Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_041: Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-07-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

VURDERING AV TAVLESSE

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar *her*.

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår *her*.

Hva er immunologisk trombocytopeni (ITP)? Du kan lese om ITP i Store norske leksikon: snl.no

Hva er Tavlesse?
Tavlesse er et legemiddel som hindrer at kroppens immunforsvar ødelegger blodplatene. Tavlesse skal brukes etter at man har allerede har prøvd andre behandlinger mot immunologisk trombocytopeni (ITP). De fleste pasienter som har prøvd annen behandling som er tilgjengelig mot ITP får i dag akuttbehandling hvis blodplatetallet blir for lavt, slik som intravenøs behandling med immunglobuliner og kortikosteroider.

Hvor alvorlig er sykdommen?
Kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) er en sykdom hvor kroppens eget immunforsvar angriper blodplatene, og fører til at de ødelegges. Når det skjer kan antallet blodplater bli for lavt, noe som kan føre til at man får blødninger som ikke stopper av seg selv. Symptomer på ITP kan være blødninger fra nese, munn, øyne, mage og tarm, eller blåmerker. Blødning i hjernen kan være farlig, men er sjeldent. Behandlinger som allerede gis i dag gjør at de fleste med ITP har nok blodplater og normal levetid. Noen pasienter har dårlig effekt av tilgjengelig behandling og dermed større risiko for alvorlige blødninger og hendelser som forkorter levetiden.

Hvem kan få behandling med Tavlesse?
Pasienter som ikke har fått god nok effekt av, eller av andre grunner ikke kan bruke, annen tilgjengelig behandling mot ITP kan få Tavlesse. Det utgjør ca. 10-20 nye pasienter hvert år.

Hvordan virker Tavlesse?
Pasienter med ITP har for få blodplater. Tavlesse virker ved å hemme et enzym som heter milttyrosinkinase (SYK), og gjør at immunsystemet ikke bryter ned så mange blodplater.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?
Nytten av og risikoen ved behandling med Tavlesse ved kronisk ITP er undersøkt i flere kliniske studier. I studiene ble pasientene trukket ut til å få enten behandling med Tavlesse, eller med placebo (juksemedisin). I tillegg kunne alle pasientene i studien få akuttbehandling med blant annet immunglobuliner og kortikosteroider dersom de fikk veldig få blodplater. Antall blodplater i blodet ble målt annenhver uke. Etter 24 uker så man på hvor mange som hadde oppnådd en økning av blodplatetallet til et akseptabelt nivå ved minst 4 av 6 målinger. Platetallet var stabilt og over akseptabelt nivå hos 18 % av pasientene som fikk Tavlesse og hos 2 % av pasientene som fikk placebo. Antallet blodplater ble også målt etter lengre tid hos noen pasienter. Noen av disse pasientene hadde fortsatt effekt etter 5 år.

Legemiddelfirmaet Grifols har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Tavlesse påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med ITP. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen
Legemiddelverket har vurdert studiene og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Grifols har laget.

Studiene viser at Tavlesse øker antallet blodplater hos en del pasienter i minst 6 måneder. Det er også en del pasienter som ikke har effekt av Tavlesse. Pasienter som ikke får effekt av behandlingen i løpet av 3 måneder, skal avslutte behandlingen.

Tavlesse har effekt på den viktigste faktoren ved kronisk ITP, antall blodplater, i det tidsrommet som er studert (minst 6 måneder). Samtidig er kronisk ITP en sykdom man har i mange år, og alvorlighetsgraden av sykdommen varierer over tid. En del ble også bedre med juksemedisin. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som Grifols har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Tavlesse over tid. Legemiddelverket mener det er flere utfordringer ved å vurdere hvor nyttig behandlingen med Tavlesse er for norske pasienter over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiene har noen svakheter:

- Vi vet lite om hvor lenge pasientene vil ha nytte av behandlingen, og om effekten vil synke over tid, noe som er tilfelle for mange andre legemidler til behandling av ITP.
- Vi vet ikke om pasientene med en mer alvorlig form for ITP enn pasientene som var med i studien vil ha like stor nytte som studiedeltakerne hadde.
- Vi vet ikke om alle pasienter som ikke har nytte av Tavlesse vil stoppe behandlingen, eller forsøke behandlingen flere ganger.

Legemiddelverket har fått hjelp fra to leger i Norge til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre.

Hva koster Tavlesse?
Grifols har satt prisen på Tavlesse slik at det koster om lag 50 000 til 75 000 kroner for en måneds behandling, avhengig av hvor høy dose pasienten trenger. I tillegg kommer kostnader for oppfølging hos legespesialister, ulike prøver og annen støttebehandling, slik som behov for akuttbehandling med andre legemidler. Trolig vil kostnadene til slik akuttbehandling bli noe lavere for pasienter som får Tavlesse og som får effekt.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?
Dokumentasjonen tyder på at en del pasienter som blir behandlet med Tavlesse får økt antall blodplater, og at dette gir bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden på 6 måneder, men vi vet lite om langtidseffekten. Dette må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å kunne vurdere nytte og kostnad ved bruk av Tavlesse må vi beregne hvor mye større kostnaden ved behandling med Tavlesse blir i forhold til dagens behandling, og også hvor mye bedre effekt behandlingen gir. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi et år helt uten sykdom. Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kunne kureres. En person med ITP vil derfor ha lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom og vil derfor få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Tavlesse vil være rundt 1,8 millioner kroner.

Hvem avgjør om Tavlesse skal tas i bruk?
Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å beregne et estimat for forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår» er avhengig av alvorlighetsgraden til sykdommen. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene i de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode
Hurtig metodevurdering av legemidlet fostamatinib (Tavlesse). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tavlesse i henhold til bestilling: ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten, Grifols Nordic AB.

Pasienter med ITP danner autoantistoffer mot blodplater og utvikler mangel på blodplater. Fostamatinib virker ved å binde seg til og hemme enzymet milttyrosinkinase (SYK), og bidrar dermed til å redusere immunsystemets destruksjon av blodplater. Den generelle kliniske effekten av fostamatinib er dokumentert i forbindelse med markedsføringstillatelsen til Tavlesse, som ble utstedt i januar 2020.

Pasientgrunnlag i Norge
Norske klinikere estimerer at om lag 10-20 pasienter med kronisk ITP kan være aktuelle for behandling med fostamatinib hvert år. Dette omfatter pasienter som er refraktære overfor annen behandling. I norsk klinisk praksis vil pasientens kroniske ITP ansees som refraktær etter behandling med kortikosteroider, trombopoietin-reseptoragoniserter (TPO-RA), rituksimab og evt. etter splenektomi (fjerning av milten).

Alvorlighet og prognosetap
ITP kan variere betydelig i alvorlighetsgrad, fra et asymptomatisk sykdomsbilde uten behov for behandling, til behandlingskrevende med betydelig fare for potensielt dødelige indre blødninger. Denne metodevurderingen omfatter pasienter med behandlingskrevende kronisk ITP (cITP) som er refraktære overfor annen behandling.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alvorligheten for pasienter med behandlingskrevende og behandlingsrefraktær cITP behandlet med dagens behandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis
Kortikosteroider er førstelinjebehandling ved behov for medikamentell behandling av ITP. Andrelinjebehandling inkluderer TPO-RA, dvs. romiplostim, avatrombopag eller eltrombopag, og deretter rituksimab. Etter dette er splenektomi aktuelt hos noen pasienter. Det kan være aktuelt å forsøke kjemoterapi og ulike immundempende legemidler, men bruken av disse er basert på begrenset evidens. Evt. gis kun akutt («rescue») behandling i form av intravenøst immunglobulin (IVIg), intravenøst metylprednisolon og evt. blodplatetransfusjon ved akutt lave blodplatetall eller blødninger.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis
Effektdokumentasjonen er basert på de kliniske studiene FIT1 og FIT2 som var to identiske, placebokontrollerte, randomiserte, dobbeltblinde fase III-studier. Til sammen i de to studiene ble 101 pasienter randomisert til å få fostamatinib og 49 til å få placebo i en behandlingsperiode på 24 uker. Pasienter i begge studiearmer med behov for rask økning av platetall kunne motta «rescue»-behandling, dvs. økt dosering av pågående ITP-behandling, immunglobuliner (IVIg), steroider og evt. transfusjoner av blodplater. Denne «watch and rescue»-behandlingen, som placeboarmen i studien fikk, er det som er mest relevant som komparator også i norsk klinisk praksis. Det var også tillatt med visse samtidige legemidler i studien; lavdose kortikosterioder, azatioprin og danazol.

Det primære endepunktet i studiene var andel pasienter som oppnådde stabil blodplaterespons (som surrogatendepunkt for blødningsrisiko) etter 24 uker, definert som platetall ≥ 50 000/µl ved minst 4 av 6 målinger i perioden mellom uke 14 og 24. Stabil respons ble oppnådd hos 18 % av pasientene som fikk fostamatinib og 2 % av pasientene som fikk placebo (p = 0,0003), når resultater fra de to studiene ble analysert samlet. «Overall response», definert retrospektivt som ≥ 1 platetall ≥ 50 000/µl i løpet av de første 12 behandlingsukene, og ansett som mer klinisk relevant mål på respons, ble oppnådd hos 43 % av pasientene som fikk fostamatinib mot 14 % av pasientene som fikk placebo (p = 0,0006). Median tid til respons hos pasienter med stabil respons var 15 dager. Blødningshendelser ble også målt, etter ITP blødningsskår og WHO blødningsskår. Resultatene av dette tydet på færre blødningssymptomer i fostamatinibgruppen, men ga ikke signifikante forskjeller.

Den enarmede forlengelsesstudien FIT3 belyser langtidseffekt og -sikkerhet av fostamatinib i opptil 5 år. FIT3 inkluderte 123 pasienter som hadde deltatt i FIT1 og FIT2. Pasienter som hadde fått placebo i FIT1/FIT2 ble byttet til fostamatinib. Totalt [redacted] av alle pasientene i FIT3 oppnådde studiens primære utfallsmål, det vil si en stabil platerespons innen 12 uker som vedvarte > 12 måneder. Studien viste at noen pasienter beholder effekten over flere år.

Sikkerhet
De vanligste bivirkningene var diaré (31 % i fostamatinibgruppen mot 15 % i placebogruppen), hypertensjon (28 % mot 13 %), kvalme (19 % mot 8 %), svimmelhet (11 % mot 8 %) og økt alanintransferase (11 % mot 0 %). De fleste bivirkningene var milde eller moderate og gikk over spontant eller ved hjelp av andre legemidler (1).

Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse er som i Grifols analyse bortsett fra:

- Mottatt ny modell fra Grifols hvor aldersjustering av nyttevekter er utført i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.
- Endret alder fra 60 år til 54 år i henhold til studiepopulasjonen i de kliniske studiene og intervallet norske klinikere har estimert (50-60 år).

- Endret antagelsen om dosereduksjon av fostamatinib etter 1 år til at pasienter fortsetter på den dosen de har oppnådd respons med i henhold til tilbakemelding fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.
- Fjernet antagelse knyttet til nyttetap ved behov for hjelp av omsorgspersoner i hverdagen etter hjerneslag, grunnet dobbelttelling med den generelle nyttevekten for helsetilstanden post-hjerneslag.
- Fjernet antagelsen om at pasienter med respons automatisk stopper behandlingen med fostamatinib etter 15 år.
- Nedjustert de indirekte kostnadene forbundet med reise- og tidsbruk.

Legemiddelverket vurderer det som svært vanskelig å anslå en forventet varighet av effekt. Grifols har antatt at dersom pasienter fremdeles står på behandling med fostamatinib ved 24 uker, og disse har et blodplatetall ≥ 50 000/µl, vil alle fortsette behandlingen (i 15 år i firmaets grunnanalyse). De antar videre at ingen av disse pasientene på noe tidspunkt mister effekt av fostamatinib. Ut ifra resultatene fra forlengelsesstudien FIT3 er det imidlertid lite trolig at alle pasienter med effekt ved 24 uker har varig effekt over en livstidshorisont. Kliniske eksperter Legemiddelverket har samarbeidet med mener det ikke er usannsynlig at en stor andel av responderende pasienter vil opprettholde langvarig respons, men at det sannsynligvis er noen som vil miste respons over tid, i likhet med andre medikamenter som TPO-RA. Resultatene er svært sensitive for endringer i responsvarighet, og det mangler dokumentasjon til å fastslå effektvarighet av fostamatinib i en livstidshorisont. Legemiddelverket har beholdt Grifols anslag i beregning av resultatene i Tabell 1 (Legemiddelverkets hovedanalyse), men anser det som et optimistisk estimat, og ber om at scenarioanalysene (1-4) tas hensyn til.

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er følgende:

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår per pasient. Basert på maks. AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Fostamatinib (Tavlesse)	**«Watch and rescue»**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	7 565 208	4 585 153	2 980 055
Totale QALYs Totale leveår	11,44 14,98	9,79 13,46	1,65 1,53
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 809 833 1 952 665

Tabell 2. Legemiddelverkets scenarioanalyse 1-4 angående varighet av respons hos pasienter som har respons ved 24 uker.

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
1	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	99,5 %*	1 948 809
2	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	99 %*	2 082 239
3	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	95%*	2 878 519
4	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	90%*	3 617 152

*den resterende andelen flyttet til delvis respondenter (30 000-50 000/µL – helsestadiet).

Merkostnad for fostamatinib sammenliknet med «watch and rescue» (observasjon og akuttbehandling) i Legemiddelverkets hovedanalyse er:
1,81 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
1,95 millioner NOK per vunnet leveår.

Grifols grunnanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra firmaets analyse. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte verdier. Basert på maks AUP uten mva.

	Fostamatinib (Tavlesse)	«Watch and rescue»	Differanse
Totale kostnader	5 327 053	3 975 053	1 352 064
Totale QALYs Totale leveår	9,93 12,90	8,21 11,26	1,72 1,64
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			787 329 825 073

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med fostamatinib (Tavlesse) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent 16 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Det er det første året etter eventuell innføring hvor budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er størst (18 millioner NOK inkl. mva.), med bakgrunn i en større opphentingspopulasjon. Budsjettkonsekvensene vil deretter falle noe i år 2, men så fortsette øke. Dette er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons og fortsette behandling fra ett år til det neste, samtidig som 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons (i henhold til studiedata, modell og SPC). Dersom en høyere andel pasienter oppnår respons og fortsetter behandling enn det som er observert i de kliniske studiene, vil budsjettkonsekvensene følgelig øke.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av fostamatinib vil kunne medføre mindre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av mindre bruk av helsepersonell og utstyr tilknyttet «watch and rescue»-behandling, men disse kostnadene er små og ikke inkludert i budsjettberegningene fra hverken Grifols eller Legemiddelverket.

Legemiddelverkets vurdering

FIT1 og FIT2-studiene viser at signifikant flere pasienter oppnår stabil platerespons ved behandling med fostamatinib enn med placebo. Forlengelsesstudien FIT3 viser at noen pasienter fortsatt har effekt 5 år etter behandlingsstart.

Legemiddelverket har endret noen forutsetninger i den helseøkonomiske analysen som er sendt inn av Grifols, som da viser at behandling med fostamatinib trolig gir en merkostnad på ca. 2 millioner NOK per kvalitetsjustert leveår. Dette tallet forutsetter imidlertid Grifols sin antakelse om at alle som har effekt etter 24 uker beholder effekten livet ut. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at noen av pasientene mister effekten etter hvert, men siden det ikke finnes dokumentasjon til å anslå hvor mange det gjelder er antakelsen om varig effekt hos alle pasientene beholdt for hovedanalysen. Legemiddelverkets hovedanalyse anses dermed som et noe optimistisk estimat, og scenarioanalysene (1-4) må tas hensyn til i totalvurderingen av fostamatinib. Scenarioanalyser med avtagende respons over tid viser en merkostnad på mellom 2 og 3,6 millioner kroner.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD 2
VURDERING AV TAVLESSE 3
3-SIDERS SAMMENDRAG 6
INNHOLDSFORTEGNELSE 11
LOGG 13
ORDLISTE 14
1 BAKGRUNN 15
1.1 PROBLEMSTILLING 15
1.2 KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI 15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP 16
1.4 BEHANDLING AV KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI 17
1.4.1 Behandling med fostamatinib 17
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 17
1.4.3 Komparator 19
1.4.4 Behandling med «watch and rescue» (IVIg, kortikosterioder og blodplatetransfusjon ved behov) 20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT 22
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER 22
3 PICO 26
3.1 PASIENTPOPULASJON 26
3.2 INTERVENSJON 29
3.3 KOMPARATOR 30
3.4 UTFALLSMÅL 31
3.4.1 Effekt 31
3.4.2 Bivirkninger 40
3.4.3 Helsenytte/helsetap 42
4 ØKONOMISK ANALYSE 49
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER 49
4.1.1 Analyseperspektiv 52

4.1.2 Kostnader og ressursbruk (input data) ... 52

4.2 RESULTATER ... 59

4.2.1 Firmaets basecase analyse ... 59

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse ... 59

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser ... 61

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio ... 62

5 BUDSJETTKONSEKVENSER ... 63

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON ... 65

REFERANSER ... 68

APPENDIKS 1: OVERGANGSMATRISER FOR «WATCH AND RESCUE»-ARMEN ... 72

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER ... 77

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER ... 82

A.1 Budsjettkonsekvenser ... 82

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling ... 82

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 83

A.1.3 Budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten ... 84

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) ... 86

LOGG

Bestilling:	*ID2019_041: Fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling*
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Grifols Nordic AB
Preparat:	Tavlesse
Virkestoff:	fostamatinib
Indikasjon:	Tavlesse er indisert til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling
ATC-nr:	B02BX09

Prosess

Tidspunkt for MT for legemidlet	09-01-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-03-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16-04-2021
Klinikere kontaktet for første gang	08-09-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	16-07-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	13-09-2021, 18-10-2021, 08-12-2021 og 20-01-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	01-10-2021, 03-11-2021, 17-12-2021 og 11-02-2022
Rapport ferdigstilt:	05-07-2022
Saksbehandlingstid:	446 dager hvorav 65 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 381 dager.
Saksutredere:	Ane Funderud Ida Kommandantvold Kaspar Nieland Morten Søndenå
Kliniske eksperter:	Nils Morten Leknes, UNN Galina Tsykunova, Helse Bergen

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

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
cITP	Kronisk immunologisk trombocytopeni
IBLS	ITP blødningsskår
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITP	immunologisk trombocytopeni
IVIg	Intravenøse immunglobuliner
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
pITP	Vedvarende/persisterende immunologisk trombocytopeni
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SYK	Milttyrosinkinase
TPO-RA	trombopoietin-reseptoragonist

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av fostamatinib (Tavlesse) i henhold til bestilling 2019_041: *En hurtig metodevurdering med kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling*. Bestillingen er i tråd med godkjent indikasjon for fostamatinib. Fostamatinib fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen i januar 2020.

I den innsendte helseøkonomiske analysen fra Grifols er behandling med fostamatinib sammenlignet med placebo / «watch and rescue» i en kostnad-per-QALY-analyse.

1.2 KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI

Immunologisk trombocytopeni (ITP), tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura, er en autoimmun sykdom hvor kroppens eget immunforsvar danner antistoffer mot trombocyttene (blodplater). Dette fører til destruksjon og nedsatt produksjon av nye blodplater i beinmargen, noe som videre fører til et for lavt antall blodplater i blodet (trombocytopeni). Blodplater er normalt involvert i å danne plateplugger som bidrar til å stoppe blødninger. Mangel på blodplater kan være asymptomatisk, men kan også føre til at spontane blødninger i små eller store blodkar i huden eller i slimhinner ikke stoppes. Dette kan gi symptomer som små hudblødninger eller store blåmerker som oppstår uten kjent skade I alvorlige tilfeller kan pasienten også oppleve indre blødninger, som kan være livstruende (2;3).

Normalverdier for blodplatetall er området 150 000–450 000/µl, men ved ITP er verdiene under 100 000/µl i fravær andre kjente årsaker til trombocytopeni. Jo lavere antall blodplater pasienten har, jo større fare er det for alvorlige blødningshendelser. Majoriteten av alle blødningshendelser skjer når pasienten har blodplatetall < 20 000-30 000/µl. Pasientens alder har også innvirkning på alvorlighetsgraden, og spesielt pasienter over 60 år har økt risiko for alvorlige blødninger ved lave blodplatetall (3).

ITP kan opptre som en kortvarig og forbigående tilstand, eller den kan ha et langvarig forløp. ITP som har hatt en varighet på 3–12 måneder omtales som vedvarende/persisterende ITP (pITP) og ved varighet over 12 måneder kalles det kronisk ITP (cITP). Spontan bedring av tilstanden kan inntre, selv etter mange års varighet av sykdommen (3;4).

Pasientgrunnlag

Forekomst av cITP øker med alderen. I en nordisk studie fra 2019 ble det estimert en insidens av cITP hos voksne i Norge på ca. 2 per 100 000 per år, tilsvarende omtrent 80 nye tilfeller per år. I den samme studien ble prevalensen estimert til omtrent 10 per 100 000 i Sverige og Danmark, men kunne ikke estimeres for Norge på grunn av manglende data (5). Dersom en antar at prevalensen av voksne med cITP i Norge er på samme nivå som i Sverige og Danmark tilsvarer dette at rett over 400–450 voksne pasienter lever med cITP i Norge i dag.

