

Hurtig metodevurdering

Lonsurf (trifluridin/tipiracil) til
tredjelinjebehandling eller senere av
metastaserende kolorektalkreft

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

07-04-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for trifluridin/tipiracil (Lonsurf) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Lonsurf er et legemiddel til behandling av metastaserende kolorektalkreft (mCRC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av mCRC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 165 pasienter er aktuelle for behandling med Lonsurf hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Servier.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert, kontrollert fase III studie (RECOURSE) og en fase II studie. Begge studiene inkluderte pasienter med mCRC som er tidligere behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. Legemiddelverket har valgt å legge studien RECOURSE til grunn for dokumentasjon av effekt og sikkerhet. I studien sammenlignes Lonsurf mot placebo. Studien viste at median total overlevelse var signifikant bedre med Lonsurf enn placebo (7,2 måneder vs. 5,2 måneder.)

Legemiddelverket mener at effekten av Lonsurf sammenlignet med placebo er godt dokumentert.

Langvarighet

Legemiddelverket vurderer at mCRC kan kreve langvarig behandling og oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at mCRC oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Alvorlighetsgraden vil påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at mCRC for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14–18 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Lonsurf står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Legemiddelverket vurderer at kriteriet for kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Lonsurf sammenlignet med BSC:

- 837 339 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 540 768 NOK per vunnet leveår

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke Lonsurf kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Lonsurf ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lonsurf (trifluridin/tipiracil). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av trifluridin/tipiracil (T/T) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 165 pasienter er aktuelle for behandling med T/T hvert år i Norge.

Langvarighet

Metastatisk kolorektalkreft (mCRC) er en kronisk tilstand. Det er behov for eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at mCRC kreft oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden vil påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at mCRC for den aktuelle populasjonen behandlet med standardbehandling (dagens «best supportive care») har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14–18 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

De nasjonale retningslinjene for 3. eller 4. linjebehandling av mCRC kommer ikke med noen sterke anbefalinger for disse behandlingslinjene. I klinisk praksis vil det heller ikke være noen standardbehandling T/T vil fortrenge, men vil anvendes i tillegg til dagens «best supportive care»-behandling. Relevant komparator vil derfor være ingen behandling (placebo).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Servier har valgt å slå sammen resultatene fra studien RECOURSE (oppdaterte effektdata) og fase II studien som grunnlag for sine effektestimater. Legemiddelverket mener studien RECOURSE alene er tilstrekkelig for å belyse effekt og sikkerhet i relevant pasientpopulasjon og legger denne til grunn i sin vurdering. De oppdaterte resultatene fra RECOURSE studien (89 % av pasientene er døde) viser at median totaloverlevelse er på hhv. 7,2 måneder og 5,2 måneder for T/T og placebo. Median progresjonsfri overlevelse fra samme studie er på hhv. 2,0 måneder vs. 1,7 måneder for T/T og placebo. Legemiddelverket vurderer at effekt og bivirkninger fra studien RECOURSE er representativ for norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De alvorligste observerte bivirkningene hos pasienter som mottar T/T er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet. De hyppigst observerte bivirkningene ($\geq 30\%$) hos pasienter som mottar T/T er nøytropeni (54 % [35 % $\geq$ grad 3]), kvalme (39 % [1% $\geq$ grad 3]), fatigue (35 % [4 % $\geq$ grad 3]), anemi (32 % [13 % $\geq$ grad 3]) og leukopeni (31 % [12 % $\geq$ grad 3]).

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av T/T står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetningene lagt til grunn for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til Servier, bortsett fra følgende:

- Effektdata er kun hentet fra RECOURSE, dvs. det er ikke anvendt sammenslått data
- Parametriseringen av OS er endret fra log-logistisk til generalisert gamma
- Tidshorizonten er endret fra 10 til 4 år
- Produksjonsvirkninger er ikke inkludert (gjelder både for pasient og pårørende)
- Prisene er omregnet fra AIP til AUP eks. mva

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

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	T/T	BSC	Differanse
Totale kostnader	209 433	103 350	106 082
Totale QALYs	0,50	0,37	0,13
Totale leveår	0,80	0,61	0,20
Merkostnad per vunnet QALY			837 339
Merkostnad per vunnet leveår			540 768

Merkostnad for T/T sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maks AUP er:

837 339 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

540 768 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket vurderer at kriteriet for kostnadseffektivitet ikke er oppfylt.

Budsjettkonsekvenser

På grunn av utfallet av kostnadseffektivitetsvurderingen har Legemiddelverket kun gjennomført en svært enkel budsjettvurdering. Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk T/T ved behandling av mCRC vil være om lag 19,5 millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller ikke Lonsurf kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
SØKNADSLØGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 KOLOREKTAL-KREFT.....	12
ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.3 BEHANDLING AV METASTATISK KOLOREKTALKREFT I 3.LINJE ELLER SENERE	14
1.3.1 Behandling med trifluridine/tipiracil	14
1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	14
1.3.3 Komparator	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	16
2.1.1 Sammenslåtte data	17
3 PICO	18
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	18
3.2 INTERVENSJON	19
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 Effekt	20
3.4.2 Bivirkninger	23
3.4.3 Helsenytt/helsetap	24
4 ØKONOMISK ANALYSE.....	26
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	26
4.1.1 Analyseperspektiv.....	27

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	27
4.2	RESULTATER	31
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	31
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	31
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	32
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	33
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	34
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	34
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN OG BUDSJETTVIRKNING	34
6	DISKUSJON	35
6.1	REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	35
7	KONKLUSJON	37
	REFERANSER	38
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	39
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	40

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Servier
Preparat:	Lonsurf
Virkestoff:	Trifluridin/tipiracil
Indikasjon:	Lonsurf er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler.
ATC-nr:	L01BC59
Prosess	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-11-2016
Saksbehandling startet	07-12-2016
Opphold i saksbehandlingen	29 dager
Vedtak fattet	06-04-2017
Saksbehandlingstid:	61 dager
Saksutredere:	Helle Endresen Randi Krontveit Marianne Rolstad
Kliniske eksperter:	Tormod Kyrre Guren, Oslo Universitetssykehus
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AIC	Akaike's Information Criterion
AIP	Apotekets innkjøpspris
AUP	Apotekets utsalgspris
BSC	Best supportive care
CRC	Kolorektalkreft
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EGFR	Endothelial growth factor receptor
FLIRI	5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og irinotecan (dag 1)
FLOX	5-fluorouracil (bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)
FOLFIRI	5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og irinotecan
FOLFOX	5-fluorouracil (bolus + 2 døgn kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin
KM	Kaplan-Meier
mCRC	metastatisk kolorektalkreft
OS	Overall Survival (totaloverlevelse)
PFS	Progression Free Survival (progresjonsfri overlevelse)
PH	Proportional hazard
RFB	Regorafenib
T/T	Trifluridin/tipiracil
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Trifluridin/tipiracil (T/T) er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. Denne metodevurderingen vurderer kostnadseffektiviteten ved hjelp av en cost-utility analysis (CUA) hvor T/T + best supportive care (BSC) sammenlignes med best supportive care (BSC)

1.2 KOLOREKTAL-KREFT

Kolorektalkreft (CRC) er en kreftsvulst i tykk- eller endetarm, i de aller fleste tilfellene er CRC av typen adenokarsinom, en ondartet svulst utgått fra kjertelvev i tarmslimhinnen. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, kan kreftceller spre seg til andre deler av kroppen og produsere metastatiske tumorer, oftest i lymfeknuter, lever og lunger.

