

Hurtig metodevurdering

Hurtig metodevurdering av regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05.10.2018

FORORD

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

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

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

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. I tillegg vurderes alvorlighet i henhold til gjeldene forskrift. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

ID2017_032: Hurtig metodevurdering av regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC). Legemiddelverket har vurdert regorafenib til bruk av pasienter med leverkreft i henhold til prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Stivarga er et legemiddel til blant annet behandling av hepatocellulært karsinom (HCC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av HCC hos pasienter som har progrediert på sorafenib, er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 25 pasienter er aktuelle for behandling med Stivarga for den aktuelle indikasjonen hvert år i Norge. Det foreligger en europeisk vurdering av relativ effekt mot placebo og Best Supportive Care (BSC) utført av EUnetHTA samarbeidet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en fase III randomisert kontrollert studie (RESORCE) med tilsammen 573 HCC pasienter tidligere behandlet med sorafenib. Regorafenib 160 mg daglig ble gitt i 21 av 28 dagers syklus. Kontrollarmen fikk placebo. Best supportive care (BSC) ble gitt i begge armer. Resultater viser 2,8 måneder forlenget median overlevelse i regorafenib armen sammenliknet med komparatorarmen (10,6 vs. 7,8 måneder) og er statistisk signifikante.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at pasienter diagnostisert med HCC som behandles i dag med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Stivarga står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene. I modellen sammenlignes regorafenib med placebo, begge armene mottar best supportive care (BSC). Data for OS og PFS samt livskvalitet er hentet fra RESORCE studien basert på denne studiepopulasjonen. Bayer har parametrisert og framskrevet overlevelsedata utover studieperioden og estimert behandlingstkostnader i samme tidsperiode. I Bayers hovedanalyse er det antatt livstidshorisont.

Legemiddelverket har endret følgende forutsetninger i sin hovedanalyse: alle legemiddelpriser er i maks AUP ekskl.mva, det antas lik ressursbruk av BSC mellom behandlingsarmene, tidshorisont for analysen er 15 år, svinn medregnes. Med de forutsetningene som Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, og med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Stivarga, sammenliknet med placebo pluss BSC:

760 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) (maks AUP eks.mva)

600 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks.mva)

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for regorafenib

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av regorafenib mot placebo pluss BSC på overlevelse hos pasienter som har progrediert på sorafenib er godt dokumentert i RESORCE studien. Resultater fra RESORCE er parametrisert og fremskrevet for bruk i den innsendte modellen. Legemiddelverket har godtatt lognormal fordeling. Legemiddelverket har endret noen forutsetninger i Bayers base case analyse og mener at den sannsynlig relative forskjellen mellom armene blir ivaretatt med 15 år tidshorisont. Vi mener også at dosereduksjoner og seponering vi medføre svinn. Estimering av ressursbruken i norsk praksis bygger på sparsomme data og antas som usikker. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk regorafenib ved behandling av avansert HCC vil være om lag 5,3 millioner NOK per år i år fem beregnet med maks AUP-pris på regorafenib og omtrent ■■■■ millioner NOK med rabattert LIS-pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Stivarga (regorafenib). Denne metodevurderingen er avgrenset til monoterapi hos HCC pasienter som har tidligere vært behandlet med sorafenib. Legemiddelverket har vurdert regorafenib til behandling av HCC pasienter i henhold til prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Bestilling **ID2017_032**: Hurtig metodevurdering av regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer og godkjent preparatomtale. Det foreligger en europeisk vurdering av relativ effekt mot relevant komparator i regi av EUnetHTA. Legemiddelverket ønsker å bruke relevante deler av denne rapporten som støtte for nasjonal vurdering.