Grifols anslår en insidens [redacted] pasienter årlig [redacted] De antar videre at [redacted] av disse trenger behandling, og at 80 % av disse trenger 2. linjebehandling etter kortikosteroider, at 50 % av disse igjen trenger 3. linjebehandling etter rituksimab og at 20-30 % av disse igjen trenger 4. linjebehandling etter trombopoietin-reseptoragonist (TPO-RA). Dette betyr at Grifols antar at [redacted] i året vil være aktuelle for behandling med fostamatinib. De anslår at [redacted] er aktuelle for behandling med fostamatinib innledningsvis, og at [redacted] deretter er aktuelle for behandling hvert år. Firma sine antakelser er basert på innspill fra en kliniker firma har vært i kontakt med.

En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at kanskje 10–20 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med fostamatinib hvert år i Norge, og at det er opptil 25-30 eksisterende pasienter som kunne være aktuelle for å forsøke fostamatinib innledningsvis ved en eventuell innføring. Det må antas at ikke alle disse vil få effekt av behandlingen, og det er usikkert hvor lenge de som får effekt i gjennomsnitt vil stå på behandlingen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

ITP kan variere betydelig i alvorlighetsgrad, fra et asymptomatisk sykdomsbilde uten behov for behandling, til behandlingskrevende sykdom med betydelig fare for potensielt dødelige indre blødninger. Denne metodevurderingen omfatter pasienter med behandlingskrevende cITP som er refraktære overfor annen behandling.

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 med cITP. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2.

Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

1.4 BEHANDLING AV KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI

1.4.1 Behandling med fostamatinib

- *Indikasjon*
  Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling
- *Virkningsmekanisme*
  Fostamatinib virker ved å binde seg til og hemme enzymet milttyrosinkinase (SYK). Dette enzymet er involvert i å stimulere deler av immunsystemet. Ved å hemme SYK, bidrar fostamatinib til å redusere immunsystemets destruksjon av blodplater, som igjen fører til økte blodplatenivåer og redusert fare for blødninger.
- *Dosering*
  Fostamatinib tas peroralt. Anbefalt startdose med fostamatinib er 100 mg to ganger daglig. Etter oppstart kan dosen økes til maksimalt 150 mg to ganger daglig etter 4 uker, basert på platetall og tolerabilitet. Den laveste dosen fostamatinib som gir og opprettholder et platetall på minst 50 000/µl skal brukes. Dosering må tilpasses individuelt basert på platetall og tolerabilitet. Klinisk hematologi, blodtrykk og leverfunksjon skal kontrolleres regelmessig under hele behandlingen. Håndtering av enkelte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd i dosering, dosereduksjon eller seponering i henhold til tabeller i preparatomtalen. Fostamatinib skal seponeres etter 12 ukers behandling dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning.
- *Bivirkninger*
  De vanligste bivirkningene ved behandling med fostamatinib er svimmelhet, høyt blodtrykk, diaré og endringer i leververdier. Alvorlige bivirkninger inkluderer febril nøytropeni, alvorlig diaré, lungebetennelse og hypertensiv krise (farlig økning i blodtrykk).

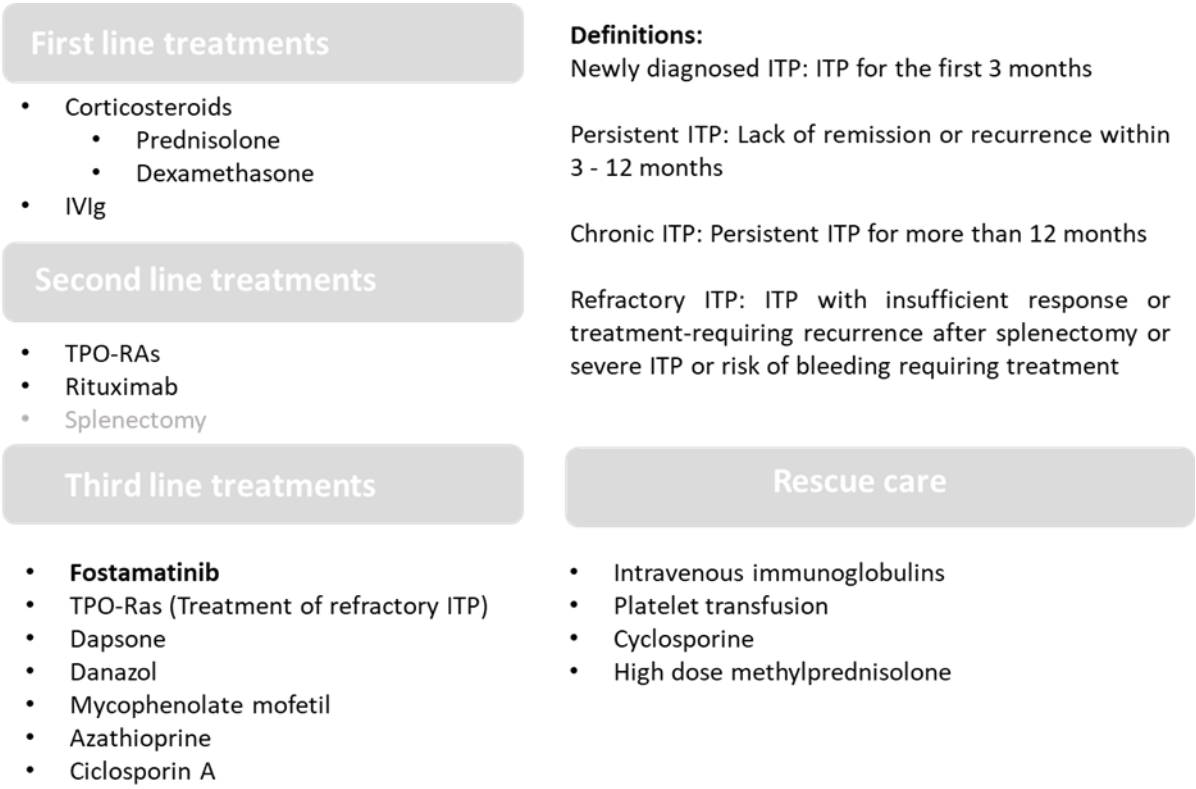
For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Tavlesse (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke relevante norske retningslinjer for behandling av ITP publisert av Helsedirektoratet, og norske klinikere forteller at de forholder seg til de internasjonale konsensusretningslinjene for behandling av ITP (7).

Formålet ved behandling av cITP er å øke blodplatetallet til et nivå der risikoen for alvorlig blødninger minimeres. I praksis betyr dette at man forsøker å holde platetallet > 20 000–30 000/µl. Mange pasienter med cITP har tilstrekkelige nivåer av blodplater og derfor ikke behov for medikamentell behandling. Ifølge den internasjonale konsensusretningslinjen for behandling av ITP er det sjelden indikasjon for behandling av pasienter med platetall over 20 000/µl, så lenge det er fravær av blødning som følge av platedysfunksjon eller andre kjente eller ukjente defekter i evnen til å stanse blødninger, traumer, kirurgi, kjente komorbiditeter for blødning, samtidig behandling med platehemmer eller antikoagulantia, eller andre komplikasjoner ved ITP (f. eks. fatigue) (7). Opptil 85 % av pasientene opplever remisjon (platetall

> 30 000/µl uten behandling) av sykdommen i løpet av 5 år (7). Dette skjer oftest i de første månedene etter diagnose og dermed i liten grad hos refraktære pasienter.



Figur 1 Oppsummering av behandlingsanbefalinger for IPT (Figur 1 fra (7))

Ved behov for medikamentell behandling av ITP er kortikosteroider standard førstelinjebehandling, vanligvis prednisolon eller deksametason, som vist i Figur 1. Det er anslått at omtrent 70–80 % av pasientene responderer på denne behandlingen, og opplever relativt rask stigning i blodplatetall. Behandlingen kan ikke kurere sykdommen, men kan holde platetallet høyt inntil en mulig spontan remisjon inntrer. For pasienter som responderer på behandlingen (dvs. oppnår blodplater > 50 000/µl) bør behandlingen trappes ned etter 6-8 uker, men langvarig behandling med lavdose kortikosteroider kan også være aktuelt. Behandling med intravenøse immunglobuliner (IVIg) er også aktuelt som førstelinjebehandling og gir rask og betydelig økning av platetall. Denne behandlingen er mest aktuell for pasienter med svært lave platetall og ved livstruende blødninger (3;7).

Andrelinjebehandling for pasienter som opplever tilbakefall av lave platetall ved avsluttet behandling med kortikosteroider, samt de med kontraindikasjoner mot steroider, inkluderer trombopoietin-reseptoragonister (TPO-RA) (romiplostim, avatrombopag eller eltrombopag) og rituksimab. Avatrombopag ble besluttet innført som behandling ved cITP i mai 2021 (ID2020_043). Romiplostim og eltrombopag har vært etablert behandling i norsk klinisk praksis i en lengre periode før dette. Det kan være aktuelt å forsøke flere ulike TPO-RA etter hverandre. De internasjonale retningslinjene angir at pasienter som ikke responderer på behandling med én TPO-RA kan oppnå respons ved skifte til en annen

TPO-RA (7). Rituksimab har ikke godkjent indikasjon ved ITP. Rituksimab vil oftest forsøkes etter TPO-RA og dermed anses som tredjelinjebehandling. Splenektomi (kirurgisk fjerning av milten) var tidligere etablert andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis. Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med gjøres det i betydelig mindre grad i dag, men velges hos noen, særlig yngre pasienter, men først etter at andre alternativer er forsøkt. For pasienter som svikter på de ovennevnte behandlingene er det ingen entydig anbefalte behandlingsregimer, men det kan være aktuelt å forsøke ulike kombinasjoner av kjemoterapi og immunsuppressiva. Klinikere nevner at immunsuppressiva som mykofenolatmofetil, dapson og danasol kan være aktuelle i norsk klinisk praksis. Det kan imidlertid være en betydelig bivirkningsbyrde ved disse regimene, og det er lite tilgjengelig robust evidens på effekten ved behandling av cITP. Hematopoietisk stamcelletransplantasjon er også en mulighet (7).

Ved alvorlige eller livstruende blødninger er det vanligvis behov for sykehusinnleggelse, hvor pasienten vil motta en kombinasjon av høydose intravenøse kortikosteroider (metylprednisolon) og IVIg. Transfusjon av trombocytter kan også være aktuelt for å sikre rask stigning av platetall (7). I mindre alvorlige situasjoner gis peroral deksametason eller prednisolon. Pasienter som ikke responderer på eller tolererer tilgjengelig behandlingsalternativer vil kun motta slik akutt behandling, uten kontinuerlig grunnbehandling, også kalt «watch and rescue»-strategi.

Legemiddelverket har fått opplyst av Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler at det planlegges et LIS-anbud for ITP med avtalestart i september 2022, hvor TPO-RA vil inngå.

Plassering av fostamatinib i behandlingstilbudet
Godkjent indikasjon for fostamatinib er behandling av kronisk ITP hos pasienter som er refraktære overfor annen behandling. Indikasjonsordlyden er overlappende med TPO-RA, som er ansett som andrelinjebehandling, men EMA har vurdert at fostamatinib ikke er aktuelt i andrelinjebehandling, men først ved tilbakefall etter behandling med steroider, rituksimab, TPO-RA, samt potensielt dapson, immunsuppressiva og splenektomi (hvis aktuelt).

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med ser for seg at fostamatinib vil være et behandlingsvalg etter TPO-RA og rituksimab, basert på tilgjengelig evidens. De ser for seg at det vil gis før immunsuppressiv behandling i 4./5. linje, som det er lite evidens for, og i mange tilfeller også foran splenektomi hos de pasientene det er aktuelt. Splenektomi unngås helst, da det er forbundet med komplikasjoner knyttet til det operative inngrepet og økt infeksjonsrisiko.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er «watch and rescue». I noen tilfeller vil fostamatinib erstatte ulike mindre dokumenterte behandlinger hvor det heller ikke foreligger godkjent MT, slik som kjemoterapi og immunsuppressiva, samt splenektomi hos pasienter hvor det er aktuelt, for eksempel yngre pasienter. Ingen av disse behandlingsalternativene har MT ved behandling av cITP. Basert på innspill fra klinikere anser Legemiddelverket at det er «watch and rescue» som vil erstattes av fostamatinib i størst grad. «Watch and rescue» brukes blant annet hos pasienter som har prøvd det meste av behandling uten å oppnå toleranse og/eller effekt.

1.4.4 Behandling med «watch and rescue» (IVIg, kortikosterioder og blodplatetransfusjon ved behov)

- Indikasjon
  - Humant immunglobulin (IVIg) er indisert som immunmodulering ved ITP hos pasienter med høy risiko for blødning eller før kirurgi for å korrigere blodplatetallet.
  - Metylprednisolon injeksjon er indisert til akutte lidelser hvor antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt tilsiktes.
  - Deksametason tabletter og prednisolon tabletter er indisert der antiinflammatorisk og immunsuppressiv effekt av kortikosterioder er ønskelig.
  - Trombocyttkonsentrat er et blodprodukt som fremstilles ved blodbanker og er effektivt ved ITP, men reserveres vanligvis for livstruende blødning.
- Virkningsmekanisme
  - Immunglobuliner kan blokkere Fc-reseptorer på blant annet makrofager og dermed hindre opptak av plater dekket med autoantistoffer.
  - Metylprednisolon, deksametason og prednisolon er kortikosterioder med anti-inflammatoriske og immunsuppressive effekter.
- Dosering
  - IVIg: 1 g/kg gis på dag 1 og kan gjentas én gang innen 3 dager, eller 0,4 g/kg daglig i 2-5 dager
  - IV metylprednisolon: 1 g daglig til effekt (noen få døgn)
  - Deksametason tabletter: Startdose er 1-4 mg pr. dag (opptil 8 mg) i noen få dager opptil 1 uke, deretter gradvis reduksjon.
  - Prednisolon tabletter: initialt 5-100 mg eller mer om nødvendig, med gradvis reduksjon
  - Standarddose blodplater er 300-600 x 10^9 trombocytter (8). Gis i 10-20 % av tilfellene av «watch and rescue»-behandling ifølge klinikere.
- Bivirkninger
  - Immunglobuliner: frysninger, hodepine, svimmelhet, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk, hemolytisk anemi, anafylaktisk sjokk, forbigående hudreaksjoner, tromboemboliske reaksjoner som hjerteinfarkt, slag, lungeemboli, dyp venetrombose, reversibel aseptisk meningitt, økt serumkreatininnivå og/eller forekomst av akutt nyresvikt, transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI).
  - Metylprednisolon IV: Bivirkninger rapportert som vanlige er infeksjon, binyrebarkatrofi, natriumretensjon, væskeretensjon, affektive forstyrrelser, humørsvingninger, søvnløshet, irritabilitet, katarakt, hypertensjon, magesår, ekkymose, hudatrofi, akne, muskelsvakhet, osteoporose, veksthemming, redusert sårtilheling, hypokalemi.
  - Deksametason tabletter: Vanlige bivirkninger er infeksjoner, binyrebarksuppresjon, Cushinglignende symptomer, vekstretardasjon hos barn, diabetes mellitus, akne, hirsutisme, muskelatrofi, osteoporose og negativ nitrogenbalanse
  - Prednisolon tabletter: Vanlige bivirkninger er infeksjoner, hemming av ACTH- og kortisolutskillelse, veksthemming, Cushings syndrom, økt glukoneogenese, katabole bivirkninger, hypokalemi, natriumretensjon, hudatrofi, muskelatrofi og ødem.

For mer informasjon se preparatomtalene til Octagam (IVIg) (9), Solu-Medrol (metylprednisolon) (10), Dexametason Abcur (11) og Prednisolon (12).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

De to identiske fase III-studiene FIT1 og FIT2 lå til grunn for markedsføringstillatelsen for den aktuelle indikasjonen. Den innsendte helseøkonomiske analysen bygger i hovedsak på disse studiene, supplert med data fra den åpne forlengelsesstudien FIT3. Grifols har gjennomført systematisk litteratursøk for å identifisere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av fostamatinib. Søket ble gjennomført i april 2019 og oppdatert i februar 2020. Søket ble gjennomført i relevante databaser, og søkestrategi og -resultat er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 4 Oversikt over identifiserte relevante studier

Studie	FIT1 (1) NCT02076399	FIT2 (1) NCT02076412	FIT3 (13) NCT02077192
Design	Fase III, multisenter, dobbelblindet, randomisert (2:1), placebokontrollert studie	Fase III, multisenter, dobbelblindet, randomisert (2:1), placebokontrollert studie	Fase III, multisenter, åpen, forlengelsesstudie av pasienter fra FIT1 og FIT2
Populasjon*	Voksne med pITP/cITP og blodplater < 30 000/µl som hadde mottatt minst én tidligere behandling mot ITP (n = 76)	Voksne med pITP/cITP og blodplater < 30 000/µl som hadde mottatt minst én tidligere behandling mot ITP (n = 74)	Pasienter fra FIT1 og FIT2 som hadde fullført 24 uker i studien, eller som hadde avsluttet deltakelse som følge av manglende effekt etter minst 12 ukers behandling (n = 123, hvorav 44 som hadde fått placebo i FIT1/2, og 79 som hadde fått fostamatinib)
Intervensjon	Fostamatinib 100 mg to ganger daglig. Doseøkning til 150 mg etter minst 4 uker ved behov. (n = 51)	Fostamatinib 100 mg to ganger daglig. Doseøkning til 150 mg etter minst 4 uker ved behov. (n = 50)	Pasienter med platetall > 50 000/µl: opprettholdt sin opprinnelige dosering med fostamatinib; -Ikke-respondere i FIT1/2: fostamatinib 100 mg to ganger daglig.
Komparator	Placebo (n = 25)	Placebo (n = 24)	Ingen
Primære utfallsmål	Andel med stabil respons ved uke 24 (platetall ≥ 50 000/µl på minst 4 av 6 visitter i perioden fra uke 14 til 24).	Andel med stabil respons ved uke 24 (platetall ≥ 50 000/µl på minst 4 av 6 visitter i perioden fra uke 14 til 24).	Andel med stabil respons (platetall ≥ 50 000/µl ≥ 1 gang innen 12 uker etterfulgt av platetall ≥ 50 000/µl ved påfølgende 2 av 3 månedlige visitter uten bruk av «rescue»-behandling)

Studie	FIT1 (1) NCT02076399	FIT2 (1) NCT02076412	FIT3 (13) NCT02077192
Sekundære utfallsmål	- Andel med platetall ≥ 50 000/µl ved uke 12 og 24 - Andel med platetall ≥ 30 000/µl og ≥ 20 000/µl økning fra baseline ved uke 12 og 24 blant pasienter med baseline platetall < 15 000/µl - Blødningsfrekvens og alvorlighet målt ved IBLS (ITP Bleeding Score) og WHO blødningsskala	- Andel med platetall ≥ 50 000/µl ved uke 12 og 24 - Andel med platetall ≥ 30 000/µl og ≥ 20 000/µl økning fra baseline ved uke 12 og 24 blant pasienter med baseline platetall < 15 000/µl - Blødningsfrekvens og alvorlighet målt ved IBLS (ITP Bleeding Score) og WHO blødningsskala	- Median varighet av respons hos de som fikk respons innen 12 uker («overall» respondere) - Median varighet av respons hos stabile respondere
Oppfølgingstid	24 uker	24 uker	Inntil 5 år
Brukt i modellen	Relativ effekt-data brukes direkte i modellen.	Relativ effekt-data brukes direkte i modellen.	Brukt til å validere langtidsrespons på behandling med fostamatinib i modellen.

FIT1 og FIT2

FIT1 og FIT2 var to identisk designede, dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte fase III-studier som inkluderte voksne pasienter med cITP (94 %) og pITP (6 %). Pasientene måtte ha et gjennomsnittlig platetall < 30 000/µl basert på minst 3 målinger de siste 3 månedene før studiestart, og fravær av enkeltmålinger > 35 000/µl. Pasientene måtte i tillegg ha mottatt minst én tidligere behandling mot ITP og ha en Karnofsky-skår ≥ 70[1]. Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta behandling med enten fostamatinib eller placebo to ganger daglig, stratifisert etter splenektomistatus og platetall ved baseline (< eller > 15 000/µl).

Før randomisering måtte pasientene gjennomgå en utvaskingsperiode, hvor alle som mottok behandling med andre legemidler enn de som var spesifikt tillatt (lavdose kortikosteroider, azatioprin eller danazol) måtte avslutte behandlingen med disse de siste 8 ukene før studiestart. Pasienter som fikk behandling med de nevnte tillatte legemidlene kunne opprettholde behandlingen med disse gjennom studieperioden, så lenge de hadde vært på stabile doser de siste 14 dagene før baseline. Pasienter i begge studiearmer med behov for rask økning av platetall kunne motta «rescue»-behandling, dvs. økt dosering av pågående ITP-behandling, intravenøse immunglobuliner, steroider og transfusjoner av blodplater. Pasienter som fikk "rescue"-behandling etter uke 10 ble definert som ikke-respondere.

[1] Et mål på pasientens funksjonsstatus. Angis på en skala fra 100 (ingen tegn til sykdom) til 0 (død).