I Norge er CRC den nest hyppigste kreftformen for både menn og kvinner etter prostata- og brystkreft. I Norge ble det registrert over 4 000 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i 2012, og det har vært en markant økning i insidensraten for begge kjønn de siste 50 årene. I 2022-26 anslås antall nye tilfeller per år å være økt til 5 000. Antall tilfeller av tykktarmskreft er tilnærmet likt fordelt mellom kvinner og menn, mens endetarmskreft er omtrent 50 % hyppigere blant menn. Omtrent 5 % av alle menn, og 4 % av alle kvinner vil rammes av tykk- og endetarmskreft innen fylte 75 år (1).

Overlevelsen for både tykk- og endetarmskreft har økt jevnt de siste tiårene med introduksjon av moderne kjemoterapi, økt reseksjon av levermetastaser og tillegg av målrettet biologisk terapi (2). Medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom betraktes som palliativ behandling, med gevinster som forlenget levetid, symptomlindring og bedre/forlenget opprettholdelse av livskvalitet.

Basert på tall fra Kreftregisteret har median overlevelse ved metastatisk sykdom økt fra 5 til 10 måneder, med en større økning i overlevelse for yngre pasienter. Omlag 50 % av alle pasienter med CRC utvikler metastaser og 50 % av pasientene med metastaser progredierer til andre- og tredjelinjebehandling.

Pasientgrunnlag for T/T

T/T skal benyttes i 3. linjebehandling eller senere av mCRC. Servier har på grunnlag av tallene fra Kreftregisteret med framskriving i populasjon anslått at om lag 165 pasienter er aktuelle for behandling med T/T.

ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (ref [lovdata](#)):

a) – legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom

d) – kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling

Kriterium a

Trifluridin/tipiracil vil brukes til behandling av mCRC, en sykdom som Legemiddelverket anser som alvorlig.

Legemiddelverket har tidligere vurdert medikamentell behandling av mCRC (3), og konkluderte med at mCRC er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket vurderer at det faglige kriteriet med hensyn til alvorlighet av sykdommen er oppfylt.

Kriterium d

Det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften sier at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med mCRC. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14–18 QALY.

1.3 BEHANDLING AV METASTATISK KOLOREKTALKREFT I 3.LINJE ELLER SENERE

1.3.1 Behandling med trifluridine/tipiracil

Indikasjon

Trifluridin/tipiracil er indisert til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti- VEGF-midler og anti-EGFR-midler.

Virkningsmekanisme

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbasert nukleosidanalogue, trifluridin og en tymidinfosforylase (TPase)-hemmer, tipiracilhydroklorid, i et molarforhold på 1:0,5.

Etter opptak i kreftceller blir trifluridin fosforylert av tymidinkinase, videre metabolisert i celler til et deoksyribonukleinsyre (DNA)-substrat og inkorporert direkte i DNA, slik at det interfererer med DNA-funksjonen og dermed forbygger celleproliferasjon.

Trifluridin nedbrytes imidlertid raskt av TPase og metaboliseres lett ved førstepassasjeeffekten etter oral administrasjon, og derfor er TPase-hemmeren tipiracilhydroklorid tilsatt.

Dosering

Den anbefalte startdosen av Lonsurf hos voksne er 35 mg/m²/dose gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 av hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

De alvorligste observerte bivirkningene hos pasienter som får T/T er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet. De hyppigst observerte bivirkningene ($\geq 30\%$) hos pasienter som får T/T er nøyтроpeni (54 % [$35\% \geq \text{grad 3}$]), kvalme (39 % [$1\% \geq \text{grad 3}$]), fatigue (35 % [$4\% \geq \text{grad 3}$]), anemi (32 % [$13\% \geq \text{grad 3}$]) og leukopeni (31 % [$12\% \geq \text{grad 3}$]).

De vanligste bivirkningene som medfører seponering av behandling, dosereduksjon, doseutsettelse eller doseavbrudd hos pasienter som får T/T er nøyтроpeni, generell helseforverring, anemi, febril nøyтроpeni, fatigue, diaré og dyspné.

Det henvises til SPC for ytterligere beskrivelse (4).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i tykktarm og endetarm inneholder faglige anbefalinger for valg av aktuelle behandlingsmetoder. For de fleste pasienter med inoperable metastaser er det hensiktsmessig med palliativ kjemoterapi for å utsette progresjon, forlenge livet og opprettholde livskvaliteten. 5-

fluorouracil (5-FU) og kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin (FLOX) eller irinotekan (FLIRI) er anbefalt som førstelinjebehandling for de fleste pasienter.

KRAS/BRAF-status er kjente prognostiske faktorer som har betydning for responsrate og overlevelse hos pasienter med mCRC som vurderes for anti-EGFR terapi.

Pasienter kan være aktuelle for 3. og evt. 4. linjes behandling etter progresjon på 5-FU, irinotekan- og oksaliplatinholdige regimer. Det er allmenntilstanden som er den viktigste faktoren for om pasienten er aktuell for videre medikamentell behandling.

Multikinasehemmeren regorafenib anbefales ikke rutinemessig på grunn av begrenset nytteverdi og risiko for betydelig toksisitet, men kan være et alternativ hos pasienter i god allmenntilstand.

1.3.3 Komparator

T/T er indisert til voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. T/T vil med foreliggende retningslinjer og indikasjon komme i tredje- og/ eller senere behandlingslinjer av mCRC og således ikke fortrenge noen behandling.

Et annet legemiddel regarofinib (Stivarga) er nevnt i retningslinjene, men Legemiddelverket har konkludert at behandling med regarofinib ikke er kostnadseffektiv. Regarofinib er foreløpig ikke tatt i bruk i stor grad og således er legemidlet ikke en relevant komparator.

Legemiddelverket og produsent vurderer derfor at BSC er den mest relevante komparatoren ettersom ingen behandling vil fortrenge per i dag.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Servier har utført et litteratursøk basert på PICO¹ for å identifisere relevante studier som kan benyttes i den helseøkonomiske modellen. Relevant søkestrategi og videre utvelgelse av studiene er mangelfull beskrevet. Servier identifiserte to randomiserte kliniske studier fra litteratursøket. Studiene ble vurdert som relevante med tanke på behandling med T/T sammenlignet med placebo i tredje- eller senere linjer. Det er denne pasientpopulasjonen som er relevant for metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen. Effektdataene som brukes i den innsendte helseøkonomiske modellanalysen er hentet fra disse studiene.

	Fase II (5)	RECOURSE (fase III studie) (6)
Lokasjon	Japan	Australia, Europa, Japan, USA
Design	Multisenter, randomisert (2:1), dobbelt blindet, placebokontrollert	
Pasientpopulasjon	• Tidligere behandling med ≥ 2 regimer av godkjent standardterapi • Adekvat benmarg, lever og nyre funksjon ved studiestart	
	• Alder ≥ 20 år • ECOG ≤ 2 • Histologisk eller cytologisk bekreftet inoperabel metastatisk adenokarsinom • Refraktær eller intolerant til fluoropyrimidine, irinotecan, oksaliplatin	• Alder ≥ 18 år • Pasienter med biopsi-dokumentert adenokarsinom i kolon eller rektum • ECOG ≤ 1 • Pasienter med tidligere behandling med følgende: fluoropyrimidin, bevacizumab, irinotecan og oxaliplatin, og panitumumab eller cetuximab for pasienter med KRAS-villtype
Intervensjon	35 mg/m ² /dose trifluridin/tipiracil Gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 av hver 28-dagers syklus.	
Komparator	Placebo Placebotablett matchet til aktiv behandling	
Behandlingstid i studien	• Behandling frem til progresjon eller uakseptable bivirkninger • Ingen overkrysning mellom gruppene etter progresjon eller toksisk effekt.	
Primære utfallsmål	• Total overlevelse (OS)	
Sekundære utfallsmål	• Progresjonsfri overlevelse (PFS) • Tid til behandlingsslutt (TTF) • Sykdoms kontrollrate (DCR) • Varighet av respons • Sikkerhet og tolerabilitet	
	• Responsrate	• Total responsrate (ORR) • Subgruppe analyse på KRAS status

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Randomiseringen i RECURSE studien ble stratifisert med hensyn til tumorstatus (villtype eller mutert KRAS), tid fra diagnose av metastatisk sykdom (≥ 18 mnd eller < 18 mnd) og geografisk område. Tumorrespons og progresjon ble vurdert av «investigator» hver 8. uke med RECIST v 1.1.

