsistent non-inferior vs. sorafenib på tvers av ulike subgrupper. Det pre-spesifiserte non-inferioritetskriteriet ble oppfylt. Eisai beskriver at det var ubalanse mellom de to studiearmene med hensyn på AFP-nivå og årsaken til HCC (HBV, HCV, alkohol). Eisai hevder at spesielt AFP-nivå kan være en viktig prognostisk faktor, uavhengig av behandling. Andelen pasienter med AFP-nivå ≥ 200 ng/ml var høyere i lenvatinib-armen (46,4 %) sammenliknet med sorafenib-armen (39,3 %). Eisai gjorde derfor en kovariatjustert analyse av OS med korreksjon for AFP-nivå og HCC-etologi, som gav HR OS 0,856 (95 % KI 0,736 – 0,995). I tillegg gjorde Eisai en post-hoc justert analyse hvor de korrigerter for påfølgende anticancerbehandling gitt etter avsluttet studiebehandling, hvor etterfølgende behandling er inkludert som en dikotom variabel. Dette gav HR OS 0,87 (95 % KI 0,79 – 1,01) og inkluderer både anticancer prosedyrer og terapier. I hovedanalysen til Eisai anvendes denne post hoc justerte analysen. I modellen kan det velges analyse med og uten justering for påfølgende anticancerbehandling separat fra de andre justeringene.

I hovedanalysen er parametrisering og framskrivning av effektdata fra REFLECT-studien basert på en supplementær analyse beskrevet som en multivariabel justering ved en mean of covariates (MoC) metode. Som scenarioanalyser har Eisai parametrisert og framskrevet basert på ITT-populasjonen, justert kun for AFP-nivå og stratifiseringsvariabler, samt parametrisert og framskrevet basert på en multivariabel metode med inverse probability weighting (IPW).

Ekstrapolering ble gjort i en fire-steps prosess:

1. Vurdering av antagelsen om proporsjonal hasard (PH), basert på logkumulativ hasardsplott og statistisk test av Schoenfeld residualer
2. Identifisering av prognostiske faktorer som anvendes for justering av relative effektestimater
3. Estimering av parametriske overlevelseskurver: Weibull, eksponentiell, loglogistisk, lognormal, gamma og Gompertz
4. Valg av parametrisk funksjon, basert på statistisk tilpasning (AIC, BIC) og konsistens med tidligere ekstrapoleringsmetoder for avansert HCC

Justering av OS- og PFS-estimatene fra REFLECT-studien

Som beskrevet over i steg 2, justerte Eisai estimatene for OS og PFS effekt fra studien post-hoc for å anvende de justerte effektestimaterne i den helseøkonomiske modellen. Eisai konsulterte kliniske eksperter som ble presentert for en liste over potensielt prognostiske faktorer (baseline AFP-nivå, BCLC-stadium, Child-Pugh klasse, etiologi, sykdomslokalisasjon, antall steder med sykdom, tidligere anticancerbehandling, cirrhose). Stratifiseringsfaktorene fra REFLECT-studien (vekt, ECOG-status, portåreinvasjon og/eller ekstrahepatisk spredning samt region) og påfølgende behandling med annen anticancerbehandling etter avsluttet studiebehandling ble beholdt som justeringsfaktorer. Basert på

innspillene fra klinikerne ble en liste med faktorer (ikke spesifisert nærmere) testet i en Cox modell ved hjelp av baklengs seleksjon og beholdt hvis $p < 0,05$. Dette resulterte i at følgende faktorer ble justert for post hoc:

- baseline AFP-nivå ($\geq$ eller < 200 ng/ml)
- kroppsvekt (< 60 kg, ≥ 60 kg)
- Child-Pugh klasse (A eller B)
- ECOG status (0, 1)
- Etiologi (kun hepatitt B)
- Sykdomslokalisasjon (lever, lunger, skjelett, andre)
- Portåreinvasjon og/eller ekstrahepatisk spredning
- Region (Asia-Stillehavsland, vestlige land)

Multivariabel justering ble så gjort ved hjelp av mean of covariates (MoC) og inverse probability weighting (IPW). Analysen som justerer kun for baseline AFP-nivå og stratifiseringsfaktorene bruker MoC. MoC-metoden anvender gjennomsnittet av hver justeringsfaktor inn i den aktuelle parametriske funksjonen. Denne multivariable justeringen gav HR OS 0,81 (98 % KI 0,70-0,94). Dette estimatet for OS brukes i hovedanalysen til Eisai. Det er ikke helt entydig hvilken HR som anvendes i hovedanalysen for PFS, men denne er også justert ved hjelp av MoC.

IPW-metoden vekter pasientkarakteristika i de to behandlingsarmene i REFLECT-studien slik at de blir standardisert og balansert gjennom en to-steps prosess. Eisai mener IPW-vektingen kun gav moderate endringer i OS og PFS, med hhv HR OS 0,83 (95 % KI 0,72-0,97) og HR PFS 0,64 (95 % KI 0,55-0,75).

Valg av parametriske funksjoner

I hovedanalysen ble de to behandlingsarmene parametrisert individuelt selv om PH ikke ble tydelig vurdert som brutt for OS. For PFS var PH entydig ikke oppfylt.

Standard parametriske funksjoner ble testet: Weibull, eksponentiell, loglogistisk, lognormal, gamma og Gompertz. For de justerte analysene la Eisai kun statistiske kriterier (AIC, BIC) til grunn for valg av kurve, fordi visuell tilpasning til Kaplan-Meier-data ikke ville være hensiktsmessig nettopp på grunn av justeringen. Eisai valgte loglogistisk funksjon for parametrisering og ekstrapolering av OS. Lognormal og gamma gav likeverdig statistisk tilpasning. For PFS valgte Eisai en gammafunksjon. Imidlertid gir denne funksjonen en kryssing av kurvene slik at sorafenib-armen krysser over lenvatinib-armen. I stedet for å velge en annen funksjon la Eisai i stedet inn en justering i modellen som hindrer denne kryssingen. På forespørsel ble metoden for å hindre kryssing beskrevet. I følge Eisai ble dette gjort uten bruk av statistiske metoder, men ved en formel i Excel som satte kurven for lenvatinib lik kurven for sorafenib.

For TTD var Kaplan-Meier-kurvene nesten komplette (0 % og 4 % for hhv lenvatinib og sorafenib), og KM-kurvene ble derfor brukt direkte i modellen. De 4 % som ikke hadde avsluttet sorafenib-behandlingen ble antatt å seponere behandling rett etter studieoppfølgingstiden. Det ble lagt inn justering i modellen slik at TTD-kurvene ikke krysset PFS-kurvene, ettersom behandling utover progresjon ikke ble observert i REFLECT-studien.