Blodplatetallet ble målt hver 2. uke. Det primære endepunktet i studiene var andel pasienter som oppnådde stabil blodplaterespons etter 24 uker, definert som platetall ≥ 50 000/µl på minst 4 av 6 visitter i perioden mellom uke 14–24. Et sekundært endepunkt i studiene var andelen pasienter med platetall < 15 000/µl ved baseline som nådde platetall ≥ 30 000/µl og en økning på minst 20 000/µl fra baseline ved uke 12 og 24. Blødningshendelser vurdert etter ITP blødningsskår og WHO blødningsskår var også sekundære endepunkter.

Primæranalysen av effektendepunktene ble utført på «intention to treat» (ITT)-populasjonen, dvs. alle randomiserte pasienter. I analysen av resultatene fra studien ble manglende data håndtert ved «last observation carried forward» (LOCF)-metoden.

FIT3

FIT3 var en åpen forlengelsesstudie av FIT1 og FIT2. Studien inkluderte pasienter som enten hadde fullført 24 uker med behandling i de forutgående studiene, eller som hadde avbrutt den forrige studien som følge av manglende effekt etter minst 12 uker med dobbelblindet behandling. I alt 79 av 102 pasienter som hadde mottatt fostamatinib i FIT1/FIT2 og 44 av 48 pasienter fra placebogruppene i studiene gikk videre til FIT3. Pasienter med platetall ≥ 50 000/µl ved slutten av FIT1/FIT2 opprettholdt sin pågående dosering av fostamatinib i FIT3. Pasienter med platetall < 50 000/µl startet behandling med fostamatinib 100 mg to ganger daglig. Tillatte samtidige legemidler og bruk av «rescue»-behandling var likt som i FIT1 og FIT2.

Pasientene ble vurdert minimum hver måned de første 18 månedene av deltakelsen i FIT3, deretter annenhver måned i inntil 5 år. Primærendepunkt i studien var stabil respons, som i FIT3 var definert som et platetall ≥ 50 000/µl minst én gang innen 3 måneder etter oppstart med fostamatinib etterfulgt av platetall ≥ 50 000/µl ved påfølgende 2 av 3 månedlige visitter, uten bruk av «rescue»-behandling. Varighet av første respons ble også målt, definert som tiden fra første visitt med platetall ≥ 50 000/µl til første bruk av «rescue»-behandling eller den første av to sammenhengende visitter (med minimum 4 ukers intervall) med platetall < 30 000/µl.

Studier som pågår

- Post-authorization safety study (PASS) – Safety study in ITP
- Forward Study. Phase 3 study in wAIHA (potential new indication), multicenter worldwide (A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of wAIHA - Full Text View - ClinicalTrials.gov)
- Forte Study in ITP (USA). RWE use of fostamatinib as second line (Observational Study of Fostamatinib as Second Line Therapy in Adult Patients With Immune Thrombocytopenia (ITP) and Insufficient Response to a Prior Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

De placebokontrollerte studiene FIT1 og FIT2 er generelt designet i henhold til EMAs ITP guideline (Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia, EMA/CHMP/153191/2013) (14), når det gjelder blant annet inkludering av europeisk sentre, dobbelblinding og stratifisering etter splenektomistatus. Studiedesignet

er også generelt i tråd med tidligere studier av romiplastin og eltrombopag mot ITP. Ifølge EPAR er det akseptabelt å gjøre en samlet analyse av de to studiene og i tråd med tidligere ITP-studier. Studienes primære endepunkt, andel pasienter med stabil respons ved uke 24 (platetall > 50 000/µl på minst 4 av 6 visitter i perioden mellom uke 14–24), er et valid surrogatendepunkt i henhold til retningslinjene for ITP-studier fra EMA, da blodplatetall anses å være en god predikator for klinisk nytte. EMAs retningslinjer anbefaler imidlertid at også økning i platetall inkluderes i primært endepunkt.

Det primære endepunktet innebærer et vedvarende platetall ≥ 50 000/µl. Dette kan sies å være strengt i forhold til hva som regnes som klinisk relevant, siden > 30 000/µl er mer vanlig som behandlingsmål i klinisk praksis. For å ha et mer klinisk relevant mål på respondere, ble det gjort en post-hoc-analyse av «overall response», definert som ≥ 1 platetall ≥ 50 000 i løpet av de første 12 ukene. Andel respondere inngår uansett ikke i den helseøkonomiske analysen, kun individuelle platetall.

FIT1 og FIT2-studiene inkluderer i liten grad endepunkter som er direkte klinisk relevante slik som reduksjon i blødninger, og gir ikke grunnlag for konklusjoner angående blødningsrisiko. Gjennomsnittlig IBLS (ITP Bleeding Score) og WHO blødningsskala var inkludert som sekundære endepunkter, men inngår ikke i den helseøkonomiske modellen. Firma begrunner dette med at siden pasienter med høyest blødningsrisiko av etiske grunner var ekskludert fra studiene (etisk problematisk å gi placebobehandling til disse), blir utgangsverdiene for blødninger lavere og reduksjonen mindre i studiene enn i klinisk praksis, og data for blødningsrisiko følgelig lite representative. Blødningsrisiko ved ulike nivå av platetall i den helseøkonomiske analysen er derfor hentet fra eksterne kilder. Selv om det er en godt etablert sammenheng mellom platetall og blødningsrisiko, og platetall anses som et valid surrogatendepunkt, vil bruk av platetall som mål på effekt i den helseøkonomiske modellen likevel øke usikkerheten i anslaget for blødningsrisiko. Eksklusjonen av pasientene med høyest blødningsrisiko (IBLS > 2) medfører også at effekt og sikkerhet ved bruk av fostamatinib er ukjent hos denne gruppen. Ifølge klinikere er det er ikke åpenbare grunner til eventuelle effektforskjeller for pasienter med IBLS > 2 i forhold til andre ITP-pasienter, men det kan ikke utelukkes at de har en høyere eller lavere effekt av fostamatinib enn ITP-pasienter med lavere blødningsrisiko.

FIT1 og FIT2 hadde en varighet på 24 uker (6 måneder), som er kort tid med tanke på at ITP er en kronisk sykdom som ofte medfører behov for langvarig behandling. FIT3-studien belyser langtidseffekter av fostamatinib i opptil 5 år. Den er imidlertid en åpen studie uten kontrollgruppe, med andre endepunkter enn FIT1 og FIT2, og data fra FIT3 er derfor ikke brukt direkte i den helseøkonomiske modellen.

Studien tillot samtidig bruk av visse andre samtidige ITP-legemidler (lavdose kortikosteroider, azatioprin eller danazol) i tillegg til «rescue»-behandling. Legemiddelverket antar at dette ikke påvirker effektresultatene i betydelig grad. Dette er aktuelle tilleggsbehandlinger også i norsk klinisk praksis.

3 PICO[2]

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I et nordisk cITP pasientregister med nær 4000 voksne pasienter fra Danmark, Sverige og Norge var 58 % av pasientene kvinner, og 30 % av pasientene var over 70 år (5). En kliniker anslår gjennomsnittsalderen til pasienter som er aktuelle for å starte behandling med fostamatinib til å være i området 50-60 år. Ifølge klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med vil aktuelle pasienter være de som har mottatt TPO-RA og rituksimab etter 1. linjebehandling med kortikosteroider, og noen vil også ha gjennomgått splenektomi. Ifølge klinikere vil ITP-pasienter i Norge være aktuelle for legemiddelbehandling ved platetall under 20 000-30 000/µl, og eventuelt også ved høyere platetall ved tilstedeværende tilleggsfaktorer som øker blødningsrisiko.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabell 5 viser pasientkarakteristika for studiepasientene i FIT1 og FIT2. Median alder var 54 år, og rundt 60 % var kvinner. Pasientene hadde i median hatt diagnosen i rundt 8 år, og mottatt i median 3 tidligere behandlinger mot ITP. Gjennomsnittlig platetall ved baseline var rundt 18 000/µl.

Klinikere Legemiddelverket har kontaktet vurderer at studiepopulasjonen generelt er representativ for norsk klinisk praksis når det gjelder alder, kjønn, sykdomsfase, sykdomsvarighet og platetall. En kliniker påpekte imidlertid at flere norske pasienter vil ha mottatt TPO-RA og rituksimab enn studiepasientene, hvorav kun rundt halvparten har fått TPO-RA tidligere, og enda færre har fått rituksimab. Klinikeren mener også at litt færre enn i studien vil ha fått immunsuppressiva tidligere (rundt halvparten i studien). I studien hadde også 30-40 % av pasientene tidligere gjennomgått splenektomi, noe som trolig vil være litt høyere enn i norsk klinisk praksis.

FIT-studiene inkluderte ikke høyrisikopasienter (IBLS (ITP bleeding score) over 2), i motsetning til pasienter i norsk klinisk praksis. Klinikere antar at i overkant av 25 % av pasientene som er aktuelle for behandling med fostamatinib vil ha IBLS > 2. Studien inkluderte også 6 % pasienter med vedvarende ITP (varighet 3-12 mnd), i tillegg til pasienter med kronisk ITP (varighet over 12 måneder).

[2] Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Pasientkarakteristika, ITT-populasjon (tabell 1 fra Bussel et. al 2018 (1))

TABLE 1 Patient demographics and baseline characteristics, intent-to-treat population

	FIT1		FIT2		Pooled	
	Placebo (*n* = 25)	Fostamatinib (*n* = 51)	Placebo (*n* = 24)	Fostamatinib (*n* = 50)	Placebo (*n* = 49)	Fostamatinib (*n* = 101)
Age, median (range), years	57 (26–77)	57 (20–88)	50 (20–78)	50 (21–82)	53 (20–78)	54 (20–88)
Sex, *n* (%)						
Female	17 (68)	30 (59)	13 (54)	31 (62)	30 (61)	61 (60)
Male	8 (32)	21 (41)	11 (46)	19 (38)	19 (39)	40 (40)
Race, *n* (%)						
White	21 (84)	44 (86)	24 (100)	50 (100)	45 (92)	94 (93)
Asian	2 (8)	3 (6)	0	0	2 (4)	3 (3)
Black/African American	2 (8)	2 (4)	0	0	2 (4)	2 (2)
Other	0	2 (4)	0	0	0	2 (2)
Region, *n* (%)						
North America	8 (32)	17 (33)	0	0	8 (16)	17 (17)
Europe	13 (52)	25 (49)	24 (100)	50 (100)	37 (76)	75 (74)
Australia	4 (16)	9 (18)	0	0	4 (8)	9 (9)
ITP Classification, *n* (%)						
Persistent	3 (12)	3 (6)	1 (4)	3 (6)	4 (8)	6 (6)
Chronic	22 (88)	48 (94)	23 (96)	47 (94)	45 (92)	95 (94)
Duration of ITP, median (range), years	5.5 (0.4–45.0)	7.5 (0.6–53.0)	10.8 (0.9–29.1)	8.8 (0.3–50.2)	7.8 (0.4–45)	8.7 (0.3–53)
Duration of ITP ≥3 years, *n* (%)	17 (68)	38 (75)	18 (75)	38 (76)	35 (71)	76 (75)
Prior unique treatments for ITP, median (range)	5.0 (1–10)	3.0 (1–9)	3.0 (1–10)	3.0 (1–13)	3.0 (1–10)	3.0 (1–13)
Prior treatments, *n* (%)						
Corticosteroids	25 (100)	46 (90)	22 (92)	48 (96)	47 (96)	94 (93)
IVIg or IV Anti-D	17 (68)	33 (65)	10 (42)	19 (38)	27 (55)	52 (51)
Thrombopoietic agents	15 (60)	27 (53)	10 (42)	20 (40)	25 (51)	47 (47)
Immunosuppres-sants	12 (48)	22 (43)	10 (42)	22 (44)	22 (45)	44 (44)
Splenectomy	10 (40)	20 (39)	9 (38)	14 (28)	19 (39)	34 (34)
Rituximab	11 (44)	26 (51)	3 (13)	8 (16)	14 (29)	34 (34)
Danazol	4 (16)	7 (14)	5 (21)	13 (26)	9 (18)	20 (20)
Chemotherapy	2 (8)	4 (8)	4 (17)	5 (10)	6 (12)	9 (9)
Other (Dapsone)	3 (12)	10 (20)	0	0	3 (6)	10 (10)
Baseline platelet count, mean, /μL (range)	15 844 (1000-48 000)	16 202 (1000-51 000)	23 958 (1000-156 000)	15 900 (1000-33 000)	19 818 (1000-156 000)	16 052 (1000-51 000)
Baseline Platelet count of <15 000 /μL, *n* (%)	13 (52)	26 (51)	15 (63)	28 (57)	28 (57)	54 (54)

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Pasientpopulasjonen i den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på pasientkarakteristika fra de kliniske studiene FIT1, FIT2 og FIT3. Grifols har gjort noen endringer fra studiedata til pasientpopulasjonen brukt i modellen basert på tilbakemeldinger de har mottatt fra norske klinikere. Tabell 6 viser pasientkarakteristika fra FIT1 og FIT2 og de endringer som er gjort i modellen opp mot norsk klinisk praksis.

Tabell 6 Pasientkarakteristika i innsendt modell (kilde: Grifols)

Pasientkarakteristika	Gjennomsnitt av FIT1 og FIT2: "Watch and Rescue"-armen	Gjennomsnitt av FIT1 og FIT2: fostamatinib-armen	Modell	Antatt norsk klinisk praksis
Alder	53	54	60	60 (15)
Vekt	Ukjent		77.95 (gjennomsnitt i UK)	Ukjent
Kjønn (andel menn)	39 %	40 %	50 %	50 % (15)
ITP klassifisering (kronisk)	92 %	94 %	100 %	100 %
Varighet av ITP (median år)	7.8	8.7	-	≥ 2 (15)
Tidligere unike behandlingslinjer (median)	3	3	3	3 (15)
Blodplatetall ved baseline	19 818/µl	16 502/µl	≤ 30 000/µl	< 20 000/µL (antagelse basert på retningslinjer (16))

Legemiddelverkets vurdering
De kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet er enig i at studiepopulasjonen brukt i analysen er representativ for norsk klinisk praksis, men påpeker at pasienter i norsk klinisk praksis i større grad har fått tidligere behandling med TPO-RA og rituksimab, og i mindre grad splenektomi, immunsuppressiva og cellegift. Dette reduserer overførbarhet fra studiepopulasjonen til det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Det er uklart i hvilken grad det påvirker analysen. Dette er grunnet manglende data og konsensus på ulike behandlingsvalg, spesielt i senere linjer der det finnes lite evidens eller MT-godkjente behandlinger. Subgruppeanalyser viser tendenser til at pasienter som tidligere har mottatt TPO-RA og rituksimab eller gjennomgått splenektomi har noe lavere effekt av fostamatinib (se kapittel 3.4.1). Resultatene er usikre, og forskjellene synes å være små, og antas å ikke ha stor betydning.

Studiepasientenes medianalder (54 år) er i tråd med anslaget gitt av klinikere Legemiddelverket har snakket med for norske pasienters alder ved start av fostamatinib, på 50-60 år. Legemiddelverket velger derfor å endre alderen i den helseøkonomiske modellen, slik at det i større grad er i samsvar med effektdata som inngår i modellen. Denne endringen har alene lite innvirkning på resultatet.

FIT-studiene inkluderte ikke høyrisikopasienter (IBLS > 2), og de kliniske dataene som ligger til grunn for å beregne effekten av fostamatinib i den helseøkonomiske modellen er derfor muligens ikke representativ for høyrisikopasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis. Klinikere anslår at dette kan gjelde 25 % av pasientene som aktuelle for fostamatinib, og at dette er pasienter som vil trenge annen behandling i tillegg («rescue»-terapi) i den perioden de venter på eventuell respons på fostamatinib. Klinikere ser ikke noen grunn til at høyrisikopasientene skal ha en annen effekt av fostamatinib. På bakgrunn av dette, og siden behovet for «rescue»-terapi vil gjelde i en begrenset periode, antar Legemiddelverket at denne forskjellen mellom studiepopulasjon og norsk populasjon er av begrenset betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar studiepopulasjonen brukt i den helseøkonomiske modellen, til tross for noen ulikheter mellom pasientene i studiene og norsk klinisk praksis. Subgruppeanalyser viser tendenser til at pasienter som tidligere har mottatt TPO-RA, rituksimab eller gjennomgått splenektomi har noe lavere effekt. Forskjellene er imidlertid små og gir ikke grunnlag for konklusjoner, og antas å ha liten betydning for analysene. Se diskusjon rundt dette i kapittel 3.4.1.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis
Det antas at dosering i norsk klinisk praksis vil følge anbefalt dosering i preparatomtalen. Anbefalt startdose er 100 mg to ganger daglig, med økning til 150 mg etter 4 uker ved behov. Laveste effektive dose som gir og opprettholder et platetall ≥ 50 000/µl skal benyttes, med dosejusteringer etter behov basert på platetall og tolerabilitet. Preparatomtalen angir også at fostamatinib skal avsluttes etter 12 uker dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Dosering av fostamatinib i FIT-studiene var tilsvarende som forventet i norsk klinisk praksis, med 100 mg to ganger daglig som startdose, økning til 150 mg to ganger daglig hvis behov etter 4 uker og dosereduksjon til 150 mg eller 100 mg daglig etter behov ved bivirkninger. Etterlevelsen av fostamatinibbehandling i de kliniske studiene lå på 96 %.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Doseringen av fostamatinib samsvarer med doseringen i FIT1 og FIT2 og antatt dosering i norsk klinisk praksis. I modellen er det antatt at 32 % av pasientene fortsetter med en dosering på 100 mg to ganger daglig etter 4 uker, og følgelig at 68 % mottar en dosering på 150 mg to ganger daglig. Pasienter som ikke får respons (blodplatetall < 30 000/µl) antas å seponere behandling etter 12 uker. I analysen antas det at alle pasienter som får dosen økt til 150 mg to ganger daglig får dosen redusert igjen til 100 mg to ganger daglig dersom de har stabile platetall etter 1 års behandling med 150 mg to ganger daglig. Etterlevelsen av fostamatinibbehandling i den helseøkonomiske modellen tilsvarer det som ble observert i de kliniske studiene.

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket godtar majoriteten av antagelsene knyttet til doseringen av fostamatinib brukt i modellen. Antakelsen om reduksjon tilbake til 100 mg to ganger daglig etter 1 år ved stabile platetall er imidlertid usikker. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at praktiseringen av dette vil kunne variere mellom ulike leger og deres erfaring med behandlingen. Trolig vil en del pasienter også måtte øke dosen igjen ved utilstrekkelig respons etter dosereduksjon.

I hvilken grad seponering ved manglende effekt vil bli gjennomført i klinisk praksis medfører også usikkerhet. Ifølge preparatomtalen skal fostamatinib avsluttes etter 12 uker dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning. Hva som er et «tilstrekkelig nivå» kan trolig variere. Det er usikkert om seponering vil gjøres ved blodplatetall < 30 000/µl som antatt i modellen, eller om behandlingen vil forsettes ved lavere tall dersom det for eksempel er sett en bedring. Klinikere bekrefter imidlertid at seponering ved blodplatetall < 30 000/µl er en representativ antakelse. De mener det kan være tilfeller hos multirefraktære pasienter der man aksepterer lavere platetall, men dette gjelder svært få pasienter.

Det er også usikkert om man evt. vil forsøke å avslutte behandling etter noen år til tross for effekt, i tilfelle pasienten har spontan remisjon og ikke lenger trenger behandling (prøveseponering). Så lenge det mangler studier som viser at det er noen som har vedvarende remisjon etter seponering, er det imidlertid lite aktuelt hos de aller fleste pasienter ifølge klinikere.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis
Ved behandlingsrefraktær cITP vil de fleste pasientene ikke motta noe kontinuerlig behandling i dag, men motta «rescue»-behandling ved behov. Ifølge de internasjonale retningslinjene som norske klinikere henviser til, består «rescue»-behandling ved en «watch and rescue»-strategi av en kombinasjon av intravenøst immunglobulin (IVIg, 1-2 infusjoner på 1 g/kg, alternativt 5 infusjoner på 0,2-0,4 g/kg) og metylprednisolon (daglig infusjon av 1 g). Av og til gis i tillegg transfusjon av blodplater, i rundt 10-20 % av tilfellene ifølge en kliniker.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Komparator i FIT-studiene var «watch and rescue»-strategi. Følgende behandlinger/legemidler var tillatt som «rescue»-behandling i studiene:

- Økt dosering av ITP-legemidler
- IVIg
- IV anti-D IgG
- IV metylprednisolon
- Deksametason og prednisolon oralt
- Blodplatetransfusjon

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Komparator i den helseøkonomiske modellen er «watch and rescue», og hyppigheten av «rescue»-behandling ble hentet fra FIT1 og FIT2 (Tabell 7). «Rescue»-behandling inkluderer IV immunoglobulin, oral metylprednisolon og blodtransfusjon.