Pasientgrunnlag i Norge

Det finnes ikke norske tall på hvor mange pasienter som blir behandlet årlig med sorafenib for diagnosen HCC. Beregninger innsendt fra Bayer bygger derfor på registerdata fra Sverige. Det antas at under 20% av HCC pasientene blir behandlet med sorafenib i førstelinje. Dette tilsvarer om lag 45 pasienter med leverkreft basert på norske tall for forekomst. Bayer estimerer at om lag 20-25 pasienter kan bli behandlet med regorafenib per år, men antagelsene er usikre grunnet mangelfulle datagrunnlag fra klinisk praksis.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at hepatocellulært karsinom er alvorlig gitt tap av forventet levetid og livskvalitet samt at det finnes få behandlingsalternativer. Legemiddelverket har beregnet at HCC pasienter behandlet med best supportive care (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Systemisk behandling av pasienter med avansert HCC som ikke egner seg for kirurgisk behandling, men er i god allmennstand (ECOG 0-1) og med leverfunksjon Child-Pugh A består av kjemoterapi og behandling med sorafenib i 1.linje. Etter progresjon på sorafenib, eller ved intoleranse finnes det ikke annen aktiv behandling og pasientene mottar omfattende Best Supportive Care/ palliativ behandling. Det er udekket behov for medikamentell behandling hos denne pasientgruppen. Regorafenib er det første legemiddelet som er indisert til pasienter som har progrediert etter sorafenib.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet bygger på en pivotal fase III randomisert kontrollert studie (RESORCE) med tilsammen 573 HCC pasienter tidligere behandlet med sorafenib. Effekten er dokumentert mot placebo + BSC som er relevant alternativ behandling for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis. Regorafenib ble gitt i anbefalt dose på 160 mg daglig i 21 av 28 dagers syklus (N=379). Kontrollarmen fikk placebo (N =194). BSC ble gitt etter behov i begge armer. Totaloverlevelse (OS) var primærutfallsmål for studien. Resultater fra RESORCE studien viser median forlenget overlevelse i regorafenib + BSC på 10,6 måneder; 95% KI 9,1-12,1 vs. 7,8 måneder, 95% KI 6,3-8,8) i placebo + BSC. Dette tilsvarer en forskjell i OS på 2,8 måneder og resultatet er statistisk signifikant. Behandlingsvarighet

var på 5.9 måneder for regorafenib vs. 3,3 måneder i placebogruppen i gjennomsnitt. (1)
 Legemiddelverket mener at effekten av regorafenib på OS og PFS hos pasienter som har progrediert på sorafenib er godt dokumentert. Det finnes ikke dokumentasjon for effekt hos pasienter med avansert HCC som ikke var behandlet med sorafenib i 1. linje. Data fra RESORCE studien for effekt og sikkerhet brukes i den helseøkonomiske modellen med antagelsen om at studiepopulasjonen er representativ for norske forhold samt at doseringsregimet i studien og behandlingsvarighet gjenspeiler klinisk praksis.

Sikkerhet

De bivirkningene som er hyppigst ($\geq 30\%$) sett hos pasienter som bruker regorafenib er smerter, hånd-fot-syndrom, asteni/fatigue, diaré, nedsatt appetitt og matinntak, hypertensjon og infeksjon. Kun bivirkninger klassifisert som Grad 3 eller 4 (STCAE) er inkludert i modellen fordi disse antas å ha størst betydning for livskvalitet og ressursbruk. Bivirkningene ble inkludert dersom type bivirkning representerte $\geq 5\%$ av alle *treatment-emergent adverse events* (TEAE) som oppstod uavhengig av behandlingsarm og/eller oppstod hos $\geq 5\%$ av pasientene uavhengig av behandlingsarm. Følgende bivirkninger er inkludert i modellen: anemi, leverfunksjonsprøver, fri væske i peritonealhulen (ascites), hypertensjon, svimmelhet, hånd-fot syndrom.

Effekt og sikkerhet av regorafenib er godt dokumentert i en selektert pasientgruppe med avansert HCC som har progrediert etter sorafenib. Effekten er ikke undersøkt hos pasienter som har progrediert på sorafenib men har lavere funksjonsnivå med Child-Plugh klasse 2 og ECOG>2 eller hos pasienter som ikke var behandlet med sorafenib pga intoleranse.

Kostnadseffektivitet

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

- Endret legemiddelpriser til maks AUP ekskl.mva
- Det antas lik ressursbruk av BSC mellom behandlingsarmene
- Inkludert svinn som følge av dosereduksjon eller seponering
- Tidshorisont for analysen er kortet ned til 15 år

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av regorafenib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Tall per pasient. Diskonterte tall

	Regorafenib	Placebo	Differanse
Totale kostnader	502 911	227 576	275 335
Totale QALYs	1,07	0,71	0,363
Totale leveår	1,38	0,92	0,463

Merkostnad per vunnet QALY		759 390
Merkostnad per vunnet leveår		594 835

I hovedanalysen er merkostnad for regorafenib sammenlignet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP ekskl.mva):

760 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

600 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser

Bayer har en tilbudt LIS-pris for regorafenib. Merkostnad for regorafenib sammenlignet med BSC ved bruk av rabattert pris er: ████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

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

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Tall per pasient. Diskonterte tall

	Regorafenib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	348 967	131 786	217 182
Totale QALYs	1,08	0,71	0,366
Totale leveår	1,39	0,92	0,467
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			593 535
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			464 790

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk regorafenib ved behandling av avansert HCC vil være om lag 5,3 millioner NOK per år i år fem beregnet med maks AUP og omtrent █████ millioner med rabattert LIS-pris. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Beregningene forutsetter at om lag 30 % av pasientene vil bruke regorafenib. Hvis denne andelen blir større i klinisk praksis vil dette medføre høyere budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverkets vurdering

Modellen er godt beskrevet i søknaden, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre. Bayer har parametrisert og fremskrevet overlevelsesdata utover studieperioden. Legemiddelverket har akseptert valg av lognormal funksjonsform for PFS og OS selv om den kan synes noe overestimert for OS gitt at 5 års overlevelse er på 5%. Mangelfulle registerdata gjør det ikke mulig å validere kurven for norske forhold og langtidsoverlevelse forblir et usikkert estimat.