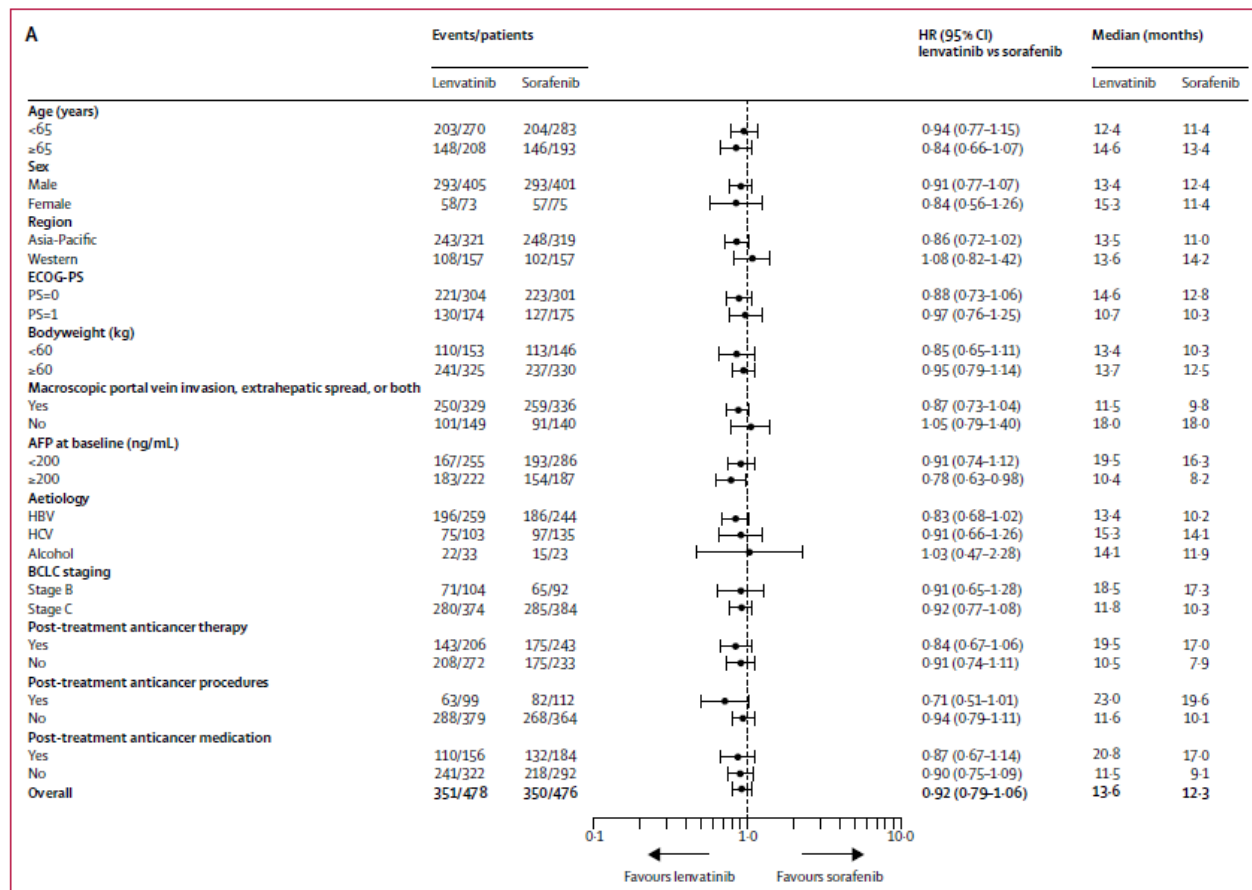
Legemiddelverkets vurderingKlinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at OS som primært utfallsmål, samt sekundære utfallsmål som PFS, TTP og ORR samt livskvalitet er høyst relevante og av direkte betydning for HCC-pasientene. Både OS og PFS dataene i REFLECT-studien er modne, noe som er en styrke og gir sikrere effektresultater. Baseline demografi og pasientkarakteristika var godt balansert, men med noe ubalanse mellom de to behandlingsarmene for enkelte karakteristika. Det var en noe høyere andel pasienter med baseline AFP-nivåer ≥ 200 ng/ml i lenvatinib-armen (46 % vs. 39 % i hhv lenvatinib og sorafenib) og noen flere pasienter med underliggende hepatitt C i sorafenib-armen (19 % vs. 26 % i hhv lenvatinib og sorafenib). Ved å sette terskel AFP-nivå til 400 ng/ml var det fortsatt høyere andel pasienter over terskelverdi i lenvatinib-armen (40,8 %) sammenliknet med sorafenib-armen (34,7 %). Begge forhold kan favorisere sorafenib. Dette ble diskutert av CHMP i forbindelse med markedsføringstillatelsen, men det konkluderes imidlertid i EPAR at *"The baseline characteristics of patients in the sorafenib arm were sufficiently similar to those of the historical sorafenib trials to allow cross-study comparison in terms of sorafenib efficacy to support the evaluation of non-inferiority in the current study"* (8).

Studien var velbalansert med hensyn på stratifiseringsfaktorene og viser non-inferioritet.

Legemiddelverket mener resultatene fra subgruppeanalysene for OS i REFLECT-studien heller ikke gir indikasjon på at AFP-nivå og HCC-etologi er prognostiske faktorer av stor betydning for effektresultatene i denne studien. Se Figur 5 under.

Non-inferioritet for OS er overbevisende demonstrert på tvers av subgrupper. For PFS er det vist en klinisk relevant forbedring. Åpent studiedesign kan imidlertid gi bias i utprøvervurdert PFS, men en uavhengig komitévurdering støtter resultatene. De sekundære endepunktene støtter den primære analysen av OS.



Figur 5: Forest plot av totaloverlevelse (OS) i ulike pasient-subgrupper i REFLECT-studien (9)

Innsendt modell

OS- og PFS-dataene fra REFLECT-studien, som brukes i modellen, er svært modne og nærmer seg å være komplette for PFS, med under 20 % av pasientene i live uten progrediert sykdom ved 36 måneder. Slike modne data gir betydelig mindre usikkerhet i de primære effektdataene, og mindre usikkerhet i parametrisering og framskrivning av disse dataene i den helseøkonomiske modellen. Selv om det var noe ubalanse i et par baseline karakteristika, mener Legemiddelverket at med så modne data kan det konkluderes at hverken PFS- eller OS-dataene, med respektive subgruppeanalyser fra REFLECT-studien, støtter nødvendigheten av post-hoc justering av kovariater for implementering i modellen, slik Eisai gjør i sin hovedanalyse. Legemiddelverket bruker derfor ITT-analysen fra REFLECT-studien for både OS og PFS i modellen ved parametrisering og framskrivning av disse endepunktene i den helseøkonomiske modellen.

Korreksjonen for påfølgende behandling gitt etter avsluttet studiebehandling ble inkludert som en dikotom (ja/nei) variabel og korrigert for i den helseøkonomiske modellen ved framskrivning av OS. Flere pasienter i sorafenib-armen kunne motta og fikk annen behandling med ulike legemidler under utprøving i sorafenib-armen i forhold til lenvatinib-armen, noe som kunne vurderes å favorisere sorafenib. Effekten av dette kan det imidlertid ikke konkluderes med sikkert. I klinisk praksis vil det nettopp være aktuelt med

påfølgende behandling etter førstelinjebehandling, og for pasienter som mottar lenvatinib vil sorafenib være et alternativ. I tillegg omfatter denne korreksjonsvariablen all behandling og prosedyrer og er således upresis. Legemiddelverket mener det ukorrigerte resultatet vil representere klinisk praksis og bruker derfor ukorrigert estimat i den helseøkonomiske modellen.

For OS er det ingen grunn til ikke å anta at antagelsen om PH er oppfylt, basert på dokumentasjonen fra Eisai. Legemiddelverket velger derfor å endre fra individuell parametrisering av behandlingsarmene for OS til felles parametrisering med antagelse om PH. Basert på de statistiske kriteriene AIC og BIC er lognormal funksjon best tilpasset KM-data fra REFLECT-studien for OS når PH antas, med loglogistisk og gamma som alternativer. Visuell tilpasning til KM-kurvene viser relativt små forskjeller. Legemiddelverket endrer til lognormal funksjon for parametrisering og framskrivning av OS.

For PFS er det avvik fra PH basert på dokumentasjonen fra Eisai. Legemiddelverket beholder individuell parametrisering av PFS fra REFLECT-studien. Eisai valgte en gammafunksjon for parametrisering av PFS, og siden denne kurven medførte at kurvene krysset hverandre, la Eisai inn en formel i Excel-modellen for å hindre dette. En slik ikke-validert metode godtas ikke. Selv om PFS-kurvene fra REFLECT-studien faktisk krysser hverandre rundt 24-30 måneder, velger Legemiddelverket å endre funksjon for framskrivning av PFS i stedet. Basert på statistisk og visuell vurdering av kurvetilpasning, er lognormal best tilpasset for lenvatinib, med gamma og loglogistisk som alternativer. For sorafenib er gamma best tilpasset, med de to log-funksjonene som alternativer. For å unngå krysningsproblematikken velger derfor Legemiddelverket lognormal funksjon for parametrisering og framskrivning av PFS.

TTD var komplett og framskrivning er derfor ikke nødvendig. Legemiddelverket gjør ingen endringer med hensyn til TTD.

Legemiddelverket har endret følgende:

Fra post-hoc justerte effektestimater til ITT-analyse for OS og PFS

Fra OS estimat justert for påfølgende behandling til ujustert OS estimat

Fra individuell parametrisering til antagelse om PH for OS

Fra loglogistisk til lognormal funksjon for OS

Fra gamma til lognormal funksjon for PFS

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos en svært stor andel av pasientene i REFLECT-studien. Tabell 7 under viser forekomst av slike observerte uønskede medisinske hendelser i REFLECT-studien.

For utdypende detaljer henvises det til kap. 1.4.1 og til preparatomtalen (SPC) (3).