Randomisering i fase II studien ble utført ved hjelp av minimiseringsmetoden med baseline ECOG status 0 vs 1 eller 2 som allokeringfaktor. Alle pasienter ble undersøkt hver andre uke og diagnostisk blide ble tatt hver 8. uke.

I studiene var det tillatt med dosejustering.

2.1.1 Sammenslåtte data

Servier har valgt å slå sammen data fra fase II studien og RECURSE studien da med oppdaterte effektdata. Begrunnelsen for dette er «å få meningsfullt antall placebobehandlede pasienter». Effektdata slås sammen ved å benytte en log rank test og Kaplan-Meier overlevelseskurver.

Legemiddelverkets vurdering

I fase II studien inkluderes pasienter med ECOG status 2, mens disse pasientene var ekskludert i RECURSE. Imidlertid var det få pasienter i fase II studien med ECOG status 2 (kun 3 %) og pasientene var ellers sammenlignbare i de to studiene. Det er også en liten forskjell mellom studiene i definisjonen av progresjonsfri overlevelse.

RECURSE studien er en internasjonal studie, i motsetning til fase II studien som kun inkluderte japanske pasienter. Firmaet har levert inn data som viser at geografisk tilhørighet ikke hadde innvirkning på effektresultatene. For bivirkninger er det ikke benyttet sammenslåtte data, men data direkte fra RECURSE studien. Legemiddelverket mener at studien RECURSE er av god kvalitet og gjenspeiler relevant pasientpopulasjon i høyere grad enn fase II studien. Den sammenslåtte analysen gir heller ikke mer informasjon utover det vi har i RECURSE studien. Metaanalysen for sammenslåing av data er mangelfullt beskrevet og vektingen av studiene kommer ikke frem. Servier hevder at det ikke er tegn til heterogenitet, men estimerer på heterogeniteter er ikke innrapportert. Med bare to studier inkludert i metaanalysen er dette en lite balansert konklusjon. Legemiddelverket mener det er en helt tydelig heterogenitet, og spesielt for OS er det relativt stor forskjell i punkttestimatene for fase II studien sammenliknet med RECURSE. Svakheterne i metaanalysen gjør at effektstørrelsen blir svært usikker og Legemiddelverket velger derfor å benytte effektdata fra studien RECURSE alene inn i den helseøkonomiske modellen.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

T/T er forventet brukt iht. indikasjon, dvs i tredjelinje eller senere til pasienter med mCRC som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika i RECURSE og fase II studien er vist i Tabell 2

Tabell 2: Pasientkarakteristika

	Fase II studie		RECURSE	
	T/T (n=112)	Placebo (n=57)	T/T (n=534)	Placebo (n=266)
Alder, median (range)	63 (28 – 80)	62 (39 – 79)	63 (27 – 82)	63 (27 – 82)
Kjønn (M)	57 %	49 %	61 %	62 %
Geografisk lokasjon	Japan: 100 %	Japan: 100 %	Japan: 33 % Europa 51 % USA 12 % Australia: 4 %	Japan: 33 % Europa 50 % USA 13 % Australia: 4 %
ECOG status				
0	64 %	61 %	56 %	55 %
1	33 %	37 %	44 %	45 %
2	3 %	2 %	-	-
Primær tumor				
Kolonkreft	56 %	63 %	63 %	60 %
Rektalkreft	44 %	37 %	37 %	40 %
Antall palliative kjemoterapier	2: 15 % ≥3: 85 %	2: 23 % ≥3: 77 %	2: 18 % 3: 22 % ≥4: 60 %	2: 17 % 3: 20 % ≥4: 63 %

Innsendt modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen er basert på sammenslåtte data fra RECURSE og fase II studien.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjonen i RECURSE er mer representativ for norsk klinisk praksis enn fase II studien fordi sistnevnte kun hadde inkludert japanske pasienter. Norsk pasientpopulasjon vil være mer

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

heterogen og med et betydelig innslag av andre etnisiteter. Legemiddelverket anvender derfor data fra RECOURSE i metodevurderingen og kun disse omtales videre.

Alle inkluderte pasienter hadde metastatisk sykdom og hadde blitt behandlet med standard behandlingsregime iht. norsk klinisk praksis. Populasjonen inkludert i studien er generelt lik pasienter i norsk klinisk praksis.

I følge indikasjonordlyden kan pasienter som ikke anses som kandidater for tilgjengelige terapier motta dette legemidlet. Denne pasientpopulasjonen er ikke inkludert i studien, og det vil være usikkert hvilken effekt T/T har for denne pasientpopulasjonen.

Pasientpopulasjonen i RECOURSE studien har en median alder som er i samsvar med klinikers tilbakemelding om populasjonens gjennomsnittsalder (60 – 65år). Legemiddelverket kan ikke utelukke at i klinisk praksis vil pasienter med ECOG 2 kunne få T/T, da dette er sistelinjebehandling. Disse pasientene ble inkludert i fase II studien, men ikke i RECOURSE studien.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen brukt i analysene, dvs. pasienter med mCRC i tredjelinje eller senere som er tidligere behandlet med tilgjengelig standardterapi, eller som er vurdert uegnet for disse behandlingene.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at behandling med T/T i klinisk praksis vil være i tråd med godkjent preparatomtale.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Dosering og behandlingsvarighet i studiene er i samsvar med preparatomtalen. Pasienter i studien RECOURSE som mottok T/T ble behandlet frem til progresjon målt ved RECIST v1.1, klinisk progresjon, uakseptable bivirkninger, tilbaketrekking fra studien, død eller klinikers avgjørelse om at avslutting av behandling vil være det beste for pasienten. Godkjent SPC anbefaler behandling så lenge kliniske fordeler sees eller inntil uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket tolker dette som behandling frem til progresjon.

Innsendt modell

I en 14-dagers periode gis T/T 5 dager i uken med dosering 35 mg/m² to ganger daglig, så tas en pause på to dager. Deretter følger en 14-dagers hvileperiode. Denne behandlingssyklusen gjentas hver 4. uke. Behandling fortsetter frem til progresjon.

Legemiddelverkets vurdering

Behandlingsvarighet og dosering er i tråd med SPC og baserer seg på RECURSE studien. Legemiddelverket vurderer at dosering og behandlingsvarighet av T/T i den helseøkonomiske analysen er i tråd med sannsynlig bruk i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

De nasjonale retningslinjene gir ingen anbefaling vedrørende bruk av T/T, men godkjent preparatomtale sier at legemidlet skal brukes til pasienter som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler. For denne pasientgruppen finnes det foreløpig ingen anbefalt palliativ kjemoterapi som kan utsette progresjonen og forlenge livet, placebo eller ingen behandling vil derfor være relevant komparator.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I den sammenslåtte analysen består komparatorarmen av placebobehandling, men alle pasientene mottok også BSC.

Innsendt modell

Det finnes ingen standard behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen, og i hovedanalysen er derfor kostnadseffektiviteten av T/T modellert mot BSC.