Tabell 7. Hyppighet av «rescue»-behandling, fordelt på helsetilstand i modellen (basert på gruppering av blodplatetall)

Health states	Frequency of rescue treatment (per 4 weeks)
< 30,000/µl	[redacted]
30 000-50 000/µl	[redacted]
> 50 000/µl	[redacted]

Legemiddelverkets vurdering
Komparator i FIT-studiene og i innsendt modell er i samsvar med komparator i norsk klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

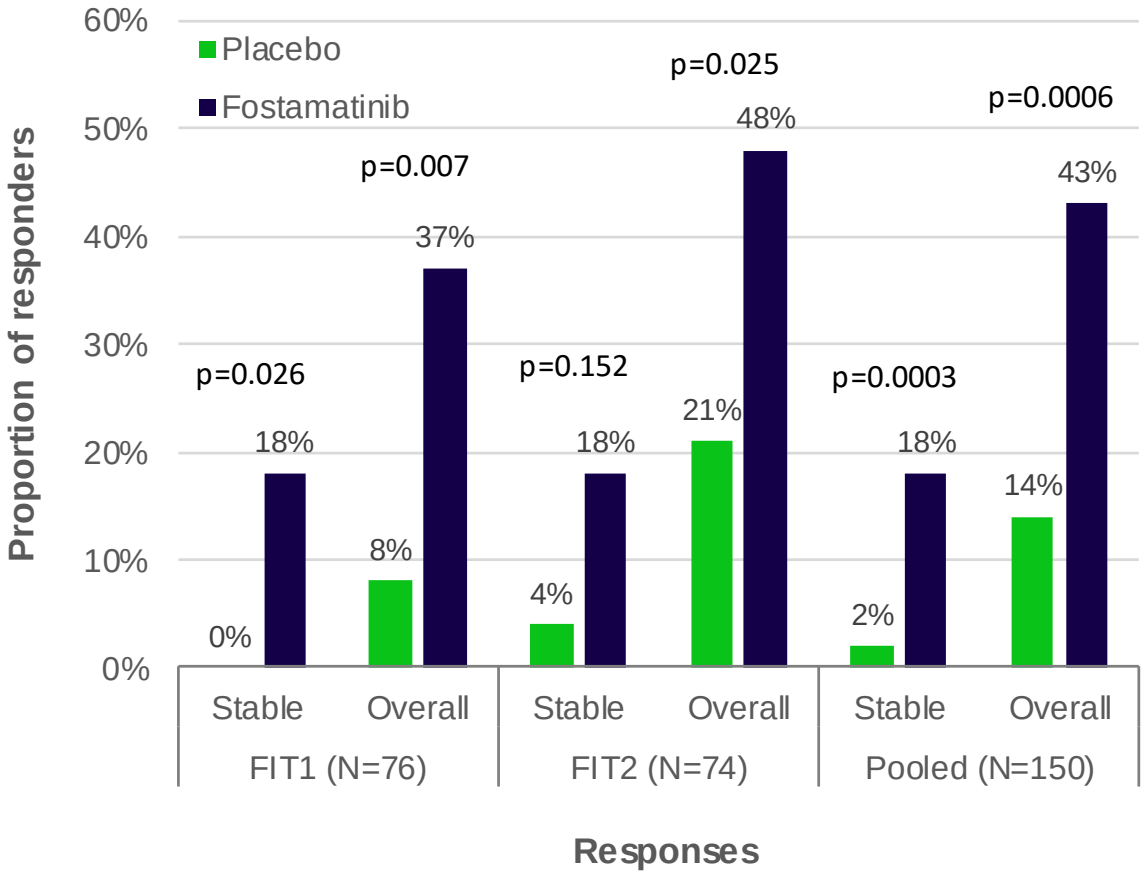
FIT1 og FIT2
Tabell 8 viser effektresultater for primære og sekundære utfallsmål i FIT1 og FIT2.

Tabell 8 Oppsummering av resultater fra FIT1 og FIT2 (tabell innsendt av Grifols)

	FIT1		FIT2	
	Fostamatinib (n=51)	Placebo (n=25)	Fostamatinib (n=50)	Placebo (n=24)
Primary outcome				
Stable platelet response (platelet count ≥ 50 000/µl at ≥ 4 of 6 visits between week 14–24)				
n (%) patients with a stable response	9 (17.8)	0 (0.0)	9 (18.0)	1 (4.2)
95 % CI (difference fosta:placebo)	17.6 (7.2 - 28.1)		13.8 (0.5 – 27.1)	
P value	0.0261		0.1519	
Secondary outcomes				
Platelet response (Week 12)				
n (%) patients achieving response	11 (21.6)	0 (0.0)	12 (24.0)	3 (12.5)
95% CI (difference fosta:placebo)	21.6 (10.3, 32.9)		11.5 (-6.3, 29.3)	
Platelet response (Week 24)				
n (%) patients achieving response	8 (15.7)	0 (0.0)	8 (16.0)	1 (4.2)
95% CI (difference fosta:placebo)	15.7 (5.7, 25.7)		11.8 (-1.1, 24.8)	
Subjects with platelet count < 15,000/µL to achieve platelet count ≥ 30,000/µL and ≥ 20,000/µL at week 12				
n (%) patients achieving endpoint	4 (16.0)	0 (0.0)	6 (27.3)	1 (11.1)

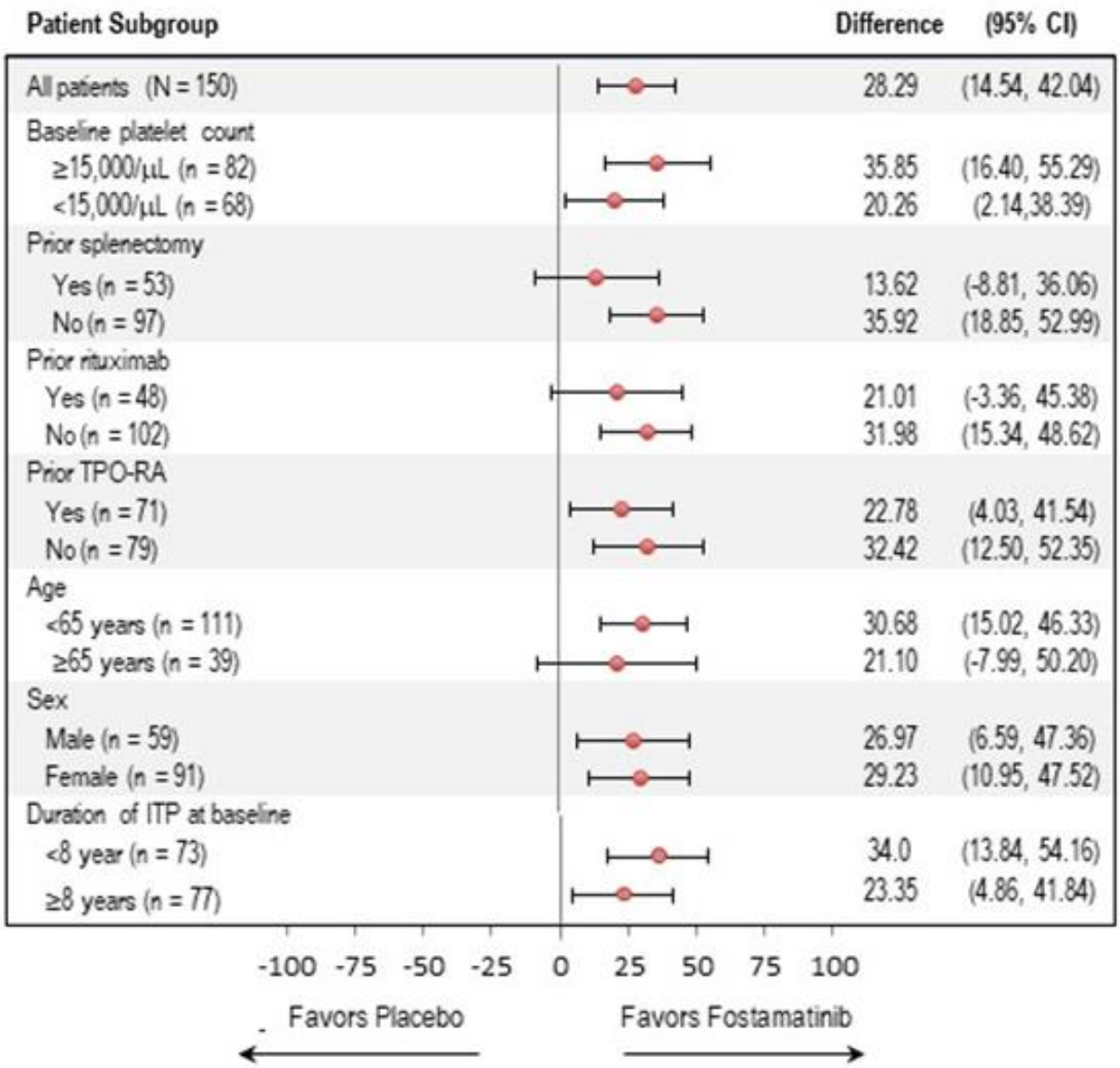
95% CI (difference fosta:placebo)	16.0 (1.6, 30.4)		16.2 (-11.5,43.9)	
Subjects with platelet count < 15,000/µL to achieve platelet count ≥ 30,000/µL and ≥ 20,000/µL at week 24				
n (%) patients achieving endpoint	4 (16.0)	0 (0.0)	3 (13.6)	0 (0.0)
95% CI (difference fosta:placebo)	16.0 (1.6, 30.4)		13.6 (-0.7, 28.0)	
IBLS and WHO Bleeding Scales				
IBLS mean score over 24 weeks	0.13	0.14	0.04	0.06
95% CI (difference fosta:placebo)	-0.1, 0		-0.05, 0.02	
WHO mean score over 24 weeks	0.61	0.45	0.26	0.38
95% CI (difference fosta:placebo)	-0.2, 0.5		-0.32, 0.09	
Platelet Counts by Visit, platelet count /µL (N)				
Week 12	36,243 (39)	15,955 (20)	30,000 (47)	21,000 (9)
Week 22	93,333 (12)	N/A	71,000 (12)	35,000 (4)
Week 24	91,909 (11)	N/A	74,000 (12)	16,000 (3)

Det primære utfallsmålet, andel pasienter som oppnår stabil blodplaterespons etter 24 uker, definert som platetall ≥ 50 000/µl på minst 4 av 6 visitter i perioden mellom uke 14–24, viste ikke signifikante forskjeller i hver av de to studiene separat, men i en samlet analyse. Figur 2 viser andel pasienter med stabil respons i henholdsvis FIT1, FIT2 og for begge studiene samlet («pooled»). I både FIT1 og FIT2 hadde 18 % av pasientene i behandlingsarmen stabil respons, mot henholdsvis ingen i placebogruppen i FIT1 (p = 0,026) og 4 % i placebogruppen i FIT2 (p = 0,152). Samleanalysen viste 18 % i behandlingsarmen og 2 % i placebogruppen (p = 0,0003). Figuren viser også resultater fra post-hoc-analysen «overall response», definert som ≥ 1 platetall ≥ 50 000/µl innen uke 12. Samleanalysen viste «overall response» for 43 % av pasientene i behandlingsgruppen og 14 % i placebogruppen (p = 0,0006).



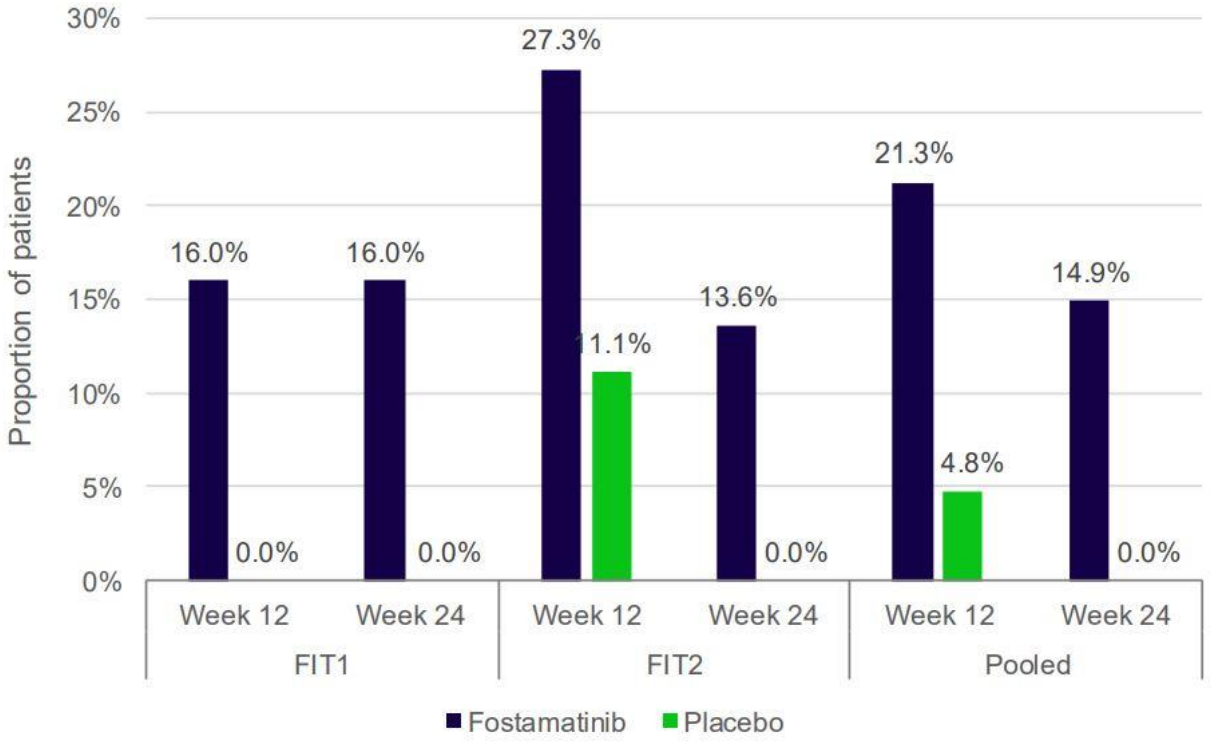
Figur 2 Stabil respons og «overall response» (fra innsendt dokumentasjon fra Grifols)

Subgruppeanalyser av stabil plateraspons viser generelt konsistent effekt på tvers av ulike subgrupper. Se Figur 3. Tilnærmet alle norske pasienter har fått TPO-RA og rituksimab tidligere, i motsetning til henholdsvis 50 % og 30 % av studiepasientene i FIT1 og FIT2 samlet. Resultatene viser en tendens til at det er litt færre respondere hos gruppen som har gjennomgått splenektomi, fått rituksimab eller TPO-RA tidligere, er over 65 år, har hatt ITP lenger enn 8 år eller lavt baseline platetall. Subgruppene var imidlertid små og konfidensintervallene overlappende og det kan ikke trekkes noen konklusjoner angående forskjeller i subgruppene.



Figur 3 Subgruppeanalyser. "Overall response" (platelet count ≥ 50,000/L in weeks 0-12) for ulike subgrupper. Horisontale streker representerer 95 % KI. (Figur S2 fra Bussel et al. 2018 (1))

For de sekundære endepunktene andel pasienter med respons (≥ 50 000/µl) ved uke 12 og ved uke 24 viste samleanalyse av FIT1 og FIT2 at 22,8 % i fostamatinib-armen og 6,1 % i placeboarmen hadde respons ved uke 12. Ved uke 24 var tilsvarende tall 15,8 % i fostamatinibgruppen og 2,0 % i placebogruppen. Resultatene kan tyde på noe reduksjon i effekt over tid.

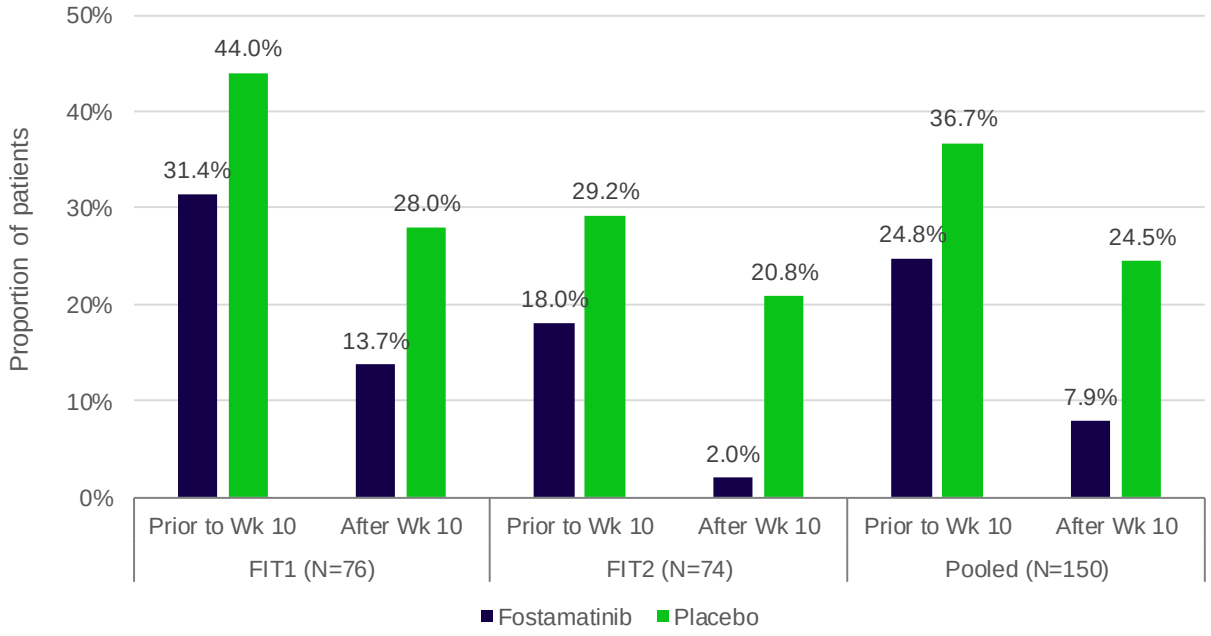


Figur 4 Pasienter med lavt platetall (< 15 000/µl) som oppnådde ≥ 30 000/µl og en økning på ≥ 20 000/µl ved uke 12 og 24

Et sekundært endepunkt var også, blant pasienter som hadde baseline platetall < 15 000/µl, andel som oppnådde platetall ≥ 30 000/µl og samtidig en økning på ≥ 20 000/µl. Ved samlet analyse for uke 12 var det 21,3 % i fostamatinibarmen og 4,8 % i placeboarmen. Ved uke 24 var tilsvarende tall 14,9 % i fostamatinibarmen og 0 % i placeboarmen. Resultatene tyder på effekt av fostamatinib også for pasienter med høy blødningsrisiko i utgangspunktet, men antyder også at effekten kan avta noe over tid også hos disse pasientene.

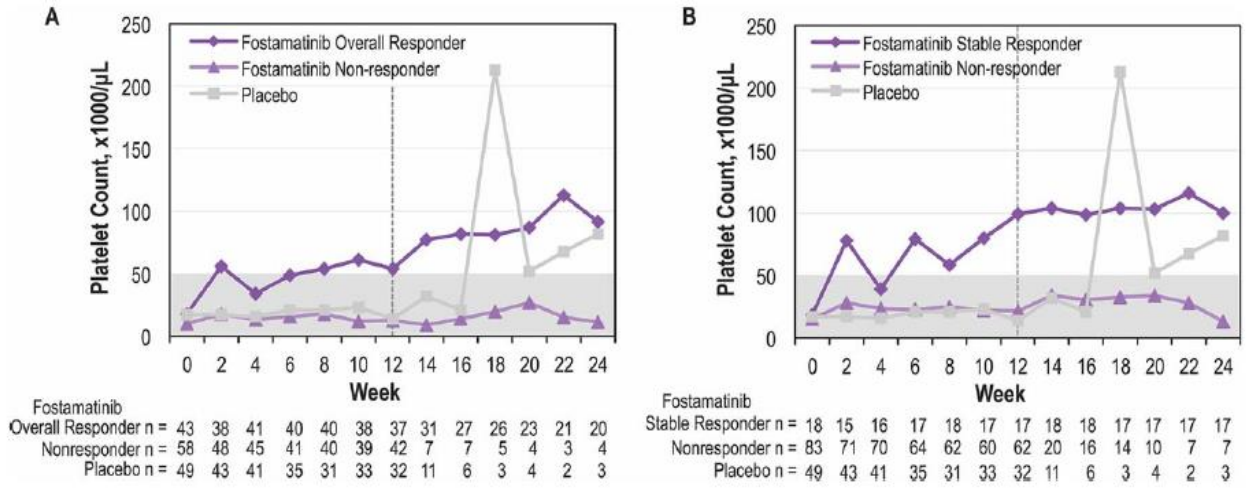
De sekundære endepunktene på blødningsfrekvens og -alvorlighet, skår på IBLS og WHO blødningsskala, viste lavere verdier for fostamatinib enn placebo (bortsett fra for WHO blødningsskala i FIT1), men forskjellene var ikke statistisk signifikante. Se Tabell 8.

Færre pasienter i fostamatinib-armen i studiene hadde behov for «rescue»-behandling (IVIG, anti-D IgG, IV metylprednisolon, oral deksametason/prednisolon) som kunne gis ved blødning / høy risiko for blødning. Se Figur 5.



Figur 5 Behov for «rescue»-behandling før og etter uke 10 (figur innsendt av Grifols)

Figur 6 viser median platetall over tid for henholdsvis «overall» respondere (A) og stabile respondere (B) (respondere i henhold til primærendepunktet) sammenlignet med ikke-respondere og placebo. Hos alle stabile respondere ble responsen nådd innen 12 uker. I preparatomtalen til fostamatinib angis det i tråd med dette at behandlingen skal avsluttes etter 12 ukers behandling dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning.