Det ble ikke observert noen nye bivirkninger knyttet til bruken av lenvatinib i REFLECT-studien utover det som var kjent fra før.

Tabell 7: Sammendrag av observerte bivirkninger (Kilde: Eisai)

Adverse events	Lenvatinib			Sorafenib (N=475) n (%)
	8 mg* N=151 n (%)	12 mg* N=325 n (%)	Total N=476 n (%)	
Patient with any TEAE	151 (100.0)	319 (98.2)	470 (98.7)	472 (99.4)
Patients with any related TEAE	143 (94.7)	304 (93.5)	447 (93.9)	452 (95.2)
Patients with any TEAE $\geq$ grade [†] 3	100 (66.2)	257 (79.1)	357 (75.0)	316 (66.5)
Patient with any related TEAE $\geq$ grade [†] 3	70 (46.4)	200 (61.5)	270 (56.7)	231 (48.6)
Number of patients with any serious AE [‡]	58 (38.4)	147 (45.2)	205 (43.1)	144 (30.3)
Number of patients with any fatal SAE [§]	14 (9.3)	47 (14.5)	61 (12.8)	36 (7.6)
Number of patients with non-fatal SAEs	54 (35.8)	135 (41.5)	189 (39.7)	128 (26.9)
Number of patients with: [‡]				
TEAEs leading to study drug withdrawal	33 (21.9)	61 (18.8)	94 (19.7)	69 (14.5)
TEAEs leading to study drug dose reduction	43 (28.5)	141 (43.4)	184 (38.7)	185 (38.9)
TEAEs leading to study drug interruption	72 (47.7)	176 (54.2)	248 (52.1)	193 (40.6)
TEAEs leading to study drug dose reduction or interruption	81 (53.6)	213 (65.5)	294 (61.8)	264 (55.6)

*8 mg and 12 mg were the lenvatinib starting doses based on the subjects' body weight (<60 kg, $\geq$ 60 kg) at baseline; [†]Adverse events were graded using CTCAE version 4.0; [‡]Patients may be counted in more than one subcategory; [§]Category includes 70 subjects who had a TEAE ongoing at the time of death due to disease progression or whose cause of death was unknown.

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HCC, hepatocellular carcinoma; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event

Innsendt modell

Eisai har inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 som inntraff hos $\geq$ 5 % av pasientene uavhengig av behandlingsarm i REFLECT-studien. Grad 3 og 4 bivirkninger som inntraff hos $\leq$ 5 % av pasientene ble inkludert dersom vurdert som kliniske eller økonomisk betydningsfulle etter britiske kliniske eksperters vurdering. Disse ekstra inkluderte bivirkningene var: diaré, asteni og fatigue. Oversikt over alle inkluderte bivirkninger i modellen er presentert i Tabell 8 under.

Tabell 8: Bivirkninger inkludert i modellen (Kilde: Eisai)

AEs	Number of patients, n (%)		Average number of episodes per patient	
	Lenvatinib	Sorafenib	Lenvatinib	Sorafenib
Hypertension	111 (23.3%)	68 (14.3%)	1.12	1.09
Weight decreased	36 (7.6%)	14 (2.9%)	1.03	1.00
Blood bilirubin increased	31 (6.5%)	23 (4.8%)	1.10	1.04
Proteinuria	27 (5.7%)	8 (1.7%)	1.04	1.00
Gamma-glutamyltransferase increased	26 (5.5%)	19 (4.0%)	1.04	1.05
Platelet count decreased	26 (5.5%)	16 (3.4%)	1.12	1.00
Aspartate aminotransferase increased	24 (5.0%)	38 (8.0%)	1.04	1.11
Diarrhoea	20 (4.2%)	20 (4.2%)	1.20	1.20
Fatigue	18 (3.8%)	17 (3.6%)	1.00	1.00
PPES	14 (2.9%)	54 (11.4%)	1.07	1.17
Asthenia	14 (2.9%)	11 (2.3%)	1.07	1.00

Abbreviations: AE, adverse event; PPES, Palmar-plantar erthrodysaesthesia syndrome.

Eisai har ikke inkludert nyttetap forbundet med bivirkninger i den helseøkonomiske modellen. Inklusjon av bivirkninger har derfor kun betydning på kostnadssiden i deres base case.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger av grad 3 og 4 som inntraff hos ≥ 5 % av pasientene uavhengig av behandlingsarm i REFLECT-studien, samt selekterte bivirkninger av grad 3 og 4 som er vurdert som kliniske eller økonomisk betydningsfulle og som inntraff hos ≤ 5 % av pasientene, er inkludert i modellen og dette synes å være en akseptabel seleksjonsmetode med tanke på analysen. De viktigste alvorlige bivirkningene av lenvatinib var leversvikt, leverencefalopati, åreknuter på spiserøret, hjerneblødning, arterielle tromboemboliske hendelser inkludert hjerteinfarkt, hjerneinfarkt, cerebrovaskulær hendelse og nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon, men disse forekommer sjeldnere.

Inklusjon av bivirkninger i modellen har imidlertid kun innvirkning på kostnadssiden og ikke på livskvalitet, slik at ulik frekvens av alvorlige bivirkninger mellom lenvatinib og sorafenib ikke er hensyntatt. Dette mener Legemiddelverket er uheldig og etterspurte derfor at dette ble inkludert i analysen, men det ble ikke levert. Eisai mener selv at de har bevist en sammenlignbar bivirkningsprofil med sorafenib, men Legemiddelverket ser helt klart at det er noen forskjeller som ikke er til fordel for lenvatinib, og mener dette bør reflekteres i den helseøkonomiske analysen. Behandling av bivirkninger i modellen henger også

sammen med hvordan nyttevektene i helsestadiene er modellert, og i dette tilfellet synes det relevant å inkludere nyttetap. Dette diskuteres nærmere i kap. 3.4.3.

Legemiddelverket mener det foreligger usikkerhet rundt om bivirkningsprofilen knyttet til behandling med lenvatinib sammenlignet med sorafenib er riktig reflektert i den helseøkonomske modellen.

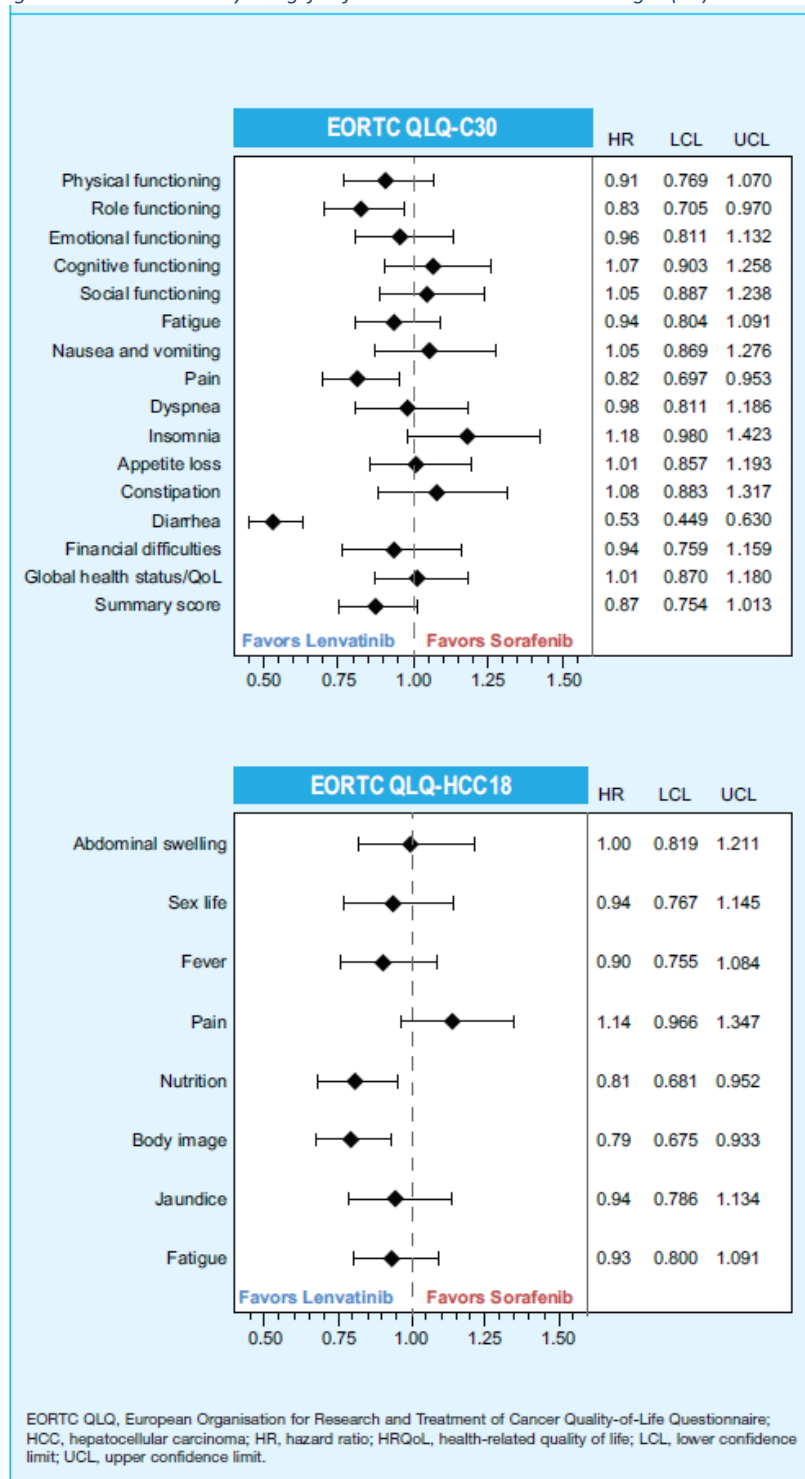
3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I REFLECT-studien ble livskvalitetsmålinger gjennomført med det generiske instrumentet EQ-5D-3L og data ble samlet inn ved baseline, ved dag 1 i hver syklus og når behandlingen ble avsluttet. Det ble også samlet inn data med sykdomsspesifikke skalaer (kreft) som EORTC QLQ-C30 og den HCC-spesifikke modulen EORTC QLQ-HCC18. Det ble utført tid til forverring-analyser på de sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallene. Innsamlede helserelaterte livskvalitetsdata hadde en lav andel manglende data. På grunn av minkende antall respondenter grunnet progresjon og død, har Eisai kun tatt hensyn til innsamlede data opp til syklus 18.