Det er også mulig å velge regorafenib (RFB) som komparator i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Valg av komparator er i tråd med norsk klinisk praksis, innsendt dokumentasjon og inngår i den helseøkonomiske modellen. Regorafenib er per i dag ikke anbefalt brukt i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket anser derfor placebo som aktuell komparator, som er i tråd med Serviers valg av komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultater som er innrapportert kommer fra fase II studien og oppdatert analyse fra RECURSE studien (712 dødsfall, oktober 2014). De sammenslåtte resultatene benytter oppdatert analyse fra RECURSE.

Utfall	Fase II	RECURSE (oppdatert analyse, 712 dødsfall)	Sammenslått analyse
--------	---------	---	---------------------

Antall døde	T/T: 75 (67 %) Placebo: 48 (84 %)	T/T: 463 (87 %) Placebo: 249 (94 %)	T/T: 538 (83 %) Placebo 297 (92 %)
OS median (95 %CI)	T/T: 9,0 mnd (7,3 - 11,3) Placebo: 6,6 mnd (4,9 - 8,0)	T/T: 7,2 mnd (6,6 - 7,8) Placebo: 5,2 mnd (4,6 - 5,9)	T/T: 7,3 mnd Placebo: 5,4 mnd <i>Gjennomsnitt:</i> T/T: 9,1 mnd Placebo: 6,8 mnd
HR OS (95 % CI)	0,56 (0,39 – 0,81)	0,69 (0,59 – 0,81)	0,67 (0,58 – 0,78)
PFS median	T/T: 2 mnd (1,9 – 2,8) Placebo: 1 mnd (1,0 -1,0)	T/T: 2 mnd (1,9 – 2,1) Placebo: 1,7 (1,7 – 1,8)	T/T: 1,9 mnd Placebo: 1,7 mnd
HR PFS	0,41 (0,28 – 0,59)	0,48 (0,41 – 0,57)	0,46 (0,40 – 0,53)

Innsendt modell

I modellen kan effektdata hentes fra følgende kilder:

- Fase III studien RECOURSE
- Fase II studie (japansk registreringsstudie)
- Sammenslåtte data fra begge studier

I Serviers hovedanalyse ble de sammenslåtte dataene anvendt for T/T. Effekt ved BSC er også utledet fra sammenslåtte data for placebo-armene i RECOURSE og den japanske studien.

Det primære endepunktet er total overlevelse, mens det sekundære endepunktet er progresjonsfri overlevelse.

Framskriving av effektdata

Servier har i sin hovedanalyse valgt å framskrive effektdata ved hjelp av en stratifisert log-logistisk funksjon. Med stratifisert framskriving menes at separate kurver lages for begge behandlingsarmene, mens ikke stratifisert framskriving inkluderer en framskriving av én kurve med en kovariat for behandling. Den stratifiserte modellen velges med bakgrunn i at den har best statistisk tilpasning (AIC) til Kaplan-Meier (KM) data og at denne framskrivningen har også god tilpasning visuelt sett. For framskriving av PFS velger Servier stratifisert log-logistisk modell for konsistens mellom OS og PFS samt at denne funksjonen viser god tilpasning (basert på AIC).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har valgt å ikke benytte sammenslåtte data for effektestimatene som beskrevet i kap. 2.1.1 og 3.1. Effektdata fra oppdatert analyse av RECOURSE studien er relativt modne da 89 % av pasientene er døde ved oppdatert analysepunkt.

Beskrivelsen av parametrisering og valg av parametrisk funksjon for framskrivning av effektdata var fraværende i opprinnelig innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket etterspurte beskrivelse av dette ihht retningslinjene, men beskrivelsen Servier leverte er fortsatt svært mangelfull. Intern validering er utelukkende basert på AIC og visuell tilpasing til Kaplan-Meier kurvene. Proporsjonal hasard (PH) ser ikke ut til å være vurdert. Valg av samme kurve for PFS og OS for konsistens er heller ikke i henhold til retningslinjene. Svært ofte vil OS og PFS har ulikt forløp. Valg av funksjon for disse to utfallene må dermed gjøres uavhengig av hverandre.

Servier sin begrunnelse for å velge en stratifisert log-logistisk kurve som framskrivningsfunksjon er dermed ikke gjort i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer og annen anerkjent litteratur (7).

Totaloverlevelse (OS)

I ekstern validering av OS hevder Servier at log-logistisk kurveframskrivning ikke vil overpredikere OS veldig, og at en slik kurveframskrivning er plausibel gitt modne data samt at 10 % av pasientene var i live på slutten av studien/KM –kurven, dvs ved drøye 2 år. Servier henviser til publiserte data som viser at 5 års overlevelse er 7-8 % for pasienter med CRC i stadium 4. Beskrivelsen av disse eksterne data er fraværende og kan ikke vurderes som kilde for ekstern validering. Det angis ikke om dette er summary data eller individuelle pasientdata (IPD). Mangel på IPD fra eksterne data er en svakhet og man vil ikke kunne justere for ulikhetene mellom den eksterne populasjonen og studiepopulasjonen. I slike tilfeller vil eksterne data ikke kunne anvendes til å validere den ekstrapolerte delen av overlevelseskurven. Eksterne data kan da kun betraktes som indikative.

I henhold til KM-data i modellen er 5 % av pasientene i aktiv arm i live ved slutten av KM-kurven (2,25 år) og 3 % i BSC armen. Log-logistisk kurveframskrivning overpredikerer overlevelsen på dette tidspunktet (7 % i live i aktiv arm, 3 % i BSC). Dette kurvevalget predikerer større (doblet) relativ meroverlevelse for aktiv arm sammenliknet med BSC (4 %), noe som ikke støttes av KM-dataene (2 % meroverlevelse). Gitt formen på en log-logistisk kurve vil denne overprediksjonen akkumuleres over tid og gi urealistisk lang overlevelse i denne pasientgruppen. At dataene er modne gjør usikkerheten i halen på KM kurven fra RECOURSE noe mindre. Sannsynlig forløp kan predikeres med noe mindre usikkerhet og god kurvetilpasning her er avgjørende. I denne pasientgruppen er forventet levetid svært kort (rundt 6 mnd) og Legemiddelverket mener en generalisert gamma funksjon som gir 5 % overlevelse i aktiv arm (2 % i BSC) ved 2,25 år gir mer realistisk prediksjon av OS.

Progresjonsfri overlevelse

For framskrivning av PFS er det ikke levert beskrivelse som kan anvendes til ekstern validering. Ved visuell inspeksjon av kurvene mener Legemiddelverket at både log-logistisk og log-normal kurveframskrivning gir god tilpasning til KM-data fra RECOURSE. KM-data viser at 2 % av pasientene i aktiv arm er i progresjonsfri tilstand (PF) ved slutten (1,39 år), 0 % i BSC. Alle typene parametriske funksjoner gir en marginal underprediksjon av andel pasienter i PF ved dette tidspunktet (1 % i aktiv arm, 0 % i BSC ved 1,39 år). Legemiddelverket velger å anvende log-logistisk funksjon for PFS da denne visuelt sett også ser ut til å være best tilpasset.

Proporsjonal hasard og stratifisert/ustratifisert parametrisering

Hvorvidt stratifiserte eller ustratifiserte kurver er mest riktig kan ikke vurderes basert på framlagt dokumentasjon og begge metoder vises som scenario for OS. Valg av stratifisert eller ustratifiserte analyse gir imidlertid svært liten endring i resultatet. For PFS ser ingen av kurvene ut til å være godt tilpasset KM-dataene hvis det velges ustratifisert analyse. Legemiddelverket velger derfor å beholde denne analysen som stratifisert, men det er stor usikkerhet om dette er korrekt faglig fordi dokumentasjonen rundt PH er fraværende.