Figur 6 Median platetall over tid fra samlet analyse av FIT1 og FIT2. Overall respondere (A) og stabile respondere (B) er sammenlignet med ikke-respondere og placebo (figur 2 fra Bussel et al, 2018 (1))

FIT3 (den åpne forlengelsesstudien)
[redacted] av alle pasientene i FIT3 oppnådde stabil platerespons, mens [redacted] oppnådde «overall» respons, som er i tråd med resultatene fra FIT1 og FIT2. Stabil platerespons var i FIT3 definert som platetall ≥ 50 000/µl innen 12 uker etterfulgt av platetall > 50 000/µl de påfølgende 2 av 3 månedlige målingene uten bruk av «rescue»-behandling. «Overall response» var også i FIT3 definert som minst ett platetall ≥ 50 000/µl innen 12 uker etter start av behandling med fostamatinib. Hvis pasienten trengte «rescue»-behandling eller hadde platetall < 50 000/µl ved to påfølgende målinger med minst 4 ukers mellomrom ble det definert som tap av respons, noe som gjør resultatene mindre representative for klinisk praksis.

Legemiddelverket har etter forespørsel fått tilsendt resultater fra endelig datakutt i juni 2020, etter oppfølgingstid på opptil 5 år. Median varighet av stabil platerespons er ikke nådd. Det er store variasjoner i oppfølgingstiden til pasientene i FIT3, og vanskelig å trekke relevante konklusjoner utover at noen pasienter, men ikke alle, har langvarig effekt av fostamatinib.

Innsendt helseøkonomisk modell
Helsestadiene i modellen er basert på blodplatetall og disse ble brukt for å estimere forekomsten av blødninger og andre uønskede hendelser. Individuelle pasientdata fra de kliniske studiene FIT1 og FIT2 ble brukt for å beregne overgangsmatrisene mellom de ulike helsestadiene i modellen (respons > 50 000/µl, delvis respons 30-50 000/µl, ingen respons < 30 000/µl). For komparatorarmen «watch and rescue» ble kontrollarmen fra de kliniske studiene brukt. Overgangssannsynligheter i modellen ble beregnet for følgende tidsintervaller:

- Baseline til uke 4
- Uke 5-12
- Uke 13-24
- Uke 24+

Pasienter som responderte på behandling flyttet enten til helsestadiene delvis respons (30 000-50 000/µl) eller respons (> 50 000/µl). Siden det ikke finnes pasientdata for respons fra placebo-armen (da ingen pasienter oppnådde definisjonen for respons fra studien), ble overgangssannsynligheter til og fra respons antatt å være lik overgangen til og fra delvis respons for «watch and rescue». Overgangsmatrisen i de ulike tidsintervallene i modellen for både fostamatinib og «watch-and-rescue»-armen er vist i Appendix 1.

I mangel på langtidsdata fra de kliniske studiene ble overgangssannsynligheter etter uke 24 antatt å være et vektet gjennomsnitt av alle overgangssannsynligheter fra baseline til uke 24 for alle helsestadiene, foruten responsgruppen (respons > 50 000/µl). Siden det ikke fantes kliniske data for langtidseffekten av fostamatinib, antok Grifols i sin analyse at alle pasienter som fortsatt hadde respons i uke 24, opprettholdt denne responsen ut livet.

Legemiddelverkets vurdering
FIT1- og FIT2-studiene viser at en statistisk signifikant andel pasienter responderer på fostamatinib. Samlede analyser av FIT1 og FIT2 viste 18 % stabile respondere og 43 % «overall»-respondere, i en

populasjon som har forsøkt flere tidligere behandlinger og anses som vanskelig å behandle. Det er imidlertid store variasjoner i effekt. EMA påpeker i sin vurdering av søknad om markedsføringstillatelse (EPAR) at andel respondere i FIT-studiene har stort konfidensintervall og at det derfor ikke kan utelukkes at det i klinisk praksis vil være betydelig færre respondere.

Sekundære endepunkter viser effekt også hos pasienter med lavt blodplatetall (< 15 000/µl ved baseline). Pasienter med fostamatinib hadde også sjeldnere behov for «rescue»-behandling enn pasienter i «watch and rescue»-armen. Noe lavere effekt av fostamatinib ved 24 uker enn 12 uker gir usikkerhet om varighet av effekten.

Subgruppeanalyser av respons målt i FIT1 og FIT2 viste antydning til lavere effekt hos pasienter som tidligere hadde fått rituksimab og TPO-RA samt de som hadde gjennomgått splenektomi. Norske pasienter som i større grad har fått rituksimab og TPO-RA, kan dermed tenkes å ha en lavere effekt enn studiepasientene, mens lavere andel splenektomerte pasienter i norsk klinisk praksis enn i studiepopulasjonen kan tenkes å trekke effekten i motsatt vei sammenlignet med studieresultatene. Resultatene indikerer ikke store forskjeller mellom subgruppene, og konfidensintervallene er overlappende, slik at det ikke er grunnlag for å trekke konklusjoner på bakgrunn av subgruppeanalysene. Legemiddelverket antar at disse forskjellene i populasjonene har liten betydning for analysene.

Blodplatetall, som ble målt hver 2. uke i FIT1 og FIT2, har blitt brukt til å estimere helsestadietilhørighet og overgangssannsynligheter i analysen. Grifols har kun brukt studiedata for de første 24 ukene (som var studievarighet av FIT1 og FIT2) og antatt at overgangssannsynligheter etter uke 24 er et vektet gjennomsnitt av de første 24 ukene. Grifols har ikke begrunnet denne antagelsen, og Legemiddelverket vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig data for å estimere hvorvidt dette er klinisk plausibelt. Det finnes heller ikke data for overgangssannsynligheter for pasienter med respons i uke 5-12 i placebo-armen i FIT-studiene, og det ble antatt samme overgangssannsynligheter i «respons» som i helsestadiet «delvis respons».

I modellen blir det antatt at pasienter som fortsatt responderer etter 24 ukers behandling opprettholder responsen livet ut. Grifols begrunner dette med at dataene fra de kliniske studiene ikke er tilstrekkelig til å vise om responsen på fostamatinib faller over tid. Legemiddelverket forstår det slik at Grifols vurderer at responsen vedvarer over hele tidshorisonten som er modellert, og ikke synker slik FIT3-studien tyder på. Vedvarende (livsvarig) respons for pasienter som fremdeles hadde blodplatetall på > 30 000/µl ved 24 uker vurderes derfor som svært optimistisk og klinisk lite plausibelt gitt de tilgjengelige dataene fra FIT3-studien (som ikke inngår direkte i modellen).

Varighet av respons ble undersøkt i FIT3 i opptil 5 år. FIT3 var en enarmet studie, som hadde forskjellige endepunkter fra FIT1 og FIT2, noe som gjør det vanskelig å implementere FIT3-data i en modell basert på endepunktene fra FIT1 og FIT2. Data på langtidseffekt fra FIT3 er dermed ikke egnet til å benyttes i modellen. Dataene fra denne studien kan imidlertid brukes til å vurdere hvorvidt Grifols` antagelse om vedvarende effekt etter 24 uker er en plausibel antagelse. Det er vanskelig å anslå en forventet varighet av effekt hos norske pasienter utfra FIT3. FIT3-dataene viser imidlertid at det er lite trolig at alle pasienter

med effekt ved 24 uker har varig effekt. Kliniske eksperter Legemiddelverket har samarbeidet med mener det ikke er usannsynlig at en stor andel av responderende pasienter vil opprettholde langvarig respons, men at det sannsynligvis er noen som vil miste respons over tid, i likhet med andre medikamenter som TPO-RA. Denne parameteren inngår i modellen ved at det i overgangsmatrisen er satt en 100 % sannsynlighet for at pasienter forblir i responsstadiet hver månedlig modellsyklus. Ved å endre denne parameteren til 99 %, som da betyr at 1 % av pasientene mister respons hver måned, øker IKER med 400 000 NOK (med Legemiddelverkets øvrige endringer inkludert). Resultatene er svært sensitive for endringer i responsparameteren. At 100 % av pasientene opprettholder effekten (hvis de først har oppnådd respons ved uke 24), virker usannsynlig gitt dataene fra FIT3-studien og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter. Legemiddelverket velger likevel å benytte livsvarig effekt hos de som responderer etter 24 ukers behandling i sin hovedanalyse, men anser dette som et meget optimistisk estimat som underestimerer kostnad per QALY. Spontan remisjon er også mulig hos denne pasientgruppen, men dette er ikke hensyntatt i den helseøkonomiske modellen, da dette er en ukjent variabel, til tross for at det er et kjent fenomen. Det er trolig at det opptrer sjeldnere hos den pasientgruppen som er aktuell for behandling med fostamatinib, da disse pasientene har hatt kronisk ITP i lang tid. Dersom det har oppstått spontan remisjon med tilfredsstillende blodplatetall i de kliniske studiene, kan dette ha vært maskert som effekt av fostamatinib. Dette er derimot også tilfelle for komparatorarmen innenfor det studievinduet hvor fostamatinib ble direkte sammenlignet med «watch-and-rescue». Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse må derfor tolkes i nær sammenheng med scenarioanalyse 1-5 (Se Kapittel 4.2.3.).

Det er angitt i preparatomtalen at fostamatinib skal seponeres etter 12 ukers behandling dersom platetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å unngå blødning av klinisk betydning. I den innsendte modellen blir pasienter med platetall < 30 000/µl etter 12 uker ansett som ikke-respondere som seponerer behandling. Dersom pasienter med platetall < 30 000/µl fortsetter med behandlingen forbi 12 uker vil trolig effektresultatene ligge lavere og resultatene produsert av analysen være overestimert. Ifølge klinikere er seponering ved 30 000/µl imidlertid representativt for klinisk praksis. Det kan være tilfeller hos multirefraktære pasienter der man vil fortsette behandlingen ved lavere nivåer av blodplater, forutsatt tydelig reduksjon i blødningstendens, men dette vil gjelde svært få pasienter. Se også kapittel 3.2. De anser heller ikke at det er aktuelt å forsøke nye behandlingsrunder, basert på data tilgjengelig i dag.

Grifols har i sin analyse også antatt at pasienter med respons som fortsetter behandling etter uke 24, vil seponere behandlingen etter 15 år samtidig som effekten opprettholdes. Dette synes ikke å være rimelig eller klinisk fundamentert. Regelmessig dosering av fostamatinib fremstår nødvendig for å kunne opprettholde en eventuell effekt. Ved behandlingsstopp må det forventes at effekten vil avta og sykdommen forverre seg. Eventuell prøveseponering etter klinisk skjønn kan derimot antas, men en «automatisk» seponering for alle pasienter ved 15 års behandlingsvarighet, uten reduksjon i effekt, hos alle pasienter som i utgangspunktet har vist effekt fremstår ikke plausibelt. Klinikere anser også at dette er lite realistisk, men utelukker ikke at viss andel pasienter vil kunne avslutte behandling. Som omtalt i avsnittet over er det lagt til grunn at hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt vil behandlingen seponeres ved 12 uker, utover dette vil trolig majoriteten av pasienter som har effekt fortsette

behandlingen. Legemiddelverket velger derfor å fjerne denne antagelsen, slik at pasienter med respons fortsetter med behandling inntil modellslutt/død.

Legemiddelverket godtar Grifols modellering av effekt, men fjerner antagelse om behandlingsstans hos alle pasienter med respons etter 15 år. Videre anser Legemiddelverket totalt sett at den modellerte effekten av fostamatinib utover en tidshorisont på 24 uker som svært usikker og sannsynligvis overestimert i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket understreker derfor at resultatene i Legemiddelverkets hovedanalyse må tolkes i nær sammenheng med scenarioanalysene (1-4) i en totalvurdering av fostamatinib.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 9 viser bivirkninger som ble rapportert hos minst 10 % av pasientene i FIT1 og FIT2, samt samlet for FIT1, FIT2 og FIT3.

Tabell 9 Sammenligning av bivirkninger rapportert hos minst 10 % i FIT1 og FIT2, eller i FIT1, FIT2 og FIT3 samlet (tabell innsendt av Grifols)

Bivirkninger	FIT1 og FIT2		Alle FIT-studiene samlet
	Placebo N=48	Fostamatinib N=102	Fostamatinib N=146
Diare	15%	29%	35%
Hypertensjon	8%	20%	21%
Kvalme	8%	19%	19%
Neseblod	10%	16%	17%
Petekkier	6%	4%	15%
Hodepine	19%	11%	13%
Halsbetennelse	4%	6%	11%
Svimmelhet	8%	11%	10%
ALT-økning	0%	11%	10%
Blåmerker	2%	6%	10%

Tabell 10 viser de vanligste bivirkningene (≥ 5 %) rapportert i FIT1, FIT2 eller FIT3 inkludert alvorlighetsgrad.

Tabell 10 Bivirkninger rapportert hos flere enn 5 % av pasientene i FIT1, FIT2 og FIT3 samlet (tabell innsendt av Grifols)

Bivirkninger	Fostamatinib (n=146)		
	Mild %	Moderat %	Alvorlig %
Diare	18	16	1
Hypertensjon	10	10	1
Kvalme	17	2	0
Neseblod	11	6	0
Petekkier	10	4	1
Hodepine	9	4	0
Halsbetennelse	9	1	1
Svimmelhet	7	3	0
ALT-økning	6	4	0
Utmattelse (fatigue)	8	1	0
Oppkast	8	0	0
Blåmerker	6	1	1
AST-økning	4	4	0
Forkjølelse	6	0	0
Utslett	6	0	0
Brystsmerter (ikke-kardiologisk)	3	2	1
Nøytropeni	2	3	1
Lavt antall trombocytter	0	1	5
Magesmerter	3	2	0
Hoste	4	1	0
Kortpustethet	3	1	1

Tabell 11 viser oversikt over rapporterte bivirkninger fra FIT3 (basert på interimanalyse mars 2018), etter median 180 dager med behandling. Totalt rapporterte 77 % av pasientene minst én bivirkning, og 29 % opplevde en bivirkning som medførte dosereduksjon, avbrudd eller seponering.

Tabell 11 Oversikt over bivirkninger fra FIT3 (tabell innsendt av Grifols)

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[a] If a subject reported an adverse event more than once, the greatest severity is presented for that adverse event.

[b] Treatment-related AEs are events with a possible, probable, or missing causal relationship to study drug.

Innsendt helseøkonomisk modell
Bivirkninger og tilhørende frekvenser er hentet fra FIT1 og FIT2. Kun moderate til alvorlige bivirkninger som forekom hos minst 5 % i en av studiearmene ble inkludert i modellen. Bivirkninger er inkludert i modellen både som et nyttetap når hendelsen skjer, samt en kostnad ved håndtering av bivirkningen. Tabell 10 viser frekvensen av bivirkningene i modellen, mens Tabell 12 viser nyttetapet og Tabell 22 viser kostnader.

Legemiddelverkets vurdering
EMA konkluderer i sin vurdering av søknad om MT for fostamatinib at bivirkningene av fostamatinib generelt er håndterbare og ikke alvorlige. Totalt sett var diaré, kvalme, hypertensjon, svimmelhet og økte leverenzymer (ALAT og ASAT) de vanligste rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene. Med tanke på at fostamatinib er en vedvarende behandling vet man imidlertid lite om langtidssikkerhet. En pågående PASS (Post-authorization safety study)-studie vil gi mer dokumentasjon på dette. *In vitro* data tilsier en mulig effekt på beinmetabolisme. ITP-pasienter har generelt økt risiko for beinbrudd på grunn av alder og kortikosteroidbruk, og tett overvåkning at denne mulige bivirkningen er derfor pålagt (17).

Legemiddelverker godtar inkluderingen av bivirkningene i modellen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon
Det ble samlet inn helserelatert livskvalitet (HRQoL) i de kliniske studiene for fostamatinib gjennom SF-36-spørreskjemaer både i FIT1 og FIT2. De ulike måletidspunktene var ved baseline, uke 4, uke 12 og uke 24. Grifols har ikke benyttet nyttevektene samlet inn i de kliniske studiene og begrunnet dette med at de ikke fikk generert SF-6D verdier fra FIT-studiene fordi færre enn 25 % av pasientene responderte på SF-36-skjemaet ved uke 24 i både FIT1 og FIT2. Videre argumenteres det med at et inklusjonskriterium i de kliniske studiene var lav risiko for blødninger, og at studiepopulasjonens eventuelle besvarelse dermed ikke er overførbar til relevant behandlingspopulasjon. I stedet gjennomførte Grifols et systematisk litteratursøk og brukte nyttevekter fra romiplostim-studien slik de er publisert i NICE sin vurdering av dette legemidlet, samt publisert litteratur.

Innsendt helseøkonomisk modell
I analysen ble nyttevektene fra NICE sin vurdering av romiplostim (18) brukt for helsetilstandene. Nyttetap i forbindelse med blødninger ble hentet fra Iskedijan et al (19) og Szende et al (20). Nyttevektene som er benyttet i den innsendte analysen kan sees i Tabell 12.

Sannsynligheten for bivirkninger av fostamatinib var fra de kliniske studiene FIT1 og FIT2, og nyttetapet i forbindelse med bivirkninger ble hentet fra litteraturen. Bivirkninger ble modellert som et engangs fratrekk i nytte. Kun moderate til alvorlige bivirkninger som forekom hos minst 5 % i en av studiearmene ble inkludert i modellen. I tillegg ble et ytterligere nyttetap for pasienten inkludert, i form av en egen nyttevekt, dersom pasienten etter en alvorlig hjerneblødning hadde behov for hjelp fra en

omsorgsperson. Begrunnelsen for dette var at det gikk utover livskvaliteten til pasienten å måtte trenge å ha en omsorgsperson for å hjelpe seg.

Tabell 12. Nyttevekter brukt i Grifols sin analyse

Variable	Value	Source	Reference
Utility value: Non-response < 30k/ µL	0.800	Romiplostim Response	(21)
Utility value: Partial response 30-50k/µL	0.800	Romiplostim Response	(21)
Utility value: Response > 50k/µL	0.835	Romiplostim Response	(21)
Severe disability post ICH < 30k/ µL	0.326	Dewilde et al. 2019	(22)
Severe disability post ICH 30-50k/µL	0.326	Dewilde et al. 2019	(22)
Severe disability post ICH > 50k/µL	0.326	Dewilde et al. 2019	(22)
Caregiver disutility*: Severe disability post ICH - < 30k/ µL	0.162	Dewilde et al. 2019	(22)
Caregiver disutility*: Severe disability post ICH 30-50,000/µL	0.162	Dewilde et al. 2019	(22)
Caregiver disutility*: Severe disability post ICH > 50,000/µL	0.162	Dewilde et al. 2019	(22)
Disutility: Intracranial Haemorrhage	0.038	Szende et al. 2010	(20)
Utility: Gastrointestinal Bleed	0.45	Allen et al. 2016	(23)
Utility: Inpatient Other bleed	0.45	Allen et al. 2016	(23)
Utility: Rescue Event	0.623	Iskedjian et al. 2012	(19)
Utility: Outpatient Bleed - < 30,000/µL	0.732	Szende et al. 2010	(20)
Utility: Outpatient Bleed - > 50,000/µL	0.734	Szende et al. 2010	(20)
Disutility: Diarrhea	-0.044	Sullivan 2004	(24)
Disutility: Hypertension	-0.058	Zhang et al. 2017	(25)
Disutility: Nausea	-0.062	Hagiwara et al. 2018	(26)
Disutility: Alanine aminotransferase (ALT) increased	-0.05	Venetoclax submission - 2019	(27)
Disutility: Aspartate aminotransferase (AST) increased	-0.05	assumed the same as ALT	
Disutility: Dizziness (with a fall)	-0.12	Lutomski et al. 2017	(28)

Disutility: Upper RTI	-0.037	Sullivan et al. 2006	(29)
Disutility: Abdominal pain	-0.069	Pixantrone submission - 2012	(30)
Disutility: Fatigue	-0.049	Hagiwara et al. 2018	(26)
Disutility: Rash	-0.002	Sullivan et al. 2006	(29)
Disutility: Chest pain	-0.039	Sullivan et al. 2006	(29)
Disutility: Anemia	-0.32	Matza et al. 2015	(31)
Disutility: Petechiae	-0.002	Assumed same as Rash	
Disutility: Headache	-0.140	Xu et al. 2011	(32)
Disutility: Pyrexia	-0.110	Beusterien et al. 2010	(33)
Disutility: Epistaxis	-0.026	Doble et al. 2018	(34)
Disutility: Urinary Tract Infection	-0.019	Sonnenberg et al. 2004	(35)

* Når funksjonshemningen er av en slik grad at pasienten er avhengig av hjelp i hverdagen av omsorgsperson.

Legemiddelverkets vurdering

Grifols forteller at de ikke har tilstrekkelig utvalgsstørrelse til å kunne beregne nyttevekter for de ulike helsetilstandene i modellen basert på de kliniske studiene FIT1 og FIT2. Legemiddelverket etterspurte ytterligere dokumentasjon angående de innsamlede livskvalitetsdataene fra FIT1 og FIT2 og at disse ble inkludert i den helseøkonomiske modellen, eventuelt en mer inngående begrunnelse dersom dette ikke lot seg gjøre. Grifols gjentok at de ikke har tilstrekkelig utvalgsstørrelse til å kunne beregne nyttevekter og konvertere disse til EQ-5D. Legemiddelverket etterspurte rådataene for SF-36-målingene i FIT-studiene, for å kunne sammenligne med dataene brukt i modellen.