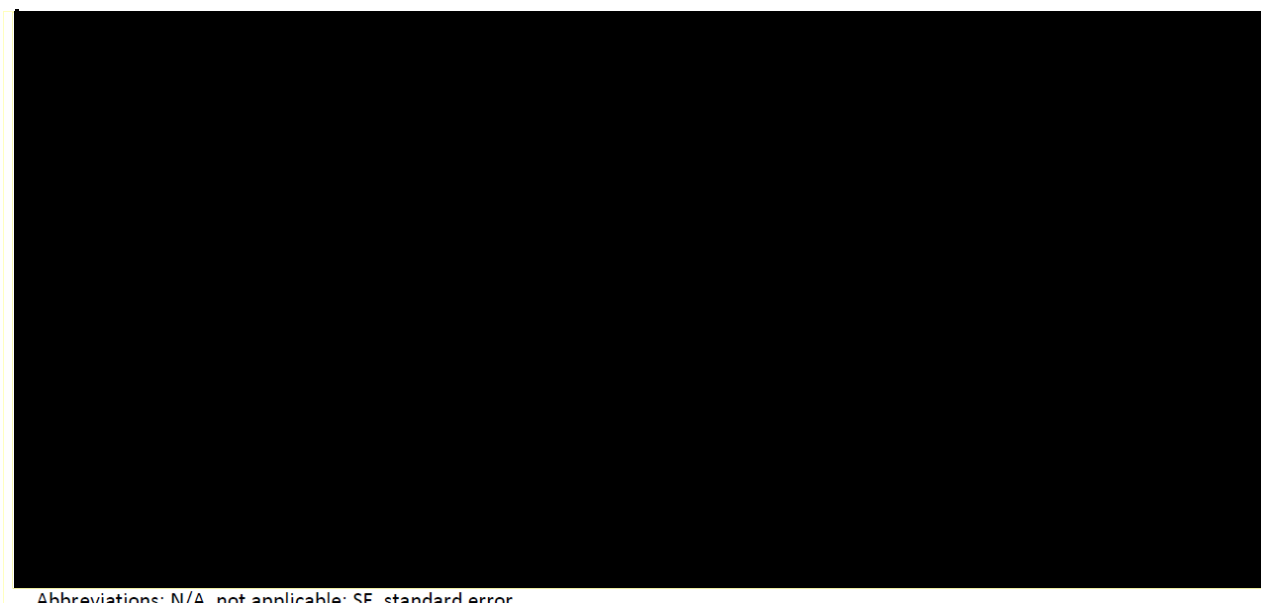
Resultatene av tid til klinisk symptomforverring (TSW) viste en klinisk betydningsfull forsinket svekkelse i rollefunksjon, generelle kreftsmarter, diare, næring og kroppsbilde for lenvatinib sammenliknet med sorafenib. De fleste av disse domene har svært marginale forskjeller, bortsett fra diare som har en mer relevant klinisk og numerisk forskjell: 4,6 vs. 2,7 mnd til fordel for lenvatinib. Det ble også funnet en numerisk forskjell i EQ-5D-data, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Videre ble det utført en Cox proporsjonal hasard analyse som viste en høyere risiko for klinisk betydningsfull svekkelse i rollefunksjon blant pasientene som ble behandlet med sorafenib. For detaljer, se Figur 6 under.

Figur 6: Tid til klinisk betydningsfull forverring i livskvalitetsmålinger (11)



Innsendt modell

Eisai beregnet gjennomsnittlig og justerte gjennomsnittlig nyttevekter for begge armer separat og felles. De justerte nyttevektene ble kontrollert for tidligere behandling, alder, kjønn, geografisk region, baseline EQ-5D-3L og baseline ECOG-PS med en linear mixed modell. Nyttvektene er verdsatt med britisk verditariff i henhold til retningslinjene.



Abbreviations: N/A, not applicable; SE, standard error.

I sin base case har de benyttet felles nyttevekt knyttet til helsestadie. Det er ikke lagt til rette for muligheten til å undersøke effekten av behandlingsspesifikke nyttevekter i modellen.

Tabell 9: Nyttvekter brukt i modellen

Helsestadium	Nyttevekt
Progresjonsfri	
Post- progresjon	

Legemiddelverkets vurdering

Innsamlet helserelatert livskvalitet indikerer noenlunde lik livskvalitet ved behandling med lenvatinib eller sorafenib. På forespørsel fikk legemiddelverket tilsendt utviklingen av nyttevekter over tid mellom armene. Visuelt svinger rapportert livskvalitet mellom syklusene, men trenden ser ut til å være noenlunde lik jevnt over, men å være til fordel for sorafenib i de siste syklusene. Dette er imidlertid vanskelig å tolke betydningen av ettersom det var få pasienter igjen på dette tidspunktet.

I helseøkonomiske modeller er det ofte vanlig å inkludere nyttetap forbundet med bivirkninger når man slår sammen nyttevektsdata til felles nyttevekter knyttet til helsestadie, dette for å reflektere ulik bivirkningsprofil som ikke kommer godt fram ved felles nyttevekter. Eisai mente imidlertid at bivirkningsprofilen mellom legemidlene er så like at dette ikke var hensiktsmessig.

Legemiddelverket etterspurte også muligheten for å inkludere behandlingsspesifikke nyttevekter i modellen, men dette ble ikke levert.

Sammenlignet med andre metodevurderinger på HCC befinner nyttevektene seg midt imellom på skalaen, men med høyeste differanse mellom helsestadiene PFS og PD. Effekten av dette er at det er til dels mer gevinst knyttet til lengre tid i PFS i denne metodevurderingen sammenlignet med metodevurderingen for sorafenib, men ikke like mye gevinst som i regorafenib siden PFS-nyttevekten lå relativt høyt på skalaen. Legemiddelverket har sensitivitetstestet modellen med andre nyttevekter for å belyse dette.

Legemiddelverket mener at det foreligger en betydelig svakhet i dokumentert livskvalitet forbundet med at REFLECT hadde et åpent studiedesign, hvilket gjør at det er fare for bias i responsen. Et alternativ kunne vært å velge et annet sett med nyttevekter i modellen som tilsvarende metodevurderinger, men dette ville likevel ikke hjulpet i og med at modellen er designet med begrensinger for å optimalisere dette.