Med bakgrunn i legemiddelverkets vurdering av kurveframskriving velger Legemiddelverket følgende:

- Endrer fra log-logistisk til generalisert gamma funksjon for parametrisering og framskriving av OS
- Beholder log-logistisk funksjon for parametrisering og framskriving av PFS

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Observerte bivirkninger av T/T i studien RECOURSE er vist i tabellen under. Forekomsten av bivirkninger grad 3 eller høyere var hyppigere rapportert hos T/T gruppen enn i placebogruppen (69 % vs. 52 % av pasientene). 14 % fikk dosereduksjon i T/T armen og 4% av pasientene i samme behandlingsarm avsluttet behandling grunnet bivirkninger.

Tabell 3: Bivirkninger fra RECOURSE studien

AE	T/T				BSC			
	Any grade		Grade ≥3		Any grade		Grade ≥3	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
Any event	524	98,3%	370	69,4%	247	93,2%	137	51,7%
Any serious event	158	29,6%			89	33,6%		
Nausea	258	48,4%	10	1,9%	63	23,8%	3	1,1%
Vomiting	148	27,8%	11	2,1%	38	14,3%	1	0,4%
Decreased appetite	208	39,0%	19	3,6%	78	29,4%	13	4,9%
Fatigue	188	35,3%	21	3,9%	62	23,4%	15	5,7%
Diarrhea	170	31,9%	16	3,0%	33	12,5%	1	0,4%
Abdominal pain	113	21,2%	13	2,4%	49	18,5%	10	3,8%
Fever	99	18,6%	7	1,3%	37	14,0%	1	0,4%
Asthenia	97	18,2%	18	3,4%	30	11,3%	8	3,0%
Febrile neutropenia	20	3,8%	20	3,8%	0	0,0%	0	0,0%
Stomatitis	43	8,1%	2	0,4%	17	6,4%	0	0,0%
Hand-foot syndrome	12	2,3%	0	0,0%	6	2,3%	0	0,0%
Cardiac ischemia	2	0,4%	1	0,2%	1	0,4%	1	0,4%
Neutropenia	358/528	67,8%	200/528	37,9%	2/263	0,8%	2/263	0,8%
Leukopenia	407/528	77,1%	113/528	21,4%	12/263	4,6%	12/263	4,6%
Anemia	404/528	76,5%	96/528	18,2%	87/263	33,1%	87/263	33,1%

Thrombocytopenia	223/528	42,2%	27/528	5,1%	21/263	8,0%	21/263	8,0%
Increase in alanine aminotransferase level	126/526	24,0%	10/526	1,9%	70/263	26,6%	70/263	26,6%
Increase in aspartate aminotransferase level	115/524	21,9%	23/524	4,4%	91/262	34,7%	91/262	34,7%
Increase in total bilirubin	186/526	35,4%	45/526	8,6%	69/262	26,3%	69/262	26,3%
Increase alkaline phosphatase level	205/526	39,0%	42/526	8,0%	118/262	45,0%	118/262	45,0%
Increase in creatine level	71/527	13,5%	5/527	0,9%	32/263	12,2%	32/263	12,2%

Innsendt modell

Alle vanlige bivirkninger (> 10 % av pasientene) fra RECOURSE ble innlemmet i modellen, men kun kostnader relatert til bivirkninger av grad III eller høyere ble inkludert i modellen.

Kostnadene knyttet til bivirkninger ble beregnet som en engangskostnad i første syklus i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

De estimerte kostnadene knyttet til bivirkninger i modellen er lave. De er høyere for T/T-armen sammenlignet med BSC. Siden kostnadene relatert til bivirkninger har liten innvirkning på resultatene i analysen, har Legemiddelverket ikke utredet disse nærmere.

Legemiddelverket har ikke validert de estimerte kostnadsdata for bivirkningene, og disse kan derfor ikke legges til grunn for fremtidige utredninger.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt modell

Data for livskvalitet ble ikke innhentet i RECOURSE eller fase II studien. I hovedanalysen ble derfor helsenytt hentet fra CORRECT-studien av regorafenib monoterapi for tidligere behandlet mCRC (8). I studien benyttes instrumentet EQ-5D og UK-tariff for estimering av nyttevekter.

Tabell 4 Nyttevekter

State	Utility value: mean (SE)	Justification
Pre-progression – on treatment	0.73 (0.01)	CORRECT study ²⁶
Pre-progression – BSC	0.74 (0.02)	
Post-progression – T/T	0.59 (0.01)	
Post-progression – BSC	0.59 (0.02)	
Dead	0	Torrance <i>et al.</i> (1986) ²⁷
Key: BSC, best supportive care; SE, standard error; T/T, trifluridine/tipiracil.		

Nyttetap ved bivirkninger er inkludert i nyttevektene i hovedanalysen. Bivirkningene var generelt milde og forbigående i RECOURSE studien. Servier har kun valgt å inkludere nyttetap knyttet til helsetilstanden pre-progresjonsfri og ikke direkte til bivirkningene pasienten opplever.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer nyttevektene i modellen til å være hentet inn hos relevant pasientpopulasjon og med et relevant generisk måleinstrument i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Nyttevektene avviker noe fra Legemiddelverkets tidligere vurderinger på tilsvarende sykdomsområde, men det anses at de er representative ettersom de er hentet direkte fra CORRECT-studien. I CORRECT-studien ble regorafenib sammenlignet med BSC. Bivirkningsprofilen til regorafenib er noe annerledes enn for T/T, men i mangel av direkte innhentet nyttevekter i RECOURSE studien velger Legemiddelverket å benytte de innsendte nyttevektene.

Legemiddelverket legger til grunn nyttevektene fra Tabell 4 i sin hovedanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

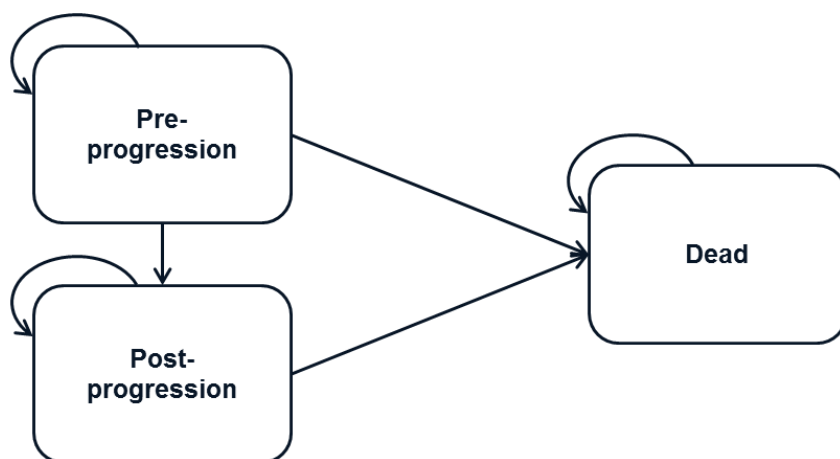
I den økonomiske analysen sammenlignes T/T med BSC. Den helseøkonomiske analysen er basert på modellen som presenteres under.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Servier har sendt inn en areale-under-kurven (AUC) modell med helsetilstandene pre-progresjon, post-progresjon og død. Modellens struktur kan ses i figuren under:

Figur 1 Modellstruktur



Sannsynligheten for at pasientene skal bevege seg mellom helsetilstandene bestemmes ved å bruke overlevelseskurvene (PFS-kurvene og OS-kurvene) som tilpasses data fra de kliniske studiene. Alle pasientene starter i modellen i tilstanden pre-progresjon og forblir i denne tilstanden inntil sykdomsprogresjon eller død. Pasientene kan bevege seg til tilstanden død fra enhver tilstand. Pasientene kan ikke bevege seg fra post-progresjon til pre-progresjon.