SF-36 er et spørreskjema som skal fylles ut av pasienten selv, uten hjelp fra andre og er validert for de over 14 år. Spørreskjemaet er generisk, som vil si at det kan anvendes for alle diagnosegrupper, samt friske populasjoner. SF-36 inneholder 36 spørsmål og disse spørsmålene kan inndeles i 8 dimensjoner som går på fysisk funksjon, fysisk rollebegrensing, smerte, generell sykdomsopplevelse, energi og tretthet (vitalitet), sosial funksjon, emosjonell rollebegrensing, og mental helse. Resultatene fra spørsmålene omregnes slik at sluttskåren for hvert av domene er fra 0 til 100, hvor 100 er best mulig helse og 0 er dårligst mulig helse.

Grifols leverte SF-36-data for ITT-populasjonen for FIT1 og FIT2 separat, samt separert på domene. Ved de ulike måletidspunktene fra FIT1 (baseline, uke 4, uke 12 og uke 24) var det ulikt antall respondenter på hvert av domenene, og det kan følgelig antas at ikke alle pasientene som besvarte skjema har fylt inn for alle domenene ved samme måletidspunkt (f.eks. at en pasient startet å fylle ut skjema i uke 12, men stoppet etter å ha svart på 6 av åtte domener). Ved baseline var antall respondenter tilsvarende på tvers av de ulike domenene for fostamatinib-armen, med 49 av 51 mulige. Etter dette synker antall

respondenter minimalt i uke 4, til omtrent 47 respondenter, etterfulgt av omtrent 37 respondenter i uke 12. Ved siste måling i uke 24 er antallet respondenter nede på omtrent 10. Med så få målepunkter og respondenter er det krevende å trekke noen slutninger knyttet til HRQoL for pasientene i studiene.

SF-36-verdiene for de ulike domenene fra FIT1 for pasienter i fostamatinib-armen ved baseline ligger rundt et gjennomsnitt på [redacted] med et konfidensintervall på [redacted] på tvers av alle domenene. Domenet med lavest verdi, og som følgelig kan sies å ha størst negativt utslag som følge av sykdommen er følelsen av generell sykdomsopplevelse, med en verdi på [redacted] (Tabell 13). Verdiene er nokså like på tvers av de andre domenene. Generelt sank SF-36-verdiene noe fra baseline til første målepunkt etter behandlingsoppstart. Dette gjaldt både fostamatinib- og placeboarmen. For alle domenene viste siste måling ved uke 24 en oppgang i SF-36-verdi, sammenlignet med baseline. Dette gjaldt også for både fostamatinib- og placeboarmen, og det vurderes som at behandlingsvalg ikke gir særlig utslag for den pasientrapporterte livskvaliteten. Dette støttes også ved at det ikke ble vist signifikant forskjell fra baseline og til de ulike målepunktene mellom fostamatinib- og placeboarmen.

[redacted]

[redacted]

[redacted]36-verdiene fra FIT2 var generelt noe lavere på tvers av alle domenene sammenlignet med FIT1, men utviklingen i antall respondenter gjennom de ulike målepunktene var tilsvarende. Også i FIT2 var domene med lavest verdi følelsen av generell sykdomsopplevelse, med en verdi på [redacted] (Tabell 14). I likhet med data fra FIT1 viste alle domenene ved siste måling (uke 24) en oppgang i SF-36-verdi, sammenlignet med baseline. Dette gjaldt også for både fostamatinib- og placeboarmen, og dette støtter vurderingen om at

behandlingsvalg ikke gir særlig utslag for den pasientrapporterte livskvaliteten. I FIT2 viste placeboarmen en numerisk høyere livskvalitet enn fostamatinib-armen for flere domener, men denne var ikke signifikant.

[redacted]

[redacted]

I NICE sin vurdering av romiplostim ble det kun differensiert mellom > 50 000/µl og < 50 000/µl blodplater. Grifols har valgt å bruke nyttevektene for < 50 000/µl til både < 30 000/µl og 30-50 000/µl helsetilstandene. Nyttevektene brukt er kombinerte data fra romiplostim-studien og undersøkelse i den generelle befolkningen i Storbritannia. Tilbakemelding Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter er at det kan være noe forskjell i livskvalitet for pasienter med blodplatetall < 30 000/µl og > 50 000/µl, og at vedvarende trygge blodplatetall har betydning for livskvaliteten. Legemiddelverket vurderer derfor at livskvalitetsvektene for helsetilstanden < 30 000/µL kan være noe overestimert. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for å belyse virkningen av en noe lavere (-10 %) nyttevekt for denne tilstanden. Analysen viser at denne endringen har stor betydning for resultatet i analysen.

Som nevnt har Grifols valgt å bruke livskvalitetsverdier fra NICE sin vurdering av romiplostim. Legemiddelverket vurderer det som en svakhet at livskvalitetsdata innsamlet i den kliniske studien ikke inngår i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket har forsøkt å validere dataene i modellen opp mot dataene fra FIT-studiene. Da Grifols ikke antar behandlingsspesifikke nyttevekter har dette liten innvirkning på resultatet.

I tillegg til nyttevektene knyttet til de ulike helsestadiene ved grupperte blodplatetall, er det egne nyttevekter dersom pasienten opplever en alvorlig hjerneblødning. I denne nyttevekten er det også inkludert et ytterligere nyttetap forbundet med det å måtte ha behov for hjelp i hverdagen (dependancy) (22). Nyttetapet knyttet til det å måtte ha behov for hjelp er ikke dokumentert hos denne pasientgruppen spesifikt (cITP). Derimot er nyttetap hos pasienter som har behov for hjelp av andre studert hos pasienter som har opplevd hjerneblødning/slag. Den aktuelle studien hvor Grifols henter nyttevektene som anvendes hos pasienter etter de har fått slag (22), har studert livskvaliteten skilt på grad av uførhet og avhengighet av hjelp[3]. Nytteverdien på 0,326 er gjennomsnittet av de to mest alvorlige gradene av uførhet og avhengighet etter slag (mRS 4 og mRS 5), hvor 41 % av pasientene var avhengig av hjelp i hverdagen.

Health state	Reported Utility	Carer disutility	Total utility
Severe disability post ICH <30,000/µL	0,326	-0,162	0,164
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	0,326	-0,162	0,164
Severe disability post ICH >50,000/µL	0,326	-0,162	0,164

Legemiddelverket vurderer at nyttevektene som inngår i helsestadiene etter hjerneslag i seg selv er svært lave, og av samme lave verdi uavhengig av blodplatetallet. Kilden er dog plausibel, men koblingen til blodplatetall er usikker. Legemiddelverket har sammenlignet nyttevektene i fostamatinib-modellen med nytteverdier fra en annen metodevurdering for pasienter som har opplevd slag (36). I denne metodevurderingen var tilsvarende nyttevekt 0,365, og dermed omtrent på samme nivå som det Grifols har antatt i modellen (0,326).

Videre mener Legemiddelverket at et ytterligere fratrekk i nyttevektene for å være avhengig av hjelp, trolig vil føre til en dobbeltelling. 41 % av pasientene i kilden for den opprinnelige nyttevekten (0,365) mottok hjelp fra omsorgsperson og dette vil da allerede være inkludert. En total nyttevekt på 0,164 er også vesentlig lavere enn det Legemiddelverket tidligere har mottatt og benyttet i vurderinger med tilsvarende helsetilstander/hendelser (36). Legemiddelverket har derfor fjernet det ekstra nyttetapet knyttet til å måtte motta hjelp i sine analyser.

Videre var ikke nyttevektene i opprinnelig innsendt modell aldersjustert, og på forespørsel fra Legemiddelverket oppdaterte Grifols modellen med aldersjusterte nyttevekter. Legemiddelverket godtar gruppering av livskvalitet etter blodplatetall for helsetilstandene, samt samme livskvalitetsverdier for begge behandlingsarmene i modellen. Nyttetap som følge av bivirkninger er tatt fra litteraturen (Tabell 12) og romiplostim-vurderingen. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for innvirkningen av å

[3] Modified Rankin Scale (mRS) is a commonly used scale for measuring the degree of disability or dependence in the daily activities of people who have suffered a stroke or other causes of neurological disability.

benytte andre nyttevekter for tilstanden etter hjerneslag. Disse viser at endringer har mindre betydning for resultatet i analysen.
Legemiddelverket godtar unntaksvis at det benyttes livskvalitetsdata fra litteraturen når det ble innsamlet livskvalitetsdata i de kliniske studiene og vil påpeke at det er en svakhet at det ikke benyttes data fra de kliniske studiene, samt at den helserelaterte livskvaliteten for helsestadiet 30-50 000/µl kan være noe overestimert.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes fostamatinib med «watch-and-rescue»-behandling. Resultatene av kostnadseffektivitetsanalysen er presentert som en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER), dvs. merkostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) eller som merkostnad per vunne leveår (life years gained, LYG).

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Grifols har utviklet en Markov-modell basert på kliniske studiedata fra FIT1, FIT2 og FIT3 samt vurderingene til kliniske eksperter. Modellen sammenligner behandling med fostamatinib med «watch-and-rescue» og er oppsummert i Tabell 15.

Tabell 15. Oppsummering av Grifols hovedanalyse

Populasjon	Voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (cITP) som har mottatt median 3 tidligere behandlinger.
Tidshorisont	40 år (livstid)
Intervensjon	Fostamatinib
Komparator	«Watch and rescue»
Utfallsmål	Inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Perspektiv	Begrenset samfunnsperspektiv (inkluderte kostnadsaspektet som følge av tid brukt på behandling)
Diskonteringsrate	4 % for kostnader og nytte

I modellen startet samtlige pasienter i helsetilstanden uten respons (blodplatetall < 30 000/µl) og uten noen tidligere hjerneblødninger, såkalt «normal ITP-funksjonalitet». For hver modellsyklus kan pasientene flytte mellom følgende helsetilstander:

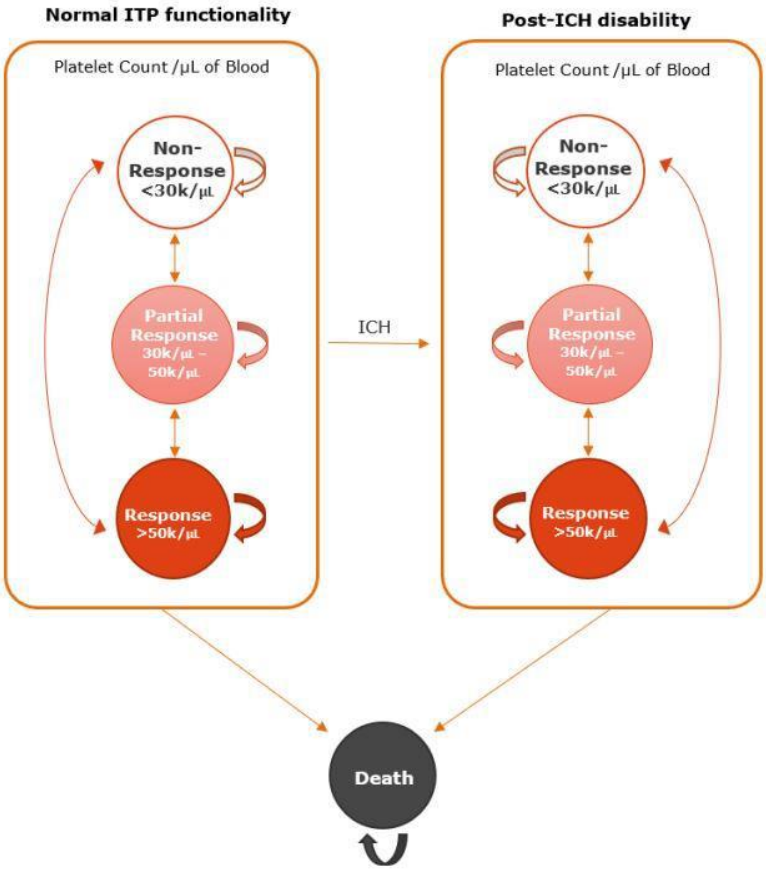
- uten respons (< 30 000/µl)
- delvis respons (30 000 - 50 000/µl)
- respons (> 50 000/µl)
- hjerneblødning
- død (absorberende tilstand)

Dersom pasienten opplever en hjerneblødning er det en viss sannsynlighet for at den er såpass alvorlig at vedkommende blir permanent funksjonshemmet og dermed flytter over til «post ICH disability»-delen av modellen (se Figur 7), med de samme helsetilstandene (med unntak av ICH) som for pasienter med

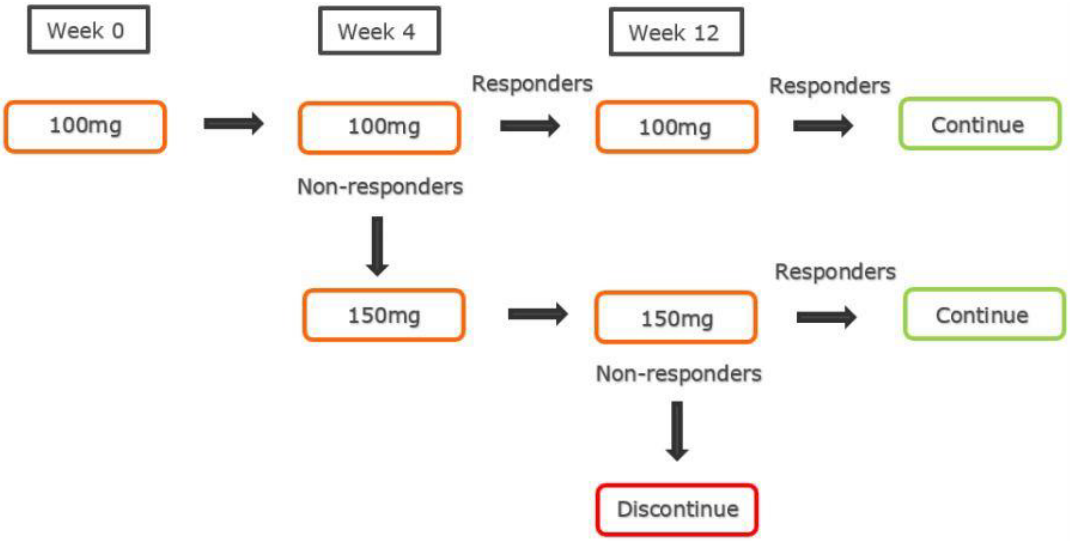
normal ITP-funksjonalitet, men hvor andre kostnader, nyttevekter og overgangssannsynligheter er gjeldende. Det er i modellen ikke mulig å oppleve flere hjerneblødninger. Selve overgangssannsynlighetene er presentert i Appendiks 1.

Pasienter som ikke responderer på fostamatinib eller er i «watch and rescue»-armen er antatt å forbli uten respons (< 30 000/µl), mens de som responderer på fostamatinib flytter til delvis respons (30-50 000/µl) eller respons (> 50 000/µl). De som responderer i uke 4 fortsetter på 100 mg fostamatinib to ganger daglig, mens de som ikke responderer eskalerer til 150 mg to ganger daglig i 8 uker. De som responderer etter 12 uker vil fortsette på 150 mg to ganger daglig, mens de som fortsatt ikke responderer etter 12 uker blir flyttet til «watch and rescue»-strategien. Pasienter som fortsatt responderer etter 24 ukers behandling, er antatt å opprettholde responsen ut tidshorisonten (livstid). De som responderte på 150 mg to ganger daglig får sin dose redusert til 100mg to ganger daglig etter 1 år. Doseringsveien for fostamatinib er gjengitt i Figur 8.

I hver syklus har pasienten en risiko for å oppleve ulike blødningshendelser basert på antall blodplater (< 30 000/µl, 30 000 – 50 000/µl, eller > 50 000/µl). Videre ble det i modellen antatt at behandlingen ble avsluttet etter 15 år, men at behandlingseffekten varer livet ut. Grifols argumenterte med at lignende effekt har blitt observert med bl.a. eltrombopag (37) og romiplostim. Det ble gjennomført intern, ekstern og kryssvalidering av modellen. I tillegg ble modellen også validert av en norsk klinisk ekspert.



Figur 7 Modellstruktur. ICH = intracerebral hemorraghe (hjerneblødning)



Figur 8 Doseringsalgoritme for fostamatinib ved de ulike målepunktene som inngår i modellen (kilde: Grifols).

Legemiddelverkets vurdering
Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon, og Legemiddelverket mener den valgte modellstrukturen egner seg til å modellere behandlingsforløpet for cITP-pasienter.

Videre blir det antatt i modellen at de som responderer på 150 mg to ganger daglig etter 1 år, får sin dose redusert til 100 mg to ganger daglig, men opprettholder tilsvarende grad av respons. Det ble også antatt at behandlingen blir avsluttet etter 15 år, men at behandlingseffekten vedvarer for den gjenstående tiden i modellen (25 år). I mangel på kliniske data har Legemiddelverket etter dialog med kliniske eksperter kommet frem til at disse to antagelsene er for usikre og av for liten klinisk plausibilitet til å inkluderes i Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket har derfor antatt at pasientene vil fortsette på dosen de stod på når 24-ukers perioden var over. Legemiddelverket har også lagt til grunn at behandlingen vil fortsette også etter 15 år hos respondere i henhold til tilbakemeldinger fra kliniske eksperter (se Kapittel 4.2.3).

4.1.1 Analyseperspektiv

Grifols har valgt et begrenset samfunnsperspektiv i analysen, og inkludert produktivitetstap i forbindelse med spesialistbesøk. Kostnader og effekter er diskontert med 4 % årlig, og tidshorisonten er 40 år, noe som tilsvarer livstid for denne pasientgruppen.

Legemiddelverkets vurdering
Analyseperspektiv, diskontering og tidshorisont i analysen er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer, og vi godtar følgelig dette.

4.1.2 Kostnader og ressursbruk (input data)

Den helseøkonomiske modellen inkluderer direkte kostnader som legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, kostnader ved alvorlige blødninger, bivirkninger og oppfølging, samt indirekte kostnader relatert til produktivitetstap som følge av tid brukt på besøk til spesialist.

4.1.2.1 Direkte kostnader

Legemiddel- og administrasjonskostnader

Prisen på behandlingen per pasient avhenger av hvor høy dose det er behov for, for å kunne stabilisere blodplatetallet på et tilstrekkelig nivå. Anbefalt startdose er på 100 mg 2 ganger daglig. 4 uker etter oppstart kan dosen økes til 150 mg 2 ganger daglig, basert på platetall og tolerabilitet. Legemiddelkostnaden per måned per pasient er henholdsvis 39 901 NOK og 59 626 NOK (maks AUP ekskl. mva.), for 200 og 300 mg daglig dose med fostamatinib. Årlige legemiddelkostnader per pasient blir da mellom 478 812 og 715 512 NOK (maks AUP ekskl. mva.).

Andel pasienter som ble behandlet med henholdsvis 100 mg eller 150 mg to ganger daglig i Grifols basecase kan sees Tabell 16. Siden fostamatinib blir administrert oralt inkluderte ikke Grifols noen

administrasjonskostnader i sin basecase. Tabell 17 viser kostnadene for fostamatinib (Tavlesse) slik de er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 16. Dosering av fostamatinib i firmas basecase

Syklus	Andel av pasienter behandlet med hhv. 100 mg og 150 mg to ganger daglig	
	100 mg 2 ganger daglig	150 mg 2 ganger daglig
1	100 %	0 %
2-3	32 %	68 %
4-11	40 %	60 %
12+	100 %	0 %

Tabell 17. Legemiddelkostnader for fostamatinib (Tavlesse)

Legemiddel	Dose	Antall	AUP (NOK) inkl. mva.
Tavlesse (fostamatinib)	100 mg	60	49 875,80
	150 mg	60	74 532,30

I «watch and rescue»-armen blir «rescue»-behandling gitt når blodplateantallet faller. Tabell 18 viser andelen som blir behandlet i hver helsetilstand per syklus. Raten av «rescue»-behandling ble tatt fra FIT1- og FIT2-studiene.

Tabell 18. Rate av «rescue»-behandling i hver helsetilstand per 4-ukers syklus i «watch and rescue»-armen og ved ikke respons på fostamatinib

	Blodplatetall		
Helsestadium:	< 30 000/µl	30-50 000/µl	> 50 000/µl
Hendelse	Sannsynlighet / 4-ukers syklus	Sannsynlighet / 4-ukers syklus	Sannsynlighet / 4-ukers syklus
Rate for "Rescue"-event	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pasienter som mottar «rescue»-behandling mottar immunoglobulin og metylprednisolon, og i tillegg mottar 20 % blodplatetransfusjon. Disse andelene ble basert på antagelser og er gjengitt Tabell 19.

Tabell 19. Ressursbruk i forbindelse med «rescue»-treatment i «watch and rescue»-armen.

Behandling	Andel som mottar behandling
IV immunoglobulin (IVIg)	100 %
Oral metylprednisolon	100 %
Blodplatetranfusjon	20 %

Tabell 20 viser behandlings og administrasjonskostnader for «rescue»-behandling. For IV immunoglobulin og blodplatetransfusjon har Grifols inkludert en administrasjonskostnad på 3 039 NOK (38). Blodplatetransfusjonskostnaden var basert på DRG 816P (39).

Tabell 20. Kostnader for «rescue»-behandling i «watch and rescue»-armen.