Legemiddelverket har godtatt de innsendte nyttevektene i denne metodevurderingen i mangel på et alternativ som framstår som mer plausibelt, men mener at ulikheten i bivirkningsprofil burde vært belyst bedre, særlig i lys av det åpne studiedesignet og dette utgjør en usikkerhet i modelleringen av livskvalitet.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes behandling med lenvatinib mot sorafenib til pasienter med levercellekarsinom (HCC) i en kostnad-per-QALY-analyse.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

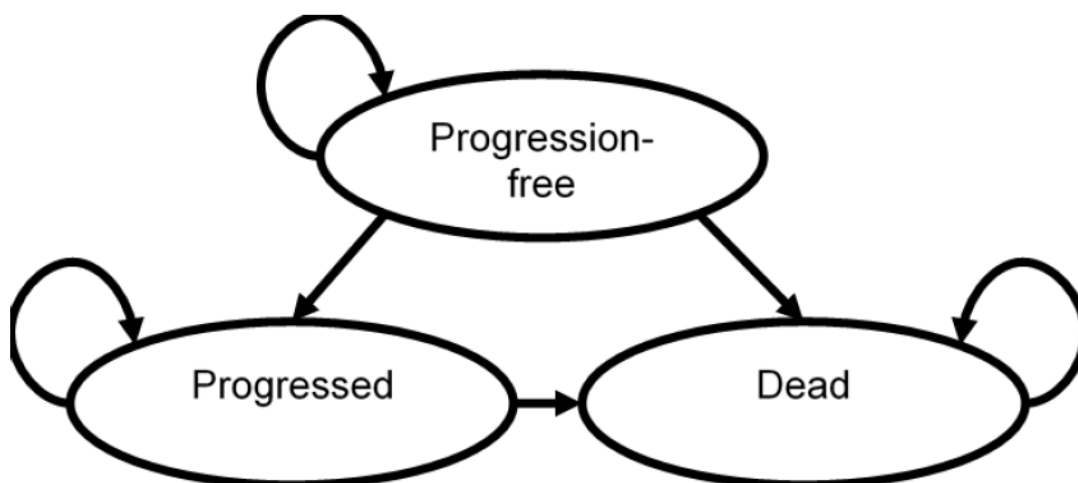
Modellbeskrivelse

Eisai har sendt inn en areal under kurven-modell (partitioned survival model) med tre helsetilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri, progresjon og død. Det er overlevelseskurver som definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid. Data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet er basert på REFLECT-studien. I modellen starter pasientene i tilstanden progresjonsfri og kan over tid enten bli værende i den tilstanden, de kan få progresjon eller de kan dø.

Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom disse to.

Modellen har en sykluslengde på 28 dager, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får.

Modellstrukturen er presentert i Figur 7 under.



Figur 7 Modellstruktur

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen som er utviklet er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling. Mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen analyse. Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i

søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er tilstrekkelig transparent og oversiktlig. De fleste viktige forutsetninger er relativt enkle å endre, men Legemiddelverket har etterspurt flere tilpasninger som ikke ble levert.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Eisai har levert en kostnad-per-QALY-modell i et helsetjenesteperspektiv hvor nytte (QALYs) og kostnader diskonteres med 4 % per år i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Modellen har et tidsperspektiv på 25 år med en syklusvarighet på 28 dager. Det er også lagt inn halvsykluskorrigerings.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og framstår relevant for modelleringen av den aktuelle pasientpopulasjonen. Tidligere vurderinger har lagt til grunn 15 års tidshorisont i et andrelinjeperspektiv. Det kan være rimelig å anta et noe lengre tidsperspektiv i første-linjebehandling, da en kan forvente en noe bedre prognose for en del av pasientene. I modellen er det færre enn 1 % som fortsatt er i live etter 13 år og 11 år i henholdsvis lenvatinib- og sorafenib-armen og derfor har ikke en lengre tidshorisont store innvirkninger på modellen etter dette tidspunktet. Det er derfor ikke gjort en videre vurdering eller justering av tidshorisont i Legemiddelverkets hovedanalyse, men det er belyst i en sensitivitetsanalyse.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Eisai har i modellen inkludert kostnader forbundet med relevante legemidler, administrasjon av legemidler, ressursbruk, bivirkninger og livets slutfase. Legemiddelkostnader er inkludert i modellen basert på AUP eks. mva.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader for lenvatinib er inkludert i henhold til SPC. I en 28 dagers syklus er det lagt inn kostnader for lenvatinib 8 mg (to 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt <60 kg og 12 mg (tre 4 mg kapsler) én gang daglig for pasienter med kroppsvekt ≥60 kg (maks AUP med rabatt). Øvrige legemiddelkostnader inkludert i modellen er lagt inn med maks AUP, bortsett fra legemiddelprisen til lenvatinib som er lagt inn med en rabatt. Legemiddelverket vil presentere et scenario basert på Eisais base case, men basert på maks AUP.

Det er lagt inn en dosereduksjon tilsvarende den som ble observert i REFLECT-studien. I henhold til SPC kan dosen nedjusteres dersom pasienten opplever toksisitet. Dosejusteringen er satt til 87,7 % i lenvatinib-armen og 83 % i sorafenib-armen. Denne dosejusteringen medfører en kostnadsbesparelse i modellen.

Behandlingslengde er basert direkte på Kaplan-Meier-kurvene (TTD) i REFLECT-studien. Ved oppfølgings-slutt hadde alle ikke-sensurerte pasienter i lenvatinib-armen avsluttet behandlingen, mens 4 % i sorafenib-armen fortsatt mottok behandling. Disse gjenværende 4 % er imidlertid antatt å seponere behandling på dette tidspunktet i den helseøkonomiske modellen.

I REFLECT-studien kunne pasienter i lenvatinib-armen motta sorafenib som etterfølgende behandling, mens pasientene i sorafenib-armen kunne motta behandling gitt i andrelinjestudier, inkludert regorafenib. Kostnader forbundet med etterfølgende behandling er inkludert i modellen som et valg, men er ikke inkludert i den innsendte base case. Kostnaden er modellert til å avhenge av om modellen er innstilt på å korrigere for post-progresjon, og denne variabelen ble endret til ikke å justere for post progresjon som beskrevet i kap.3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er enig i at det er rimelig å anta dosereduksjon på grunn av toksisitet, men det medfører ikke automatisk riktighet at dette vil innebære en kostnadsbesparelse. En eventuell kostnadsbesparelse i antall kjøpte pakninger avhenger av pakningsstørrelse og behandlingslengde, og at alle rester blir tatt vare på og gjenbrukt. Legemiddelverket etterspurte en redegjørelse fra Eisai for antagelser rundt svinn i modellen og norsk klinisk praksis. Eisai mente det var sannsynlig med lavere kostnad knyttet til at noen pasienter må trappe ned doseringen, men utdyper ikke utover det sannsynligheten for at det i praksis medfører en kostnadsbesparelse. Imidlertid inkluderte Eisai i modellen 7 dagers svinn i forbindelse med seponering. Legemiddelverket aksepterte denne tilnærmingen i hovedanalysen.

Legemiddelverket har oppdatert legemiddelpriser i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Helsetjenestekostnader

Eisai har estimert ressursbruk av helsetjenester basert på metodevurderingen av sorafenib til behandling av leverkreft gjort av NICE i 2009 (TA189) (12). MT-innehaver av sorafenib gjennomførte en spørreundersøkelse blant britiske klinikere innenfor onkologi og hepatologi for å avdekke relevant ressursbruk. Estimaten er ifølge Eisai validert av en norsk klinisk ekspert som mente at prosentandelene var tilnærmet representative for norsk klinisk praksis, men gjorde en justering av månedlige frekvenser. Ressursbruken er presentert i tabellen under.

Tabell 10: Ressursbruk. Kilde: Eisai.