Modellen har daglig sykluslengde når det gjelder overlevelse og det er derfor ikke anvendt half-cycle correction. For kostnader kan det se ut som det er en månedlig sykluslengde.

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte modellen med de tre gjensidig ekskluderende stadiene pre-progresjon, post-progresjon og død er en veletablert modellering innen onkologi. Å basere populasjonens fordeling i de ulike stadiene over tid på overlevelsesdata er også en validert metode. Modellen er tilfredsstillende transparent og tillater i tilstrekkelig grad variasjon av input data og relevante parametre.

Legemiddelverket godtar innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen antar et begrenset samfunnsperspektiv, og kostnader og kvalitetsjusterte leveår diskonteres med faktor på 4 %. Det er inkludert produksjonsvirkninger i modellen, både for pasient og pårørende. Tidshorisonten i Serviers hovedanalyse er 10 år.

Legemiddelverkets vurdering

Ifølge St meld 34 (2015-2016) (Prioriteringsmeldingen) skal produksjonsvirkninger ikke inkluderes i helseøkonomiske analyser, og Legemiddelverket har derfor utelatt disse i sin hovedanalyse. Dette betyr imidlertid svært lite for resultatet.

I forhold til tidshorisont har Legemiddelverket fått tilbakemelding fra kliniske eksperter om at det svært sjeldent er langtidsoverlevende blant den aktuelle populasjonen, og de anser heller ikke dette som sannsynlig dersom pasientene behandles med T/T. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å redusere tidshorisonten til 4 år. Basert på en gjennomsnittlig levetid under 6 måneder og tilbakemelding om at det er lite sannsynlig med langtidsoverlevende, vurderes dette som en tilstrekkelig lang tidshorisont for å modellere denne pasientgruppens gjenværende livsløp.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

T/T er ikke markedsført i Norge, så det finnes foreløpig ikke offisielle priser. Servier har basert analysen på følgende priser:

Tabell 5 Legemiddelkostnader oppgitt i AIP (kilde: Servier)

Dose	Pack size (number of tablets)	Cost	Reference
15mg	20	NOK 5,783	Official pharmacy purchase price ¹¹
	60	NOK 17,348	
20mg	20	NOK 7,710	
	60	NOK 23,130	

11: Lyfjagreidslunefnd. Price list. Accessed 14.10.16.

Prisene over er oppgitt i AIP. Siden det skal anvendes AUP eks. mva i helseøkonomisk modeller, må prisene derfor regnes om – se Tabell 6:

Tabell 6 Omregning fra AIP til AUP

Dose	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	AUP eks. mva
15 mg	20	5783,00	7434,50	5947,62
	60	17348,00	22216,00	17772,83
20 mg	20	7710,00	9897,50	7917,98
	60	23130,00	29606,20	23684,93

Gjennomsnittskostnaden per pasient per behandlingssyklus ble justert i henhold til andelen pasienter som fikk en dosereduksjon i RECOURSE studien. Dette gjelder gjennomsnittskostnaden per pasient for behandlingssyklus 2 og utover. Kostnaden per behandlingssyklus for T/T er presentert i tabellen under:

Tabell 7 Behandlingskostnad per syklus = 28 dager (kilde: Servier)

Treatment	Treatment cycle	Unit cost*	Source/rationale
Trifluridine/tipiracil	1	NOK 23,501	Official Price ISL, Pharmacy purchase price ¹¹
	2	NOK 23,309	
	3	NOK 23,244	
	4+	NOK 23,237	
Best supportive care		NOK 0	No cost
Note: *Based on average body surface area in the RECOURSE trial of 1.78m ² .			

Behandlingskostnad per syklus i tabellen over er basert på AIP. Når AUP eks. mva legges til grunn får vi følgende:

Behandlingssyklus	Enhetskostnad (NOK)
1	24 108
2	23 912
3	23 846
4	23 839

Det antas i modellen at pasienter forblir på den dosen de mottar i 4. syklus resten av behandlingstiden.

Det er ikke inkludert legemiddelkostnader for BSC i analysen. Legemiddelverket antar at dette er fordi det er antatt at disse kostnadene er like store i begge behandlingsarmene.

Administrasjonskostnader

T/T administreres oralt, og det er ikke forventet kostnader forbundet med administrasjon. I modellen settes administrasjonskostnadene derfor lik null.

Kostnader ved bivirkninger

I modellen inkluderes kostnader ved bivirkninger som en engangskostnad i den første syklusen. Kostnadsestimatet er høyere for T/T enn for BSC, men disse utgjør totalt sett en liten andel av de totale kostnadene i modellen. Det er kun inkludert kostnader relatert til bivirkninger av grad III eller høyere. Kostnadene baseres på ekspertuttalelse.

Behandlingskostnader post-progresjon

For kostnadene post-progresjon inkluderes kostnader ved radioterapi og blodoverføringer for både T/T og BSC i modellen.

Tabell 8 Gjennomsnittskostnad ved behandling post-progresjon

Treatment	% patients	Cost	Source	Average cost of post-progression treatment
Radiotherapy	10%	NOK 1,852	DRG-systemet ⁹	NOK 1,119
Blood transfusion	30%	NOK 3,114	DRG-systemet ⁹	

Monitoreringskostnader

Alle pasienter monitoreres gjennom behandlingen. Antatt antall konsultasjoner, tester og behandling per pasient er basert på uttalelse fra kliniske eksperter.

Tabell 9 Monitoreringskostnader (kilde: Servier)

MRU item	Occurrence per treatment cycle*		Unit cost	Source
	Pre-P	Post-P		
Complete blood count	1	0	NOK 65	Official reimbursement list ²³
Medical oncologist outpatient consultation	1	0 [†]	NOK 4,800	Price list private hospital ⁷
General practitioner home consultation	0	2	NOK 982	Official reimbursement lists: Normaltariffen ⁸
Community nurse specialist visit	1	1	NOK 497	Report from Virke, National Average, 2013, Data from KOSTRA and IPLOS registries ¹⁵
Health home visitor	0	0 [†]	NOK 343	Report from Virke, National Average, 2013, Data from KOSTRA and IPLOS registries ¹⁵
Key: MRU, medical resource use; Post-P, post-progression; Pre-P, pre-progression. Notes: *MRU items are incurred according to an average unadjusted treatment cycle (i.e. 28 days); [†] No further consultations following progression are assumed to occur. Patients will have an additional outpatient oncologist consultation visit and health home visitor visit upon progression. All other resource use incurred for post-progression patients is assumed to be covered by the end of life cost (incurred by all patients).				

Monitoreringskostnader per helsetilstand vil da beløpe seg til følgende:

Tabell 10 Monitoreringskostnader per pasient (kilde: Servier)

Cost of monitoring per cycle - Pre-progression (T/T)	NOK 5 362
Cost of monitoring per cycle - Pre-progression (BSC)	NOK 5 362
Cost of monitoring per cycle - Post-progression	NOK 2 461

Kostnader ved livets slutfase

Behandling/omsorg ved livets slutfase gis til pasienter som har progrediert, og behandles som en engangskostnad i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har justert legemiddelkostnaden for T/T fra AIP til AUP eks. mva.

Kostnadene knyttet til behandling post-progresjon, monitorering og behandling i livets slutfase er satt like for de to behandlingsarmene i modellen, og har derfor liten betydning for resultatene. Legemiddelverket anser disse kostnadene som usikre estimater. Siden disse kostnadsestimatene påvirker resultatene i modellen i liten grad har ikke Legemiddelverket validert disse, og de kan derfor ikke legges til grunn i andre helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket godtar de direkte kostnadsestimatene som inkluderes i analysen.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I modellen er det inkludert tapt arbeidsfortjeneste for pasienter pre-progresjon, kostnader relatert til omsorg fra nær familie for pasienter post-progresjon og transportkostnader i forbindelse med monitorering for pasienter pre-progresjon.