Behandling	Dose	Kostnad per enhet (NOK)	Kostnad per dose (NOK)	Administrasjons-kostnader
IV immunoglobulin	0,4g/kg x 5	533,26/g	84 651,03	3 039
Oral metylprednisolon	1g daglig I 7 dager	306,70/g	1 642,20	0
Blodplatetransfusjon	1 gang	Per transfusjon	5 634	3 039

Alvorlige blødninger

Alvorlige blødninger inkludert i modellen er hjerneblødninger, gastrointestinale blødninger og andre blødninger med eller uten sykehusinnleggelse. Frekvensen av blødningshendelser for pasienter med blodplateantall under 30 000/µl ble hentet fra romiplostim-studien (40), mens frekvensen av blødningshendelser for pasienter med blodplateantall over 50 000/µl ble hentet fra Allen et al 2016 (23). Frekvensen av blødningshendelser for de i helsestadiet 30 – 50 000/µl ble antatt å være et gjennomsnitt av pasientene < 30 000/µl og > 50 000/µl. Frekvensen av sykehusinnleggelser ble hentet fra det nordiske pasientregisteret for romiplostim (41). Andelen som opplever de ulike blødningshendelsene i hver helsetilstand er oppsummert i Tabell 21.

Tabell 21. Rate av alvorlige blødningshendelser per modellsyklus.

	Blodplatetall		
	< 30 000/µl	30-50 000/µl	> 50 000/µl
Hendelse (blødningsrelatert)	Sannsynlighet/ 4-ukers syklus	Sannsynlighet/ 4-ukers syklus	Sannsynlighet/ 4-ukers syklus
Hjerneblødning	0,008	0,004	0
Post-Intracranial Disability	0,001	0,0005	0
Gastrointestinale blødninger	0,004	0,002	0,0006
Andre blødninger med sykehusinnleggelse	0,02	0,008	0,005
Andre blødninger uten sykehusinnleggelse	0,12	0,08	0,03

Kostnader for ulike blødningshendelser ble hentet fra DRG-registeret og er gjengitt i Tabell 22.

Tabell 22. Kostnader for alvorlige blødningshendelser.

Hendelse	Kostnad (NOK)	Beskrivelse	Kilde
Hjerneblødning	239 240	Annen intrakraniell vaskulær operasjon, 1C Operasjon for intrakraniell aneurisme, vaskulær anomali eller hemangiom, 1D Intrakraniell cerebrospinal fluid shuntoperasjon.	DRG: 1B (39)
Gastrointestinale blødninger	46 083	Komplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen.	DRG: 174/175N (39)
Andre blødninger med sykehusinnleggelse	48 144	Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD m/ u bk.	Gjennomsnitt av 398/399 (39)

Andre blødninger uten sykehusinnleggelse	3 069	Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet.	DRG: 916O (39)

Kostnader etter hjerneblødning

Kostnader etter en eventuell hjerneblødning ble inkludert for de to første årene etter en slik hendelse. Kostnadene ble tatt fra en svensk studie av Lekander et al 2017 (42). Kostnadene ble konvertert til NOK, og beregnet til å være NOK 1 740 811. Sannsynligheten for at pasienten får en hjerneblødning som fører til ekstra kostnader de påfølgende to årene ble beregnet til å være 0,11 % for ikke-respondere og 0,05 % for de med delvis respons per modellsyklus.

Tabell 23. Estimerte kostnader etter hjerneblødning basert på Lekandet et al.(42)

		Sykehusopphold (NOK)	Spesialistbesøk utenfor sykehus (NOK)	Fastlege (NOK)	Hjemme-tjeneste (NOK)	Boende på omsorgshjem (NOK)
År 1	mRS 4	42 295	3,358	1,374	23,684	15,071
	mRS 5	5,537	1,605	1,069	23,264	31,476
År 2	mRS 4	4,899	954	674	65,931	12,448
	mRS 5	2,465	656	550	31,999	46,221

Sannsynligheten for kostnader etter hjerneblødning per syklus kan sees i Tabell 24. Sannsynligheten for kostnader etter hjerneblødning ble beregnet ved å ta andelen med mRS4 og mRS5 fra Rodriguez-Castro et al. 2019 (43) og gange det med sannsynligheten for å oppleve en hjerneblødning (23;40).

Tabell 24. Sannsynlighet for kostnader etter hjerneblødning i hver helsetilstand

Blodplater	Sannsynlighet for post-hjerneblødningskostnader per syklus
< 30 000/µl	0,11 %
30-50 000/µl	0,05 %
> 50 000 µl	0 %

Rutineundersøkelser

Frekvensen (Tabell 25) og kostnader (Tabell 26) av spesialistkonsultasjoner, blodprøver og laboratorieundersøkelser var basert på estimat fra eksperter.

Tabell 25. Rutineundersøkelser per syklus

Ressursbruk	Ingen respons <30 000/µl	Delvis respons 30-50 000/µl	Respons >50 000 µl
Spesialistkonsultasjon	0,75	0,33	0,08
Blodtest	1,00	0,33	0,17
Biokjemi	0,17	0,00	0,00

Tabell 26. Kostnader for rutineundersøkelser

	Kostnad (NOK)	Kilde
Spesialistkonsultasjon	1 312	3ad Konsultasjon hos spesialist + 4a1 Tillegg for fullstendig undersøkelse ved godkjent spesialist (44)

Blodtest	246	701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttmåling, differensialtelling og MCV) (44)
Biokjemi	126	706f Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttmåling, differensialtelling og MCV) (44)

Prekirurgisk profylakse

Prekirurgisk profylakse er antatt å være lik mellom armene og er derfor ikke inkludert. Men pasienter med < 30 000/µl blodplater må ha profylakse før kirurgi, denne kostnaden er inkludert i modellen og antatt å være lik kostnaden av «rescue»-behandling. Andel pasienter som mottok prekirurgisk profylakse ble antatt å være lik de som mottar kirurgi i den generelle befolkningen, og ble beregnet til å være 3,43 % per syklus ved 65 år, og øker med alder i modellen (45).

Bivirkninger

Analysen inkluderer bivirkninger som forekom hos minst 5 % av pasientene i en studiearm i de kliniske studiene FIT1 og FIT2. Kostnader for bivirkninger er gjengitt i Tabell 27.

Tabell 27. Kostnader for bivirkninger. Kilde: Grifols

Bivirkning	Kostnad (NOK)	Kommentar	Referanse
Diarrhea (diaré)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Hypertension (høyt blodtrykk)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Nausea (kvalme)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
ALT increased (økning i markør på leverskade)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
AST increased (økning i markør på leverskade)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Dizziness (with a fall) (svimmelhet som fører til fall)	27,668	Care for dizziness	DRG: 65 Svimmelhet (39)

Epistaxis (neseblødning)	1,642	Two physician visits including treatment of epistaxis	4x 3ad Consultation with specialist x2 100 Treatment of epistaxis (44)
Upper RTI (infeksjon i øvre luftveier)	35,066	Treatment of inflammation of the upper respiratory tract	DRG: 68/69 Otitis media og øvre luftveisinfeksjon >17 år m/u (39)
Urinary Tract Infection (urinveisinfeksjon)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Abdominal pain (magesmerter)	2,290	Consultation in case of abdominal pain	DRG: 906C Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen (39)
Fatigue	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Pyrexia (feber)	38,547	Treatment of fever (Average for different levels of complications and in- and outpatient care)	DRG: 419/420 Feber av ukjent årsak >17 år m/bk and u/bk (39)
Headache (hodepine)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Rash (utslett)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Chest pain (brystsmerter)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)
Anemia (anemi)	7,009	Specialist visits and one blood transfusion	916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer (39)
Petechiae (punktvise blødninger i hud eller slimhinne)	1,650	Two physician visits and one sample (e.g. blood)	2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller (44)

Legemiddelverkets vurdering
Grifols har levert en modell med oppdaterte kostnader og ressursbruk etter tilbakemelding fra Legemiddelverket. Legemiddelverket mener de viktigste kostnadene og ressursbruk er inkludert og tilstrekkelig begrunnet i den oppdaterte modellen. Legemiddelverket tror Grifols har overestimert kostnadene for pasienter de 2 første årene etter hjerneblødning, fordi DRG-koden for hjerneblødning allerede inkluderer opptil 50 sykehusdøgn, men aksepterer dette fordi det i liten grad påvirker resultatene av analysen.
Legemiddelverket godtar ressurbruk og kostnader i den oppdaterte modellen.

4.1.2.2 Indirekte kostnader
Kostnader for tidsbruk i forbindelse med behandling for pasienten er også inkludert i analysen. Dette inkluderer reisetid og tidsbruk forbundet med gjennomføring av ulike tester hos spesialist. Det ble antatt at hvert besøk til spesialist med tilhørende tester tok 4 timer til en timekostnad på NOK 237 (46). Indirekte kostnader knyttet til spesialistbesøk for de ulike helsetilstandene er gitt i Tabell 28.

Tabell 28. Indirekte kostnader i Grifols basecase

	Ingen respons < 30k/µL	Delvis respons 30k/µL-50k/µL	Respons > 50k/µL
Indirekte kostnader (NOK)	1659,00	632,00	237,00

Legemiddelverkets vurdering
Grifols har inkludert kostnad for tidsbruk i forbindelse med behandling. En kostnad på 237 NOK per time og en antagelse om at 4 timer ble brukt for hvert besøk til spesialist, samt testen for å undersøke blodplatetallet. Legemiddelverket mener det er naturlig at blodprøve og spesialistbesøk blir gjennomført samtidig, og har derfor kun lagt den laveste frekvensen til grunn for beregningene av indirekte kostnader. Legemiddelverket godtar 4 timer per spesialistbesøk. De oppdaterte indirekte kostnadene i Legemiddelverkets sin hovedanalyse kan sees i Tabell 29. Endring av denne kostnadsparameteren har liten betydning på resultatet.

Tabell 29. Indirekte kostnader per syklus i Legemiddelverket sin hovedanalyse

	Non-response <30k/µL	Delvis respons 30k/µL-50k/µL	Respons >50k/µL
Indirekte kostnader (NOK)	948,00	312,84	161,16

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets basecase analyse

Resultater fra grunnanalysen til Grifols er vist i tabellen under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP ekskl. mva.

Tabell 30: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte verdier. Basert på maks AUP uten mva.

	Fostamatinib (Tavlesse)	«Watch and rescue»	Differanse
Totale kostnader	5 327 053	3 975 053	1 352 064
Totale QALYs Totale leveår	9,93 12,90	8,21 11,26	1,72 1,64
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			787 329 825 073

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse (Tabell 32). Forutsetningene er som i Grifols analyse bortsett fra:

- Mottatt ny modell fra Grifols hvor aldersjustering av nyttevekter er utført i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.
- Endret alder fra 60 år til 54 år i henhold til studiepopulasjonen i de kliniske studiene og intervallet norske klinikere har estimert (50-60 år).
- Endret antagelsen om dosereduksjon av fostamatinib etter 1 år til at pasienter fortsetter på den dosen de har oppnådd respons med i henhold til tilbakemelding fra klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.
- Fjernet antagelse knyttet til nyttetap ved behov for hjelp av omsorgspersoner i hverdagen etter hjerneslag, grunnet dobbelttelling med den generelle nyttevekten for helsetilstanden post-hjerneslag.
- Fjernet antagelsen om at pasienter med respons automatisk stopper behandlingen med fostamatinib etter 15 år.
- Nedjustert de indirekte kostnadene forbundet med reise- og tidsbruk.

Innvirkningen de ulike endringene ovenfor har på resultatet er vist i Tabell 31.

Legemiddelverket vurderer at det er vanskelig å anslå forventet effektvarighet av fostamatinib, se hovedsakelig i Kapittel 3.4.1. Grifols har antatt at dersom pasienter fremdeles står på behandling med fostamatinib ved 24 uker, og har et blodplatetall ≥ 50 000/µl, vil alle fortsette behandlingen (i 15 år i firmaets grunnanalyse) og ingen av disse vil noen gang miste effekt. Utfra FIT3-dataene er der imidlertid lite trolig at alle pasienter med effekt ved 24 uker har varig effekt over en livstidshorisont. Kliniske

eksperter Legemiddelverket har samarbeidet med mener det ikke er usannsynlig at en stor andel av responderende pasienter vil opprettholde langvarig respons, men at det sannsynligvis er noen som vil miste respons over tid, i likhet med andre medikamenter som TPO-RA. Resultatene er svært sensitive for endringer i responsvarighet, og det mangler dokumentasjon til å fastslå effektvarighet av fostamatinib i en livstidshorisont. Legemiddelverket har lagt til grunn vedvarende respons dersom man står behandling med fostamatinib etter 24 uker for resultatene i Tabell 32, men anser det som et svært optimistisk estimat, og ber om at scenarioanalysene 1-5 i Tabell 33 tas hensyn til i totalvurderingen av fostamatinib.

Tabell 31. Trinnvise endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse og påvirkningen dette har på IKER.

Parameter	Beskrevet	Grifols basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse	Endring i IKER
Alder ved baseline	3.1	60 år	54 år	- ca. 2000
Aldersjusterte nyttevekter	3.4.3	Ikke inkludert	Inkludert	+ ca. 117 000
Nyttetap for pasienten selv ved behov for å motta hjelp fra omsorgsperson	3.4.3	Inkludert	Ikke inkludert	+ ca. 20 000
Dosereduksjon for responderende pasienter	4.1	Etter 1 år	Ikke inkludert, antatt samme dose som ved oppnådd respons	+ ca. 251 000
Behandlingsstopp med vedvarende respons	4.1	Etter 15 år	Ikke inkludert, pasienter med respons vil fortsette behandling	+ ca. 662 000
Indirekte kostnader	4.1.2.2	Ingen respons: NOK 1 659 Delvis respons: NOK 632 Respons: NOK 237	Ingen respons: NOK 948 Delvis respons: NOK 313 Respons: NOK 161	+ ca. 18 000

Tabell 32: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks. AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Fostamatinib (Tavlesse)	«Watch and rescue»	Differanse
Totale kostnader (NOK)	7 565 208	4 585 153	2 980 055
Totale QALYs Totale leveår	11,44 14,98	9,79 13,46	1,65 1,53
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 809 833 1 952 665

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Grifols har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som ifølge Grifols har størst påvirkning på IKER i sin grunnanalyse er legemiddelkostnadene og andre kostnader forbundet med helsestadiene (oppfølging og annen behandling).

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 33 under.

Tabell 33: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
1	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	99,5 %*	1 948 809
2	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	99 %*	2 082 239
3	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	95%*	2 878 519
4	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	90%*	3 617 152
5	Sannsynlighet per syklus (måned) for opprettholdelse av respons etter 24 uker	Svært usikkert, men uendret (100 %)	Et gjennomsnitt av de tidligere syklusene**	4 808 013
6	Nyttevektene i post ICH-helsestadiet	Uendret	20 % høyere ved blodplatetall 30-50 000 og 50 % høyere ved blodplatetall >50 000	1 820 245
7	Nyttevekt for helsetilstanden < 30 000/µL	Uendret	10 % lavere nyttevekt (0,72) for helsetilstanden < 30 000/µL	1 722 880

*den resterende andelen flyttet til delvis respondenter (30 000-50 000/µL – helsestadiet).

**2,73 % i 30 000/µL – helsestadiet (ikke-respondent), 13,98 % i 30 000-50 000/µL – helsestadiet (delvis respondenter) og 83,29 % i 50 000/µL – helsestadiet (respondent).

Scenario 1-5

Som påpekt i resultatkapittelet vurderer Legemiddelverket at det er krevende å anslå en forventet varighet av effekt. Grifols har antatt at dersom pasienter fremdeles står på behandling med fostamatinib ved 24 uker, og disse har et blodplatetall ≥ 50 000/µl, vil alle fortsette behandlingen (i 15 år i firmaets

grunnanalyse) og ingen av disse vil noen gang miste effekt. Dette er beskrevet nærmere i Kapittel 3.4.1. I kolonne fire i Tabell 33 ser man andelen som opprettholder respons hver måned i de ulike scenarioene, men beregnet IKER dersom dette legges til grunn med Legemiddelverkets øvrige endringer vist i Tabell 31.

Scenario 1:
Legemiddelverket har utført ulike scenarioanalyser for denne parameteren. I Tabell 33 ser vi effekten av å justere andelen som opprettholder respons etter uke 24 og for den resterende tidshorisonten i modellen. I scenario 1 opprettholder 99,5 % av pasientene respons hver måned, og følgelig vil 0,5 % av pasientene miste effekt hver måned. Hvis man f.eks. antar at 100 pasienter har respons ved 24 uker og fortsetter behandlingen, og at 0,5 % mister effekten hver måned, vil det være 9 pasienter som fremdeles har effekt ved enden av tidshorisonten i modellen (etter 40 år).

Scenario 5:
I scenario 5 er andelen som mister respons beregnet som et gjennomsnitt av andelen pasienter som gjennom studieperioden i FIT1 ikke oppnådde/oppnådde respons. Gitt at pasientene som fortsetter i modellen etter 24 uker har opprettholdt effekten over hele den 24-uker lange tidsperioden, er et scenario hvor de mister responsen med samme rate som de som «aldri» oppnådde langvarig høyere blodplateantall trolig pessimistisk.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Merkostnad for fostamatinib sammenliknet med «watch and rescue» (akuttbehandling og placebo) i Legemiddelverket sitt hovedscenario er:
1,81 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
1,95 mill. NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

I denne metodevurderingen er det kun beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, da det er legemiddelkostnadene for fostamatinib som i all hovedsak driver budsjettberegningene. Legemiddelverket har lagt til grunn budsjettberegningene som ble innsendt av Grifols. Legemiddelverket gjorde justeringer ved at kun legemiddelkostnader ble inkludert i beregningene samt at det ble antatt at alle pasienter som er aktuelle for behandling med fostamatinib vil få behandlingen gitt at behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten. Øvrige parametere i budsjettanalysen ble holdt uendret. Grifols har anslått at om lag [redacted] vil være aktuelle for behandling med fostamatinib det første året etter innføring, og deretter vil det tilkomme [redacted] per år i Norge. Grifols har vært i kontakt med en norsk kliniker til å estimere pasientantallet. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at kanskje 10–20 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med fostamatinib hvert år i Norge, og at det er opptil 25-30 eksisterende pasienter som kunne være aktuelle for å forsøke fostamatinib innledningsvis ved en eventuell innføring. Det må antas at ikke alle disse vil få effekt av behandlingen, og det er usikkert hvor lenge de som får effekt i gjennomsnitt vil stå på behandlingen.

Legemiddelverket har på bakgrunn av innspill fra norske klinikere estimert at det vil tilkomme 10-20 pasienter årlig som vil kunne være aktuelle for behandling med fostamatinib, og velger derfor å benytte at det som et mellomanslag vil være 15 nye pasienter årlig som vil starte behandling med fostamatinib. Legemiddelverket har også langt til grunn en oppstartspopulasjon på 35 pasienter, som et mellomanslag mellom det de norske klinikerne forteller og det Grifols har antatt. Ytterligere informasjon om budsjettberegningene kan sees i Appendiks 3.

<u>Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:</u>
Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med fostamatinib (Tavlesse) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent 16 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Det er det første året etter eventuell innføring hvor budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er størst (18 millioner NOK inkl. mva.), med bakgrunn i en større opphentingspopulasjon. Budsjettkonsekvensene vil deretter falle noe i år 2, men så fortsette å øke. Dette er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons og fortsette behandling fra ett år til det neste, samtidig som 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons (i henhold til studiedata, modell og SPC). Dersom en høyere andel pasienter oppnår respons og fortsetter behandling enn det som er observert i de kliniske studiene, vil budsjettkonsekvensene følgelig øke.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av fostamatinib vil kunne medføre mindre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av mindre bruk av helsepersonell og utstyr

tilknyttet «watch and rescue»-behandling, men disse kostnadene er små og ikke inkludert i budsjettberegningene fra hverken Grifols eller Legemiddelverket.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av fostamatinib (Tavlesse) i henhold til bestilling 2019_041: *fostamatinib (Tavlesse) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling*. Vurderingen har tatt utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Grifols, og Legemiddelverket har utført en kostnad-per-QALY-analyse for behandling med fostamatinib sammenlignet med placebo/«watch and rescue».

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Fostamatinib er en ny behandling som er aktuell for pasienter som allerede har mottatt tidligere behandling mot cITP uten å oppnå tilstrekkelig effekt. Tidligere behandlinger inkluderer blant annet kortikosterioder, TPO-RA og rituksimab (off-label) samt kirurgisk fjerning av milten (splenektomi).