	Progression-free		Progressed	
	% of patients	Frequency per month	% of patients	Frequency per month
Physician visits				
Appointment with oncologist	100%	0,61	100%	1,84
Appointment with hepatologist	100%	0,00	100%	0,53
Appointment with Macmillan nurse	100%	0,00	100%	0,00
Appointment with gastroenterologist	100%	0,00	100%	0,00
Appointment with radiologist	100%	0,30	100%	0,00
Appointment with clinical nurse specialist	100%	0,00	100%	1,84
Appointment with palliative care physician/nurse	100%	0,00	100%	0,00
Radiological tests				
Abdominal CT	73%	0.33	73%	0.39
Abdominal MRI	28%	0.33	28%	0.00
Laboratory tests				
AFP test	75%	0.66	38%	0.00
Liver function test	50%	0.66	25%	1.00
INR	50%	0.00	0%	0.00
Complete blood count	75%	0.66	50%	1.00
Biochemistry	50%	0.66	25%	1.00
Endoscopy	25%	0.00	0%	0.00
Hospitalisation				
Hospitalisation	46%	0.16	42%	0.32
Hospital follow-up				
Specialist	100%	0.50	67%	2.00
GP	100%	0.15	50%	0.00
Nurse	100%	0.00	100%	2.00

Det er inkludert enhetskostnader forbundet med ressursbruk i behandling av leverkreft. Eisai har beregnet enhetskostnader i hovedsak basert på normaltariff og DRG-koder publisert av Helsedirektoratet. De totale kostnadene forbundet med helsetjenester i Eisai's base case er 2 359 og 5 702 NOK per syklus i progresjonsfri og progredierte helsetilstand.

Tabell 11: Enhetskostnader. Kilde:Eisai.

Unit cost		Reference
Physician visits		
Appointment with oncologist	1,266.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Appointment with hepatologist	1266.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Appointment with Macmillan nurse	304.00	Regjeringen (Helse- og omsorgsdepartementet, 2017)
Appointment with gastroenterologist	1266.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Appointment with radiologist	1266.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Appointment with clinical nurse specialist	304.00	Regjeringen (Helse- og omsorgsdepartementet, 2017)
Appointment with palliative care physician/nurse	2149.69	DRG-liste somatikk, Regelverk ISF 2018. (Helsedirektoratet, 2018b)
Radiological tests		
Abdominal CT	1850.00	https://www.unilabs.no/Global/ NO/Prisliste/Prisliste%201%20januar%202018/Kristiansand%20-%20prisliste%20selvbetalende%201%20januar%202018.pdf (Unilabs, 2018)
Abdominal MRI	1950.00	https://www.unilabs.no/Global/ NO/Prisliste/Prisliste%201%20januar%202018/Kristiansand%20-%20prisliste%20selvbetalende%201%20januar%202018.pdf (Unilabs, 2018; PSSRU, 2018)
Laboratory tests		
AFP test	108.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Liver function test	54.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
INR	138.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Complete blood count	126.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Biochemistry	108.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Endoscopy	22,365.42	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Hospitalisation		
Hospitalisation	1,198.44	Assumption (PSSRU, 2018)
Hospital follow-up		
Specialist	690.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
GP	548.00	Normaltariff (Den Norske Legeforening, 2018)
Nurse	304.00	Regjeringen (Helse- og omsorgsdepartementet, 2017)

Abbreviations: CT, computerised tomography; GP, general practitioner; INR, international normalised ratio; MRI, magnetic resonance imaging.

Legemiddelverkets vurdering

For å estimere månedlige kostnader i hver syklus har Eisai multiplisert de estimerte kostnadene med antatt gjennomsnittlig antall ganger pasienten mottar behandlingsrelaterte ressurser. Eisai har hentet gjennomsnittlig ressursbruk fra en tidligere helseøkonomisk vurdering av sorafenib (NICE) (12). Legemiddelverket mener at denne ressursbruken kan være overførbart til norsk klinisk praksis ettersom kilden er basert på samme terapiområde og behandlingslinje, samt er validert av en norsk kliniker. Ettersom kostnader og ressursbruk er knyttet til helsetilstand og i en livslang tidshorisont, har endringer i disse kostnadene mindre påvirkning på IKER.

Bivirkningskostnader

Eisai har inkludert kostnader knyttet til bivirkninger og disse er basert på en tidligere metodevurdering av lenvatinib for tyreoideakreft gjort av NICE i 2018 (13). Kostnader forbundet med bivirkninger inntreffer i den første syklusen i modellen, basert på frekvensen presentert i Tabell 8. Enhetskostnadene til de aktuelle bivirkningene er presentert i Tabell 12 under.

Tabell 12: Bivirkningskostnader. Kilde: Eisai.

Adverse event	Unit cost	Reference
Aspartate aminotransferase increased	690.00	http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Normaltariff_2017.pdf (Den Norske Legeforening, 2018)
Asthenia	690.00	
Blood bilirubin increased	690.00	
Diarrhoea	13,158.68	DRG: Poliklinisk behandling av mage-tarmlidelser med infusjon av særskilte legemidler (Helsedirektoratet, 2018b)
Fatigue	690.00	http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Normaltariff_2017.pdf (Den Norske Legeforening, 2018)
Gamma-glutamyl transferase increased	690.00	http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Normaltariff_2017.pdf (Den Norske Legeforening, 2018)
Hypertension	24,102.54	DRG list: Hypertensjon (Helsedirektoratet, 2018b)
PPES	690.00	http://normaltariffen.legeforeningen.no/pdf/Normaltariff_2017.pdf (Den Norske Legeforening, 2018)
Platelet count decreased	690.00	
Proteinuria	690.00	
Weight decreased	690.00	

Abbreviations: GP, general practitioner;; PPES, Palmar-plantar erthrodysesthesia syndrome

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjon av bivirkningskostnader som en gjennomsnittlig engangskostnad i første syklus er en vanlig tilnærming i metodevurderinger. Denne tilnærmingen har noen potensielle svakheter, men er normalt god tatt i slike helseøkonomiske analyser.

Mortalitetskostnader

Kostnader forbundet med dødsfall er beregnet til å utgjøre 6 449 NOK og er inkludert i modellen som en engangskostnad ved dødsfall. Denne kostnaden omfatter sykehuskontakt, sykepleier og fastlegebesøk.

Legemiddelverkets vurdering

De beregnede mortalitetskostnadene er noe lavere enn det som ofte blir benyttet i andre metodevurderinger innenfor onkologi. Forskjeller i denne kostnaden kan noen gang skyldes ulikheter i inkludert ressursbruk i progrediert fase. Imidlertid har dette liten innvirkning på modellens resultat ettersom vi har et såpass langt perspektiv hvor de fleste dør i modellens tidsperspektiv, og det ikke er betydelig forskjell i

OS mellom behandlingsarmene. Legemiddelverket har ikke vurdert dette nærmere i denne metodevurderingen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base case analyse

Tabell 13: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP eks. mva.)*

	Lenvatinib	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	386 675	255 127	173 376
Totale QALYs	1,18	0,96	0,22
Totale leveår	1,65	1,35	0,30
Merkostnad per vunnet QALY			793 136
Merkostnad per vunnet leveår			580 783

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Fra post-hoc justerte effektestimater til ITT analyse for OS og PFS
- Fra OS estimat justert for påfølgende behandling til ujustert OS estimat
- Fra individuell parametrisering til antagelse om PH for OS
- Fra loglogistisk til lognormal funksjon for OS
- Fra gamma til lognormal funksjon for PFS
- Inkludert 7 dager med svinn i forbindelse med seponering

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 14: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP eks. mva.). Diskonterte tall.*

	Lenvatinib	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	474 248	287 136	187 112
Totale QALYs	1,24	1,14	0,10
Totale leveår	1,74	1,62	0,12
Merkostnad per vunnet QALY			1 833 627
Merkostnad per vunnet leveår			1 570 306

Etter Legemiddelverkets justeringer er IKER basert på maks AUP (eks. mva.) betydelig høyere i Eisais base case. Modellen er svært følsom for mindre endringer særlig siden effektestimaterne er marginale.

Etter endringene til det scenario Legemiddelverket mener er mest sannsynlig og i henhold til retningslinjer, øker de inkrementelle kostnadene med i overkant av 10 000 kr samtidig som at

inkrementell QALY omtrent halveres fra 0,22 kvalitetsjusterte leveår til 0,10. Med så marginale effektestimater har imidlertid dette stor betydning for IKER.

Resultatet i Tabell 14 er imidlertid ikke med reelle priser. I hovedanalysen er merkostnad for lenvatinib sammenlignet med sorafenib:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med tilbudt rabatt på Lenvima og gjeldende LIS-priser på andre legemidler inkludert i analysen.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Tabellen under belyser innvirkningen de enkelte endringene trinnvis har på resultatet fra Eisais base case til Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 15: Endrete forutsetninger og hvilken betydning dette har for IKER (maks AUP eks. mva.)