Legemiddelverkets vurdering

Som nevnt i 4.1.1 skal produksjonsvirkninger ikke inkluderes i helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har derfor ikke inkludert disse i sin hovedanalyse. Dette betyr imidlertid svært lite for resultatet.

Det er også inkludert tapt arbeidsfortjeneste i forbindelse med transportkostnadene i modellen, men siden dette har minimal betydning for resultatet endrer ikke Legemiddelverket estimatet i sin analyse.

Legemiddelverket godtar ikke at produksjonsvirkninger inkluderes i analysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Servier har sendt inn en analyse med legemiddelpriser oppgitt i AIP. I helseøkonomiske analyser skal imidlertid legemidlene oppgis i AUP eks. mva, og Legemiddelverket har derfor korrigert for dette – se tabellen under:

Tabell 11 *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår*

	T/T	BSC	Differanse
Totale kostnader	230 843	116 945	113 899
Totale QALYs	0,57	0,40	0,17
Totale leveår	0,92	0,66	0,27
Merkostnad per vunnet QALY			689 920
Merkostnad per vunnet leveår			427 742

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjennomført egne analyser basert på modellen innsendt fra Servier. Forutsetningene er som i Serviers analyse bortsett fra følgende:

- Effektdata er kun hentet fra RECOURSE, dvs det er ikke anvendt sammenslått data
- Parametriseringen av OS er endret fra log-logistisk til generalisert gamma
- Tidshorisonten er endret fra 10 til 4 år
- Produksjonsvirkninger er ikke inkludert (gjelder både for pasient og pårørende)
- Prisene er omregnet fra AIP til AUP eks. mva

Det er resultatene fra denne analysen som ligger til grunn for Legemiddelverkets vurdering.

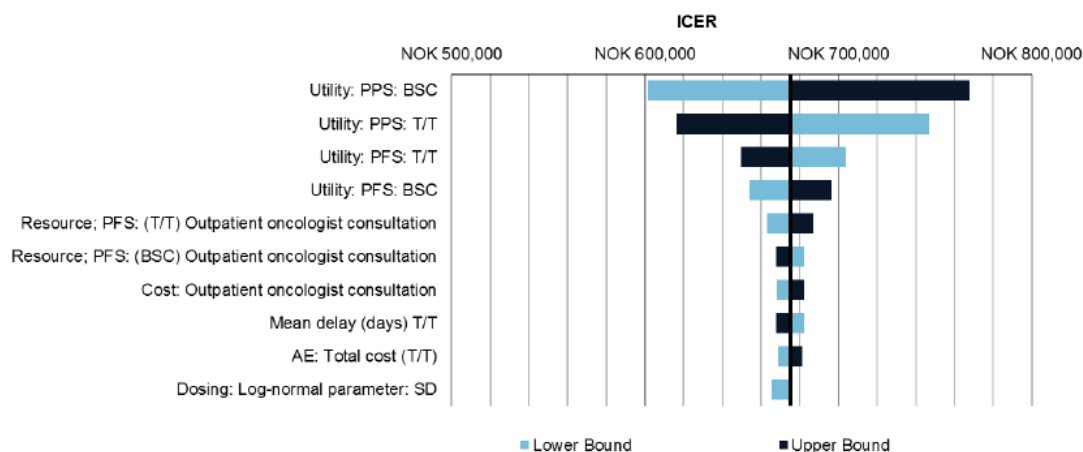
Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 12: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.*

	T/T	BSC	Differanse
Totale kostnader	209 433	103 350	106 082
Totale QALYs	0,50	0,37	0,13
Totale leveår	0,80	0,61	0,20
Merkostnad per vunnet QALY			837 339
Merkostnad per vunnet leveår			540 768

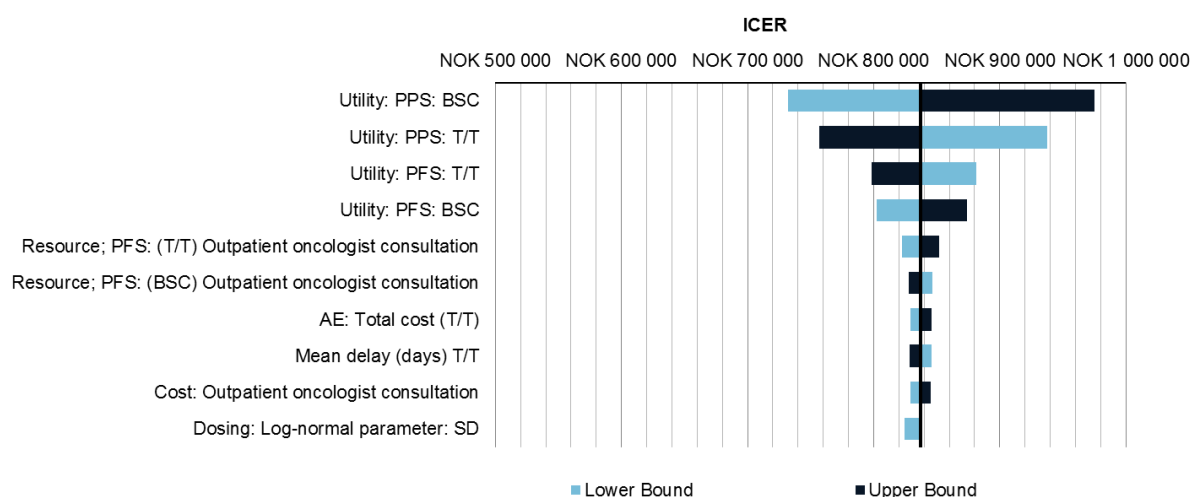
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Servier har laget følgende tornadodiagram:



Key: AE, adverse event; BSC, best supportive care; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PFS, progression-free survival; PPS, post-progression survival; SD, standard deviation; T/T, trifluridine/tipiracil.

Vi ser at disse enveis sensitivitetsanalysene indikerer at nyttevektene betyr mest for modellresultatene. Dette gjelder også i Legemiddelverkets hovedanalyse:



Servierts scenarioanalyse viser at tidshorisont og valg av pasientpopulasjon påvirker resultatene mest.

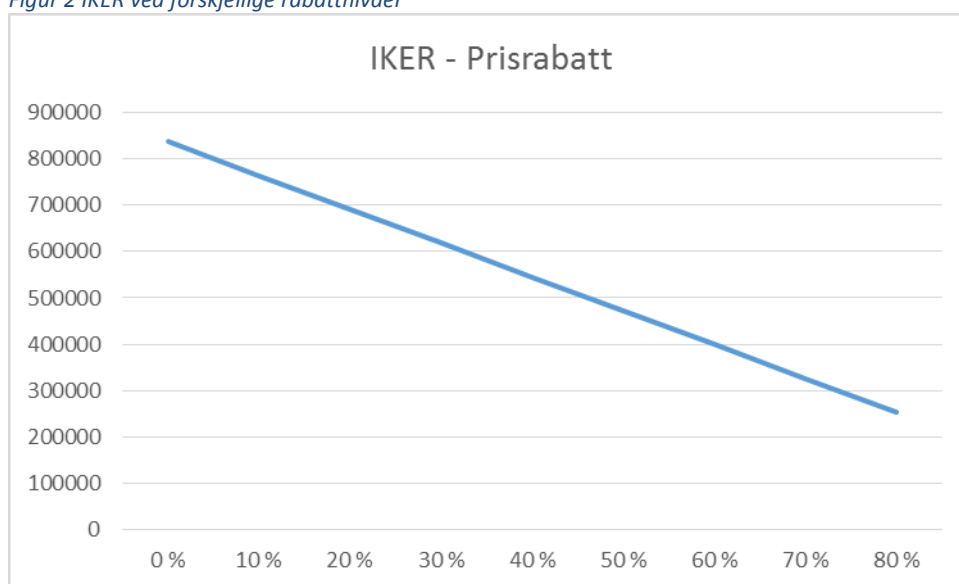
Legemiddelverket har gjennomført følgende scenario- og sensitivitetsanalyser:

Endret parameter/variabel	IKER (kroner per kvalitetsjusterte leveår)
---------------------------	--

SLV sin hovedanalyse	837 339
OS fremskrevet med ustratifisert generalisert gamma	777 418

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for T/T vises under:

Figur 2 IKER ved forskjellige rabattnivåer



4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av T/T står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for T/T sammenlignet med BSC:

- 837 339 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).
- 540 768 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med T/T ikke er en kostnadseffektiv behandling for behandling av mCRC.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Legemiddelverket anslår at ca 165 pasienter kan forventes å bli behandlet med Lonsurf (trifluridine/tipiracil) i år 5 innenfor rammen av den aktuelle indikasjonen.

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN OG BUDSJETTVIRKNING

Prisen pr pakke med Lonsurf er på 29 606 NOK (AUP inkl mva), og behandlingskostnaden per pasient (4 x pakningsprisen) er dermed på kr 118 424 NOK.

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lonsurf (trifluridine/tipiracil) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca 19,5 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

6.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN

Gjennom den kliniske studien RECOURSE er det dokumentert at T/T har relevant klinisk effekt i tredjelinje eller senere behandlingslinjer av metastatisk kolorektalkreft mot placebo. Dette er en alvorlig sykdom som har dårlig prognose med dagens behandlingstilbud.

Den kliniske effekten av T/T sammenlignet med placebo er undersøkt i både fase III studien RECOURSE og fase II studien. Med bakgrunn i manglende beskrivelse og argumenter for å slå sammen data har Legemiddelverket valgt å kun benytte data fra RECOURSE studien som input i den helseøkonomiske modellen ettersom vi anser den som mest representativ for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurdere den innsendte modellen til å være tilstrekkelig transparent og fleksibel. Nøyere beskrivelse av input i modellen kunne og burde vært levert. Legemiddelverket godtar den innsendte modellen, men har funnet det plausibelt å endre enkelte forutsetninger i Serviers hovedanalyse. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket gjort egne helseøkonomiske analyser. Resultatene fra disse analysene viser at T/T ikke er kostnadseffektiv behandling til den aktuelle pasientpopulasjonen med mCRC.

Servier har i sin base case valgt å framskrive totaloverlevelse ved hjelp av en stratifisert log-logistisk funksjon, dvs. med separate kurver for begge behandlingsarmene. Intern validitet er utelukkende basert på AIC og visuell tilpasning til KM-kurvene. Antagelse om PH ser ikke ut til å være vurdert, dette gjør at det er helt umulig for Legemiddelverket å vurdere om framskrivingen burde gjøres ved hjelp av stratifisert modell eller ikke. Firmaets log-logistisk funksjon overpredikerer overlevelsen ved slutten av KM-kurven og gir en urealistisk lang overlevelse i denne pasientgruppen. Ettersom effektdata fra studien RECOURSE er relativt modne, da 89 % av pasientene er døde ved oppdatert analysepunkt mener Legemiddelverket at en generalisert gamma funksjon gir mer realistisk prediksjon av OS og passer bedre halen på KM-dataene.

For PFS ser ingen av kurvene ut til å være godt tilpasset KM-dataene hvis det velges ustratifisert analyse. Legemiddelverket velger derfor å beholde denne analysen som stratifisert, men det er stor usikkerhet om dette er korrekt faglig fordi dokumentasjonen rundt PH er fraværende.

Følgende faktorer vil kunne gi en bedre kostnadseffektivitet enn den angitt i Legemiddelverkets hovedanalyse:

- En høyere andel langtidsoverlevende enn det som er modellert i Legemiddelverkets hovedanalyse.
- Behandlingstid på T/T er kortere enn antatt
- Prisen på T/T

Følgende faktorer vil kunne gi en dårligere kostnadseffektivitet enn angitt i Legemiddelverket hovedanalyse:

- En lavere andel langtidsoverlevende enn det som er modellert i Legemiddelverkets hovedanalyse.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Legemiddelverket vurderer at mCRC oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*
Legemiddelverket vurderer at mCRC oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Den kliniske effekten er basert på en fase III studie som direkte sammenligner effekten av T/T mot placebo. Legemiddelverket vurderer den aktuelle studien som tilstrekkelig for å dokumentere den kliniske effekten av T/T hos den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med placebo.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt*
Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse viser kostnader på over 837 339 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), noe som er over det som normalt ansees som en kostnadseffektiv behandling for mCRC.

Refusjon innvilges ikke. Det er ikke sannsynlighetsovervekt for at behandling med Lonsurf (trifluridin/tipiracil) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 06-04-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Helle Endresen
Randi Krontveit
Marianne Rolstad
saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-tykktarm-og-endetarm>].
2. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clinical colorectal cancer*. 2011;10(3):178-82.
3. Statens Legemiddelverk. Aflibercept (Zaltrap) til andrelinjebehandling av metastatisk kolorektal kreft 2014 [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/helseokonomiske-rapporter>].
4. SPC for Lonsurf 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
5. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):993-1001.
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(20):1909-19.
7. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser - forløpsanalyser 2016 [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/retningslinjer-for-legemiddelokonomiske-analyser>].
8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9863):303-12.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREKNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med standardbehandling/BSC.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det faktiske helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. QALE er forventet gjenværende levetid målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Legemiddelverket har lagt til grunn en gjennomsnittlig alder på 60–65 år for den aktuelle pasientpopulasjonen basert på tilbakemelding fra klinisk ekspert. Dette er i tråd med median alder fra RECOURSE studien (63 år). I ONKOLEX angis en gjennomsnittsalder på 70 år ved diagnosetidspunkt for tykk- og endretarmskreft. Siden gjennomsnittsalderen fra ONKOLEX er angitt for en større pasientpopulasjon (generelt for tykk- og endetarmskreft), mens studiedata og den kliniske tilbakemeldingen er for metastatisk kolorektalkreft, har Legemiddelverket valgt å legge de to sistnevnte kildene til grunn for den estimerte gjennomsnittsalderen.

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å bruke intervallet på 60 – 65 år som pasientpopulasjonens gjennomsnittsalder. Konklusjonen i forhold til kostnadseffektiviteten i denne saken påvirkes ikke av om øvre eller nedre alder i dette intervallet legges til grunn for alvorlighetsberegningene. Det kan imidlertid i senere metodevurderinger bli aktuelt å fastsette gjennomsnittsalderen nærmere, f.eks. dersom tilnærmingen vha. en gjennomsnittlig alder presentert som et intervall, gjør det vanskelig å konkludere i forhold til intervensjonens kostnadseffektivitet.

Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	60–65
Forventet QALE for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	14,7-18,2
Forventet QALE med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	0,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	14,3 – 17,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14–18 QALY. Det er knyttet usikkerhet til beregningene. Anslagene for livskvalitet i gjennomsnittsbefolkningen er usikre. Det samme gjelder anslagene for livskvaliteten hos den aktuelle pasientpopulasjonen, der det i tillegg vil være usikkerhet rundt hva som vil være forventet gjenværende levetid med dagens behandling. Det vil i mange tilfeller også være usikkerhet knyttet til hva som er riktig gjennomsnittsalder for den aktuelle pasientpopulasjonen ved behandlingsstart.

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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