- De to placebokontrollerte identiske studiene FIT1 og FIT2 danner hovedgrunnlaget for Legemiddelverkets vurdering av effekt. I begge studiene hadde 18 % av pasientene i behandlingsarmen stabil respons (studiens primære endepunkt), mot henholdsvis ingen i placebogruppen i FIT1 og 4 % i placebogruppen i FIT2. En andel av pasientene viser altså effekt av fostamatinib, i en pasientpopulasjon med manglede effekt av flere tidligere behandlinger og som anses som vanskelig å behandle. Konfidensintervallene er imidlertid vide, og det er usikkert hvor mange som vil få effekt i klinisk praksis. Pasienter med manglende effekt skal avslutte behandling etter 12 uker.
- Studienes primære endepunkt er basert på blodplatetall, som et surrogatendepunkt for blødninger. Blodplatetall er generelt ansett som et valid surrogatendepunkt for blødningsrisiko, mens blødningsrisiko er mer utfordrende å måle. Frekvens og alvorlighet av blødninger var inkludert som sekundære endepunkter i FIT-studiene, og viste numerisk litt færre (ikke statistisk signifikant) blødninger hos pasienter behandlet med fostamatinib, men tallene er lite representative siden pasienter med høyest blødningsrisiko av etiske årsaker var ekskludert fra studiene. Effekten av fostamatinib på blødningsrisiko er derfor ukjent, og bruk at eksterne data for beregning av blødningsrisiko bidrar til usikkerhet i analysene.
- FIT1- og FIT2-studiene undersøkte effekt av fostamatinib i kun 6 måneder. Varigheten av responsen ble videre undersøkt i forlengelsesstudien FIT3 i opptil 5 år. FIT3 var en enarmet studie, hvor varighet av effekt er basert på svært få pasienter. Dataene fra denne studien er derimot nyttige for å vurdere hvorvidt Grifols` antagelse om vedvarende effekt etter 24 uker for pasienter med respons er en plausibel antagelse. Utfra FIT3-dataene er der imidlertid lite trolig at alle pasienter med effekt ved 24 uker har varig effekt. Kliniske eksperter Legemiddelverket har samarbeidet med mener det ikke er usannsynlig at en stor andel av responderende pasienter vil opprettholde langvarig respons, men at det sannsynligvis er noen som vil miste respons over tid, i likhet med andre medikamenter som TPO-RA.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Kronisk ITP er en sykdom hvor pasienter ved alvorlige tilfeller kan oppleve indre blødninger som kan være livstruende og ressurskrevende å behandle. For pasienter som er aktuelle for behandling med

fostamatinib, er sammenlignings-alternativet «watch and rescue», som innebærer at pasienten ikke mottar noen kontinuerlig behandling, men en akutt og kortvarig behandling for raskt å øke blodplatetallet til et akseptabelt nivå ved behov. Ved behandling med fostamatinib vil det kunne være behov for færre slike akutte og kortvarige «rescue»-behandlinger fordi blodplatetallet holder seg stabilt høyere for noen pasienter.

- Prisen på behandlingen per pasient avhenger av hvor høy dose det er behov for, for å kunne stabilisere blodplatetallet på et tilstrekkelig nivå. Anbefalt startdose er 100 mg 2 ganger daglig. 4 uker etter oppstart kan dosen økes til 150 mg 2 ganger daglig, basert på platetall og tolerabilitet. Legemiddelkostnaden per måned per pasient er henholdsvis 39 901 NOK og 59 626 NOK (maks AUP ekskl. mva.), for 200 og 300 mg daglig dose med fostamatinib. Årlige legemiddelkostnader per pasient blir da mellom 478 812 og 715 512 NOK (maks AUP ekskl. mva.).
- Legemiddelverket har beregnet en IKER for behandling med fostamatinib sammenlignet med «watch and rescue» på omtrent 2 millioner NOK (maks AUP ekskl. mva.).
- Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at dette trolig er et optimistisk estimat som underestimerer IKER, og ber om at scenarioanalysene 1-4 som belyser avtagende respons over tid i Tabell 33 tas hensyn til i totalvurderingen av fostamatinib. I disse scenarioene varierer IKER mellom ca. 2 – 3,6 millioner NOK (maks AUP ekskl. mva.).

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

ITP kan variere betydelig i alvorlighetsgrad, fra et asymptomatisk sykdomsbilde uten behov for behandling, til behandlingskrevende med betydelig fare for potensielt dødelige indre blødninger. Denne metodevurderingen omfatter pasienter med behandlingskrevende cITP som er refraktære overfor annen behandling.

- Legemiddelverkets beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Det er flere usikkerhetsmomenter i vurderingen av fostamatinib til behandling av kronisk ITP hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling. Usikkerheten er blant annet knyttet til:

- *Varighet av behandlingsrespons*
  Grifols har antatt og modellert at alle pasientene som ved siste målepunkt i FIT1 og FIT2 fremdeles hadde et stabilt blodplatetall ≥ 50 000/µl, vil fortsette behandlingen (i 15 år i firmaets grunnanalyse) og ingen av disse vil noen gang miste effekt. Utfra FIT3-dataene er det imidlertid lite trolig at alle pasienter med effekt ved 24 uker har varig effekt over en livstidshorisont. Resultatene er veldig sensitive for denne responsparameteren, og Legemiddelverket finner det svært krevende å estimere en eksakt verdi som denne kan ligge på i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har antatt vedvarende respons i hovedanalysen, men anser det som et svært optimistisk estimat, og ber om at scenarioanalysene 1-4 i Tabell 33 tas hensyn til i totalvurderingen av fostamatinib. Legemiddelverket mener også det er lite sannsynlig at alle

pasienter som har respons automatisk avslutter behandling med fostamatinib etter 15 år med vedvarende effekt og har isteden antatt at pasienter som har effekt fortsetter behandlingen.

- *Livskvalitetsdata er hentet fra eksterne kilder*
  Det er en svakhet ved analysene at livskvalitetsdata som ble samlet inn i FIT-studiene ifølge Grifols ikke kunne benyttes i analysene, og at livskvalitetsdata dermed måtte hentes fra eksterne kilder. Legemiddelverket vurderer videre at nyttevektene som inngår i helsestadiene etter hjerneslag er svært lave, og av samme lave verdi uavhengig av blodplatetallet. Kilden er dog plausibel, men koblingen til blodplatetall er usikker. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for innvirkningen av å benytte andre nyttevekter for denne tilstanden. Disse viser at endringen fører til en noe høyere IKER, men totalt sett har liten betydning for resultatet i analysen. Legemiddelverket har også vurdert at livskvalitetsvektene for helsetilstanden < 30 000/µL kan være noe overestimert, basert på tilbakemelding fra kliniske eksperter. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser for innvirkningen av å benytte en noe lavere (-10%) nyttevekt for denne tilstanden. Analysen viser at denne endringen har stor betydning for resultatet i analysen og fører til en lavere IKER.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med fostamatinib (Tavlesse) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 16 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, og 18 millioner det første året. Dette er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons og fortsette behandling fra ett år til det neste, samtidig som at 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons. Dersom en høyere andel pasienter oppnår respons og fortsetter behandling enn det som er observert i de kliniske studiene, vil budsjettkonsekvensene følgelig øke.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av fostamatinib vil kunne medføre mindre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av mindre bruk av helsepersonell og utstyr tilknyttet «watch and rescue»-behandling, men disse kostnadene er små og ikke inkludert i budsjettberegningene fra hverken Grifols eller Legemiddelverket.

Statens legemiddelverk, 05-07-2022

Anette Grøvan
enhetsleder

Ane Funderud
Ida Kommandantvold
Kaspar Nieland
Morten Søndenå
saksutredere

REFERANSER

1. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol 2018;93(7):921-30.
2. Oslo Universitetssykehus. Immunologisk trombocytopeni (ITP) - Behandling. Tilgjengelig fra: https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/immunologisk-trombocytopeni-itp-behandling#symptomer
3. Ghanima WH, Pål Andre; Lindås, Roald; Schjesvold, Fredrik; Stensvold, Einar. Nasjonalt handlingsprogram for diagnose og behandling av immun trombocytopeni (ITP) hos barn og voksne. 2011.
4. Norsk helseinformatikk. Primær immun trombocytopeni (ITP). 2020. Tilgjengelig fra: https://nhi.no/sykdommer/blod/blodningssykdommer/primar-immun-trombocytopeni/
5. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. EClinicalMedicine 2019;14:80-7.
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Tavlesse. 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_no.pdf
7. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(22):3780-817.
8. Norsk elektronisk legehåndbok. Trombocyttransfusjoner. 2020. Tilgjengelig fra: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/behandlinger/Trombocyttransfusjoner
9. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Octagam. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5362.pdf
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Solu-Medrol. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4067.pdf
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Dexametason Abcur. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8816.pdf
12. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Prednisolon. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06527.pdf
13. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol 2019;94(5):546-53.
14. European Medicines Agency. Clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/153191/2013. 2014. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune-thrombocytopenia
15. Ghanima W. KOL interview. 2020.

16. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances 2019;3(22):3780-817.
17. European Medicines Agency. Tavlesse EPAR - Public assessment report. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. ROMIPLOSTIM FOR THE TREATMENT OF CHRONIC IMMUNE OR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP)[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/documents/manufacturers-submission2
19. Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. J Med Econ 2012;15(2):313-31.
20. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. Curr Med Res Opin 2010;26(8):1893-903.
21. NICE. ROMIPLOSTIM FOR THE TREATMENT OF CHRONIC IMMUNE OR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (ITP). 2008.
22. Dewilde S, Annemans L, Lloyd A, Peeters A, Hemelsoet D, Vandermeeren Y, et al. The combined impact of dependency on caregivers, disability, and coping strategy on quality of life after ischemic stroke. Health and Quality of Life Outcomes 2019;17(1):31.
23. Allen R, Bryden P, Grotzinger KM, Stapelkamp C, Woods B. Cost-Effectiveness of Eltrombopag versus Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia in England and Wales. Value Health 2016;19(5):614-22.
24. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. CNS Drugs 2004;18(13):911-32.
25. Zhang L, Guo X, Zhang J, Chen X, Zhou C, Ge D, et al. Health-related quality of life among adults with and without hypertension: A population-based survey using EQ-5D in Shandong, China. Sci Rep 2017;7(1):14960.
26. Hagiwara Y, Shiroiwa T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. Pharmacoeconomics 2018;36(2):215-23.
27. NICE. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. 2019.
28. Lutomski JE, Krabbe PFM, Bleijenberg N, Blom J, Kempen GIJM, MacNeil-Vroomen J, et al. Measurement properties of the EQ-5D across four major geriatric conditions: Findings from TOPICS-MDS. Health and quality of life outcomes 2017;15(1):45-.
29. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Med Decis Making 2006;26(4):410-20.
30. NICE. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ID414][lest]. Tilgjengelig fra:

https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monotherapy-cell-therapeutics2
31. Matza LS, Sapra SJ, Dillon JF, Kalsekar A, Davies EW, Devine MK, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. Eur J Health Econ 2015;16(9):1005-18.
32. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Qual Life Res 2011;20(4):601-8.
33. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and quality of life outcomes 2010;8:50-.
34. Doble B, Pufulete M, Harris JM, Johnson T, Lasserson D, Reeves BC, et al. Health-related quality of life impact of minor and major bleeding events during dual antiplatelet therapy: a systematic literature review and patient preference elicitation study. Health and quality of life outcomes 2018;16(1):191-.
35. Sonnenberg FA, Burkman RT, Hagerty CG, Speroff L, Speroff T. Costs and net health effects of contraceptive methods. Contraception 2004;69(6):447-59.
36. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport Repatha. 2016. Tilgjengelig fra: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/R/Repatha_Refusjonsrapport_evolokumab.pdf
37. González-López TJ, Pascual C, Álvarez-Román MT, Fernández-Fuertes F, Sánchez-González B, Caparrós I, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol 2015;90(3):E40-3.
38. NoMA. Oppdatert enhetskostnadsdatabase.[lest]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/nyheter/oppdatert-enhetskostnadsdatabase
39. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf
40. GERNSHEIMER TB, GEORGE JN, ALEDORT LM, TARANTINO MD, SUNKARA U, MATTHEW GUO D, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2010;8(6):1372-82.
41. Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, Bahmanyar S, Ghanima W, Kilpatrick K, et al. Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2019;17(6):912-24.
42. Lekander I, Willers C, von Euler M, Lilja M, Sunnerhagen KS, Pessah-Rasmussen H, et al. Relationship between functional disability and costs one and two years post stroke. PLOS ONE 2017;12(4):e0174861.
43. Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, Santamaría M, López-Dequidt I, López-Loureiro I, et al. Influence of Sex on Stroke Prognosis: A Demographic, Clinical, and Molecular Analysis. Frontiers in Neurology 2019;10(388).
44. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020

[lest]. Tilgjengelig fra: https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2019-2020.pdf

45. Overview of the UK population - Office for National Statistics[lest]. Tilgjengelig fra: https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/articles/overviewoftheukpopulation/august2019

46. NoMA. Oppdatert enhetskostnadsdatabase[lest]. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/nyheter/oppdatert-enhetskostnadsdatabase

47. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: OVERGANGSMATRISER FOR «WATCH AND RESCUE»-ARMEN

Overgangsmatrise for fostamatinib-armen fra baseline til uke 4 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for fostamatinib-armen fra 5-12 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for fostamatinib-armen fra uke 13-24 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	**Partial response 30,000/µL-50,000/µL**	**Response >50,000/µL**	**Severe disability post ICH <30,000/µL**	**Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL**	**Severe disability post ICH >50,000/µL**
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for fostamatinib-armen fra uke 24 og for den resterende tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	**Partial response 30,000/µL-50,000/µL**	**Response >50,000/µL**	**Severe disability post ICH <30,000/µL**	**Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL**	**Severe disability post ICH >50,000/µL**
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for «watch and-rescue»-armen fra baseline til uke 0-4 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for «watch and rescue»-armen fra baseline til uke 5-12 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for «watch and rescue»-armen fra baseline til uke 13-24 i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL
Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Overgangsmatrise for «watch and rescue»-armen fra baseline til uke 24 og for den resterende tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen, sannsynlighet per måned, firmaets grunnanalyse.

	Non-response <30,000/µL	Partial response 30,000/µL-50,000/µL	Response >50,000/µL	Severe disability post ICH <30,000/µL	Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	Severe disability post ICH >50,000/µL

Non-response <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial response 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Response >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH <30,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH 30,000/µL-50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Severe disability post ICH >50,000/µL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med «watch and rescue»-strategi.

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 hentet fra den kliniske studien og validert med norske kliniske eksperter.

2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[5] . Tabell A1 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) $APT = QALYs_A - P_A$

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[5] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 34: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	54
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	24,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	10,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**13,6**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell A1 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[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene[7] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [8]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[9], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[10].

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (47), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[11(] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[12] av rådata fra Stavem et al[13]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i

---

[6] SSB. Dødelighetstabeller [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.

[7] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

[8] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

[9] Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

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.

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

[11] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

[12] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

[13] Stavem- personlig kommunikasjon

helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[14]. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[14] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A1: 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	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I denne metodevurderingen er det kun beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, da det er legemiddelkostnadene for fostamatinib som i all hovedsak driver budsjettberegningene. Legemiddelverket har lagt til grunn budsjettberegningene som ble innsendt av Grifols. Legemiddelverket gjorde justeringer ved at kun legemiddelkostnader ble inkludert i beregningene samt at det ble antatt at alle pasienter som er aktuelle for behandling med fostamatinib vil få behandlingen gitt at behandlingen innføres i spesialisthelsetjenesten. Øvrige parametere i budsjettanalysen ble holdt uendret. Grifols har anslått at om lag [redacted] vil være aktuelle for behandling med fostamatinib det første året etter innføring, og deretter vil det tilkomme [redacted] per år i Norge. Grifols har vært i kontakt med en norsk kliniker for å estimere pasientantallet. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at kanskje 10–20 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med fostamatinib hvert år i Norge, og at det er opptil 25-30 eksisterende pasienter som kunne være aktuelle for å forsøke fostamatinib innledningsvis ved en eventuell innføring. Det må antas at ikke alle disse vil få effekt av behandlingen, og det er usikkert hvor lenge de som får effekt i gjennomsnitt vil stå på behandlingen.

Legemiddelverket har på bakgrunn av estimatet fra kliniker på 10-20 nye pasienter årlig som er aktuelle for behandling med fostamatinib, valgt å benytte et mellomanslag på 15 nye pasienter årlig. Legemiddelverket har også lagt til grunn en oppstartspopulasjon på 35 pasienter, som et mellomanslag mellom det de norske klinikerne forteller og det Grifols har antatt.

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

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tavlesse, samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med «watch and rescue» i de første fem årene, er presentert i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Tavlesse besluttes å tas i bruk. Dersom Tavlesse IKKE blir tatt i bruk er pasientantallet som behandles med «watch and rescue» som i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter årlig som er forventet å bli behandlet med Tavlesse og «watch and rescue» over den neste femårs-perioden – dersom Tavlesse tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavlesse + "watch and rescue"	35	22	25	28	31
"Watch and rescue" alene	0	40	52	64	76

Tabell 2: Antall pasienter årlig som er forventet å bli behandlet med Tavlesse og «watch and rescue» over den neste femårs-perioden – dersom Tavlesse IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavlesse + "watch and rescue"	0	0	0	0	0
"Watch and rescue" alene	35	62	77	92	107

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Kostnadene i budsjettberegningene er basert på samme forutsetninger som i den helseøkonomiske analysen. Når kun legemiddelkostnader legges til grunn har Grifols anslått følgende årskostnader per pasient, dersom pasienten har respons på Tavlesse. For de pasientene som i dag mottar «watch and rescue» alene er kostnadene som i nederste rad.

Tabell 3: Årlig legemiddelkostnad per pasient (maks AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tavlesse + "watch and rescue"	727 315	727 315	727 315	727 315	727 315
"Watch and rescue" alene	212 485	212 485	212 485	212 485	212 485

Videre i budsjettanalysen er det antatt at omtrent 20 % av pasientene som forsøker Tavlesse vil oppleve respons og fortsette behandling fra ett år til det neste, samtidig som 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons (i henhold til studiedata, modell og SPC). Dersom en høyere andel pasienter oppnår respons og fortsetter behandling enn det som er observert i de kliniske studiene, vil budsjettkonsekvensene følgelig øke.

A.1.3 Budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i siste rad i Tabell 4. Budsjettkonsekvensene er beregnet pr. år.

Tabell 4: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (maks AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kostnader for Tavlesse+"watch and rescue" for pasienter som forsøker, samt pasienter som responderer, dersom Tavlesse blir innført	*25 456 025*	*16 000 930*	*18 182 875*	*20 364 820*	*22 546 765*
Kostnader for "watch and rescue» alene for pasienter som forsøker, men ikke responderer på Tavlesse, dersom Tavlesse blir innført	*0*	*8 499 400*	*11 049 220*	*13 599 040*	*16 148 860*
Totalkostnader for Tavlesse+"watch and rescue" dersom Tavlesse BLIR innført	25 456 025	24 500 330	29 232 095	33 963 860	38 695 625
Kostnader for "watch and rescue» alene dersom Tavlesse IKKE blir innført	7 436 975	13 174 070	16 361 345	19 548 620	22 735 895
Budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	**18 019 050**	**11 326 260**	**12 870 750**	**14 415 240**	**15 959 730**

- *Konklusjon budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten*

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med fostamatinib (Tavlesse) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent 16 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Det er det første året etter eventuell innføring hvor budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er størst (18 millioner NOK inkl. mva.), med bakgrunn i en større opphentingspopulasjon. Budsjettkonsekvensene vil deretter falle noe i år 2, men så fortsette øke. Dette er basert på at omtrent 20 % av pasientene som forsøker fostamatinib vil oppleve respons og

fortsette behandling fra ett år til det neste, samtidig som 80 % vil forsøke behandling, men avslutte grunnet manglende respons (i henhold til studiedata, modell og SPC). Dersom en høyere andel pasienter oppnår respons og fortsetter behandling enn det som er observert i de kliniske studiene, vil budsjettkonsekvensene følgelig øke.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. En eventuell innføring av fostamatinib vil kunne medføre mindre besparelser for spesialisthelsetjenesten i form av mindre bruk av helsepersonell og utstyr tilknyttet «watch and rescue»-behandling, men disse kostnadene er små og ikke inkludert i budsjettberegningene fra hverken Grifols eller Legemiddelverket.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Grifols comments to NoMA report ID 2029_041 Fostamatinib (Tavlesse®) for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments

Refractory chronic ITP is a rare and severe disease. The patient population in Norway is small but with a clear need for new and approved therapeutic options.

Grifols would like to emphasize what NoMA states about chronic ITP, the condition can vary considerably in severity, from asymptomatic illness with no need for treatment to a very severe condition with a significant risk of potentially fatal bleedings. The latter is the case for the patient population eligible for treatment with Tavlesse® in Norway. According to clinical practice refractory patient are considered to have tried corticosteroids, thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RA) and rituximab (off label), some patients have also undergone splenectomy. Remaining options are chemotherapy and various immunosuppressive drugs, but their use is based on limited evidence, and none are approved for the treatment of ITP.

Tavlesse® is a new treatment option, used to treat chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients refractory to other treatments and offers a new mechanism of action. Tavlesse® is the first and only SYK (spleen tyrosine kinase) inhibitor indicated in adult patients with chronic ITP who are refractory to other treatments. It is the only targeted agent that reduces the immune system's destruction of platelets, which are critical for blood clotting and healing. Tavlesse® is the first new class of drug for treating chronic ITP in over a decade, addressing the unmet needs of patients who live with this disease In Norway.

It is always a challenge to model rare disease, with inherent issues of small sample sizes and a high variability in the natural history and effectiveness of comparators. Grifols has, in the cost-effectiveness analysis, made every effort to synthesize available evidence and to capture the progression of disease over time. The effectiveness used in the analysis is directly informed by the extensive clinical program of FIT1, FIT2, and FIT3 providing robust evidence of the effect size of Tavlesse® compared to the relevant comparator watch and rescue. FIT3 demonstrates the long-term effect of Tavlesse® with up to five years of follow-up. NoMA identifies the long-term response to Tavlesse® to be uncertain however, it should be noted that few treatments in an orphan disease have this solid evidence base for duration of response.

Finally, the introduction of Tavlesse® in Norway will have a limited budget impact with an estimated 8-12 new patients per year.