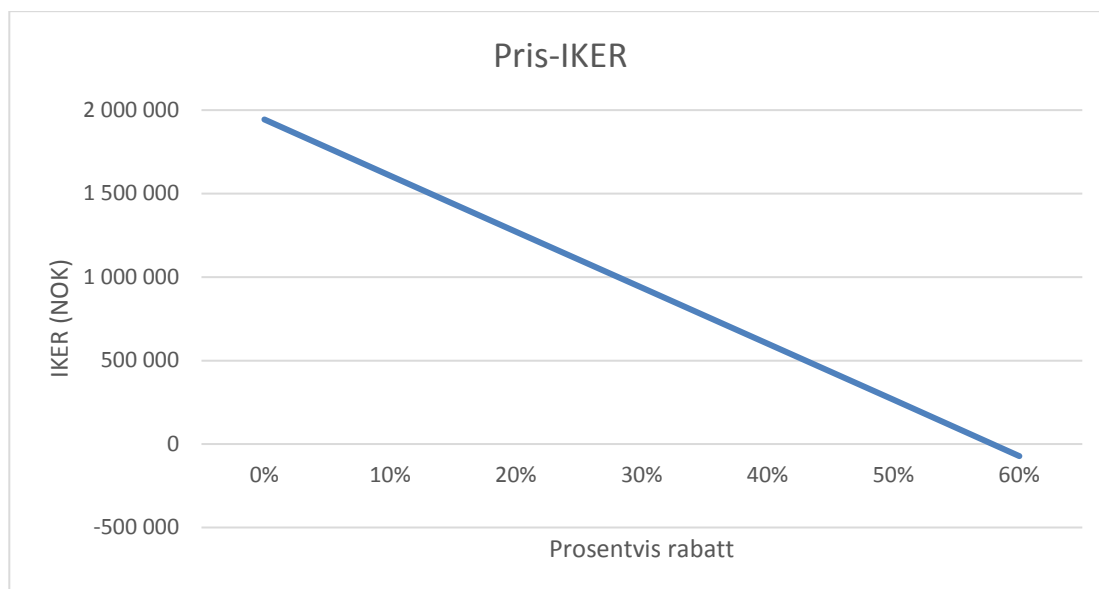
Endring i parameter	IKER
Innsendt basecase fra Eisai	793 136
Fra post-hoc justerte effektestimater til ITT-analyse for OS og PFS	898 922
Fra individuell parametrisering til antagelse om PH for OS	975 996
Fra loglogistisk til lognormal funksjon for OS	1 167 618
Fra gamma til lognormal funksjon for PFS	1 140 251
Fra OS estimat justert for påfølgende behandling til ujustert OS estimat	1 747 157
Inkludert 7 dager svinn ved seponering	1 833 627

Legemiddelverket har også utført noen sensitivitetsanalyser for å belyse noen usikkerhetsmomenter. Disse analysene er basert på scenarioet med reelle og tilbudt pris.

Tabell 16: Sensitivitetsanalyser og betydningen av disse for IKER

Endring i enkeltparameter	Endret IKER fra Legemiddelverket hovedanalyse (maks AUP eks. mva.)	Endret IKER fra Legemiddelverket hovedanalyse (rabattert pris)
Nyttevekter tilsvarende metodevurdering av regorafenib (14)	1 762 796	■
Nyttevekter tilsvarende metodevurdering av sorafenib (15)	2 112 751	■
Økt andel pasienter >60 kg til 80%	1 979 625	■
Tidshorisont 15 år	1 868 671	■
Individuelt tilpasset parameterisering av OS	1 663 731	■
OS parametrisert med gammafunksjon	1 841 499	■
OS parametrisert med weibullfunksjon	2 268 402	■

For å belyse hvor sensitiv resultatet er for legemiddelpris for Lenvima, har Legemiddelverket laget en kurve som viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for Lenvima (fra maks AUP eks. mva.). Kurven er svært elastisk for legemiddelpris. Kurven må tolkes med varsomhet ettersom det er usikkerhet knyttet til om sorafenib er kostnadseffektiv behandling for denne pasientgruppen.



Figur 8: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris (fra maks AUP eks. mva.); fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for lenvatinib sammenlignet med sorafenib:

1 833 627 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens priser på maks AUP (eks. mva.).

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

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

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser om aktuell pasientpopulasjon og bruk, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lenvima (lenvatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 8,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maks AUP, og ca. ■■■ millioner NOK inkl. mva. basert på rabattert pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert om lenvatinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling, tilfredsstiller prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk. Utredningen er bestilt av Helseforetakene og er utført som en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket konkluderte i en tidligere refusjonsrapport fra 2010 med at behandling med sorafenib hos pasienter med HCC ikke var kostnadseffektiv (15). Finansieringsansvaret for sorafenib for alle indikasjoner ble overført til de regionale helseforetakene (RHF) per 1. mai 2017, men det ble i den forbindelse ikke utført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering for bruk av sorafenib ved HCC. Det har derfor ikke blitt konkludert med at sorafenib er å anse som kostnadseffektiv behandling. Etter at sorafenib ble overført til RHFene, foreligger det nå en redusert LIS-pris. Det er derfor ikke usannsynlig at denne reduserte LIS-prisen vil medføre at sorafenib i dag kan være kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket godtar sorafenib som komparator, ettersom det ikke er tvil om at dette legemidlet er etablert i norsk klinisk praksis gjennom mange år.

- Alvorlighet

Pasientene i REFLECT-studien var noe yngre enn det vi ser som gjennomsnittspasienten i Norge (median alder 62 år vs. 70 år i Kreftregisteret). Legemiddelverket etterspurte derfor hva som observeres i klinisk praksis for å få et bedre vurderingsgrunnlag av om pasientpopulasjonen i REFLECT-studien er overførbart til norsk klinisk praksis. Tilbakemelding fra kliniker var at gjennomsnittsalder lå et sted mellom 60 og 65 år. Det er usikkert om det er tilfeldig eller en konkret årsak til at gjennomsnittsalder på disse pasientene spriker her. Riktig alder bør gjenspeiles i beregning av prognose blant norske pasienter og Legemiddelverket har derfor tatt hensyn til dette i beregningen av alvorlighet. HCC har likevel en svært høy dødelighet og pasientene har et høyt absolutt prognosetap på ca 15 QALY. Legemiddelverket har, med utgangspunkt i anslaget fra kliniker og som rapportert fra Kreftregisteret, beregnet et spenn for APT på 18-11 QALY for å illustrere usikkerheten i dette estimatet.

- Nytte av behandlingen

Lenvatinib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med progressivt eller ikke-operabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. Indikasjonsordlyden favner noe bredere enn studiepopulasjonen i REFLECT-studien. Ut fra indikasjonsordlyden kan også følgende pasienter være aktuelle: pasienter med leverfunksjon Child-Pugh klasse B og C, og ECOG funksjonsstatus lik 2 eller dårligere. Disse pasientgruppene var ikke eller i liten grad representert i REFLECT-studien. Tilbakemelding fra klinisk ekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at pasientene som vil være aktuelle for denne behandlingen vil tilhøre Child-Pugh klasse A og ECOG funksjonsstatus 0-1. Dette betyr at det er usikkerhet om hvorvidt behandlingsresultatene fra REFLECT-studien er overførbare til andre subgrupper enn pasienter som gjenspeiler studiepopulasjonen.

Det primære kliniske endepunktet i studien er totaloverlevelse (OS), og er først testet for non-inferioritet, deretter for superioritet. Resultatene fra studien viser at lenvatinib er non-inferior sammenliknet med sorafenib. Det ble ikke oppnådd superioritet for lenvatinib over sorafenib.

Sekundære kliniske endepunkter er progresjonsfri overlevelse (PFS), tid til progresjon (TTP) og objektiv responsrate (ORR), samt diverse livskvalitetsmålinger. Lenvatinib var statistisk signifikant bedre sammenliknet med sorafenib i alle de sekundære effektendepunktene (PFS, TTP og ORR).

- Langtidseffekt

Det er vesentlig å merke seg hvor følsom og lite robust modellen er for endringer når datamaterialet er så modent som det er i denne metodevurderingen. Endringer av antagelser og proporsjonal hasard, ikke-metodisk tilnærming for å forhindre kryssning mellom TTD og PFS og kovariatjustering av OS-kurvene har hatt betydning for den høyere IKER i Legemiddelverkets analyse. Endring i kurvefunksjon har også noe betydning.

Tidsperioden med usikkerheten er relativt kort sammenlignet med mange andre saker Legemiddelverket har vurdert, men har likevel svært store innvirkninger på resultatet. Dette kan delvis forklares med en svært marginal effekt til å begynne med. Legemiddelverket mener at det er dokumentert og modellert en gevinst ved lengre tid i progresjonsfri fase med behandling med lenvatinib, men dette gjenspeiles i liten grad i OS-dataene.

- Usikkerhet

Legemiddelverket mener at det foreligger usikkerhet knyttet til livskvalitet ettersom REFLECT-studien var en åpen studie og det ikke er tatt hensyn til noen vesentlige forskjeller i bivirkninger.

Endringene Legemiddelverket har gjort når det kommer til antagelser og parametrisering av langtidseffekt har utslag for resultatet, selv om den parametriserte perioden er svært kort ettersom den var basert på modne data. Legemiddelverket mener derfor at usikkerheten i kurvevalg ikke er høy, men den har vesentlig utslag sammenlignet med Eisai sin base case fordi effektestimatene er så marginale. De andre justeringene Eisai har lagt inn i sin hovedanalyse er av større betydning enn selve kurvevalget.

- Ressursbruk knyttet til behandlingen

Det er beregnet en noe høyere ressursbruk knyttet til behandling med lenvatinib. Det er ikke store forskjeller som kan knyttes til ulikheter i bruk av helsetjenester og andre legemidler, og det er derfor primært legemiddelprisen som utgjør den inkrementelt høyere ressursbruken.

Statens legemiddelverk, 23-05-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Christina Sivertsen
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Oncolex. Kreft i lever [updated 20.10.2014. Available from: <http://oncolex.no/Lever>.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017. [updated 26.11.2018. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2017/>.
3. European Medicines Agency. Preparatomtale Lenvima [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_no.pdf.
4. Helsedirektoratet. Pakkeforløp for primær leverkreft 2016 [updated 01.08.2016. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-primer-leverkraft>.
5. Sørbye H. Hepatocellulært carcinom (HCC) Gastroenterologen.no: Norsk gastroenterologisk forening; [updated 18.06.2012. Available from: <https://gastroenterologen.no/2012/06/hepatocellulaert-carcinom-hcc/>.
6. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2018;69:182-236.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale Nexavar [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_no.pdf.
8. European Medicines Agency. EPAR - Assessment Report - Lenvima 2018 [
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. 2018;391(10126):1163-73.
10. Llovet JM, Pena CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clinical Cancer Research. 2012;18(8):2290-300.
11. Vogel AQ, Shukui , Kudo M, Hudgens S, Yamashita T, Yoon J-H, Fartoux L, et al. Health-related Quality of Life and Disease Symptoms in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated With Lenvatinib or Sorafenib. ISPOR 20th Annual European Congress, ; November 4–8, 2017; Glasgow, Scotland2017.
12. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (TA189) 2009 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA474>.
13. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine (TA535) 2018 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA535>.
14. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC). 2018.
15. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport – Nexavar til behandling av leverkreft.; 2010.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er REFLECT-studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 18 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_A - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

³ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁴ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 17: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	64
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	16,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,23
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,27

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

Gjennomsnittsalder for de aktuelle pasientene er noe usikker, og det er sprikende tall mellom REFLECT-studien (62 år), anslag fra kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med (60-65 år) og Kreftregisteret (70 år). Det kan være flere grunner til dette. Riktig alder bør gjenspeiles i beregning av prognose blant norske pasienter og Legemiddelverket har derfor tatt hensyn til dette i beregningen av alvorlighet ved å sette gjennomsnittsalder til 64 år. For å belyse spriket og dermed usikkerheten i APT har vi også utført samme beregning mellom hele spennet 60-70 år, som gir APT på hhv. ca. 18 og 11 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 18 under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 18: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Eisai har levert en budsjettberegning for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Det er ikke antatt budsjettkonsekvenser i et utvidet perspektiv.

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

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Lenvima (lenvatinib), samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 19 og Tabell 20 under. Dette gjelder for situasjonen der Lenvima (lenvatinib) blir tatt i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 21 under.

Eisai har levert et anslag om total pasientpopulasjon og forventet markedsandel. Legemiddelverket har etterspurt redegjørelse for antagelser som inngår i budsjettberegningen, men dette er tynt beskrevet og er ikke samsvar med framlagt effektdokumentasjon. For å estimere antall pasienter som er aktuelle for behandling med lenvatinib, har Legemiddelverket framskrevet tall fra Reseptregisteret, sett hen til en tidligere metodevurdering på HCC (14), og konsultert klinikere. Anslag basert på tidligere antagelser lagt til grunn, oppdatert tall fra Kreftregisteret og innspill fra klinikere i denne metodevurderingen er rimelig i samsvar med hverandre.

Basert på en økende utvikling i andelen pasienter som blir diagnostisert med leverkreft, ifølge Kreftregisteret, har Legemiddelverket framskrevet gjennomsnittlig årlig økning fra siste rapporterte år, fra 282 pasienter i 2017 til 342 pasienter i år 2023. Dette er en økning i pasientpopulasjonen som reflekterer tidligere økende insidens, befolkningsvekst, og en forventning om at insidensen fortsatt skal øke i den vestlige befolkningen. Videre er det omtrent 90 % av pasientene som har HCC. Klinikere som Legemiddelverket har konsultert, har anslått at med utgangspunkt i at pasientene skal ha Child-Pugh klasse A og ha god allmenntilstand, så vil 25-30 % være aktuelle for tyrosinkinasehemmer (TKI)-behandling. Legemiddelverket har lagt dette til grunn i anslaget om total aktuell pasientpopulasjon.

Fra den totale aktuelle pasientpopulasjonen som er aktuell for systemisk behandling er det usikkert hva eventuelle markedsandeler mellom de konkurrerende legemidlene vil bli, og i hvilken grad offentlig anskaffelse vil påvirke disse markedsandelene. Legemiddelverket beregner derfor to scenarier, ett hvor lenvatinib tar 100 % av markedet og et annet hvor lenvatinib tar 50% av markedet. Dette vises i Tabell 19 og Tabell 20 under.

Tabell 19: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lenvima og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lenvima tas i bruk (100% av markedet)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	76	78	81	83	86
Nexavar (sorafenib)	0	0	0	0	0

Tabell 20: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lenvima og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Lenvima tas i bruk (50% av markedet)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	38	39	40	42	43
Nexavar (sorafenib)	38	39	40	42	43

Tabell 21: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lenvima og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Lenvima IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lenvima (lenvatinib)	0	0	0	0	0
Nexavar (sorafenib)	76	78	81	83	86

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Basert på gjennomsnittlig behandlingstid og dosering er behandlingskostnader per pasienter som følger: gjennomsnittlig legemiddelkostnad for pasienter behandlet med Lenvima er omtrent 400 000 NOK (maks. AUP), og tilsvarende tall for sorafenib er omtrent 200 000 NOK (maks. AUP).

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden (50 % markedsandel) er presentert i Tabell 22 og Tabell 23 under.

Tabell 22: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Lenvima ved HCC (scenario Lenvima 50 % av markedet, maks. AUP)

Scenario	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Estimerte utgifter dersom Lenvima tas i bruk	22 526 099	23 271 997	24 017 894	24 763 791	25 509 689
Estimerte utgifter dersom Lenvima ikke tas i bruk	14 936 952	15 431 553	15 926 154	16 420 756	16 915 357
Budsjettvirkning av anbefaling	7 589 146	7 840 443	8 091 739	8 343 035	8 594 331

Tabell 23: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Lenvima ved HCC (Lenvima 50 % av markedet, LIS-pris)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Estimerte utgifter dersom Lenvima tas i bruk					
Estimerte utgifter dersom Lenvima ikke tas i bruk					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Dersom Lenvima får hele markedet er budsjettkonsekvensen på omtrent 17, 2 millioner NOK (maks AUP), tilsvarende med dagens rabatterte priser blir budsjettkonsekvensen på ■■■ millioner NOK.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lenvima (lenvatinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 8,6 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maks AUP, og ca. ■■■ millioner NOK inkl. mva. basert på rabattert pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