Den numeriske forskjellen i helse relatert livskvalitet ble vurdert som ikke klinisk relevant og var ikke statistisk signifikant. Bare 47 % av pasientene i regorafenibarmen har bidratt med opplysninger ved avsluttet behandling og dette gjør det vanskelig å validere funnene og bidrar til usikkerhet.

Livstidshorisont for analysen, synes ikke å være biologisk plausibel, og Legemiddelverket har argumentert for at den relative forskjellen mellom armene blir ivaretatt med en tidshorisont på 15 år.

Estimering av ressursbruken i analysen fra Bayer er basert på data samlet for pasienter behandlet for kolorektalkreft og ikke gjenspeiler relevant HCC pasientgruppe. Legemiddelverket har ikke lyktes med å validere denne antagelsen om lik ressursbruk uavhengig av indikasjon pga. manglende data.

Legemiddelverket mener at antatt forskjell i ressursbruk mellom armene er ikke tilstrekkelig dokumentert og har likestilt ressursbruk i BSC + placebo og regorafenib + placeboarmen i sin analyse.

Styrker:

- Modne data for overlevelse
- Transparent modell

Svakheter:

- Usikkerhet knyttet til parametrisering og ekstrapolering av effektdata.
- Manglende validering av antatt ressursbruk, mot empiriske data fra relevant pasientgruppe
- Usikkerhet i helse relatert livskvalitet grunnet ufullstendig datagrunnlag
- Kostnader for BSC har stor betydning

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 HEPATOCELLULÆR KARCINOM (HCC) - LEVERKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	14
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT HEPATOCELLULÆR LUNGEKREFT (HCC).....	14
1.4.1 <i>Behandling med regorafenib (Stivarga)</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	28
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	30
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	34
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	34

4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO	40
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	41
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	41
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	42
5.3	BUDSJETT-VIRKNING	42
6	OPPSUMMERING	43
7	KONKLUSJON.....	45
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	47
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	50
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51

LOGG

Bestilling:	ID2017_032: Hurtig metodevurdering av regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC).	
Forslagstiller:	Bestillerforum	
Legemiddelfirma:	Bayer AS Norge	
Preparat:	Stivarga 40 mg	
Virkestoff:	Regorafenib	
Indikasjon:	Hepatocellulært karsinom (HCC) som tidligere har blitt behandlet med sorafenib	
ATC-nr:	L01X E21	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2017	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-12-2017 Saksnummer: 17/16669	
Klinikere kontaktet for første gang	19-06-2018	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	-	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	15-06-2018	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-07-2018 30-07-2018 22-08-2018	
Rapport ferdigstilt:	05-10-2018	
Saksbehandlingstid:	301 dager	
Saksutredere:	Krystyna Hviding Christina Sivertsen Randi Krontveit	
Kliniske eksperter:	Ingunn Hatlevoll, St Olav hospital Tormod Kyrre Guren, Oslo Universitetssykehus	
<p>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.</p>		

ORDLISTE

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
EUnetHTA Joint Action 3	Europeisk samarbeid om HTA JA3
BSC	Best Supportive Care
CR	Complete Response
DCR	Disease Control Rate
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EASL-EORTIC	European Association for Study of the Liver/ European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimentions
HCC	Hepatocellular carcinom
KM	Kaplan-Meier
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progressed Disease
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
PSA	Probabilistic sensitivity analyses
ORR	Objective Response Rate
SD	Stable Disease
TACE	Transcranial Chemoembolisation
TEAE	Treatment emergent adverse event
TTP	Time to Progression
TKI	Tyrosine kinase inhibitor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes følgende prioriteringskriterier: alvorlighet av sykdommen samt relativ effekt og kostnadseffektivitet av regorafenib hos pasienter med leverkreft (HCC). Regorafenib er på nåværende tidspunkt det eneste legemiddelet med dokumentert økt overlevelse hos HCC pasienter som har progrediert på sorafenib. Klinisk dokumentasjon for effekt og sikkerhet stammer fra en internasjonal multisenter, randomisert fase III studie RESORCE med placebo som komparator (pluss BSC). Regorafenib pluss BSC er mer effektiv enn placebo pluss BSC. Total overlevelse ble forlenget med 2,8 måneder (median) hos pasienter som fikk tilbakefall på sorafenib. Bayer AS har levert en kosteffektivitetsanalyse med utgangspunkt i resultater fra RESORCE studien og med en livslang horisont.

Legemiddelverket har validert innsendt dokumentasjon og modellen for norsk klinisk praksis.

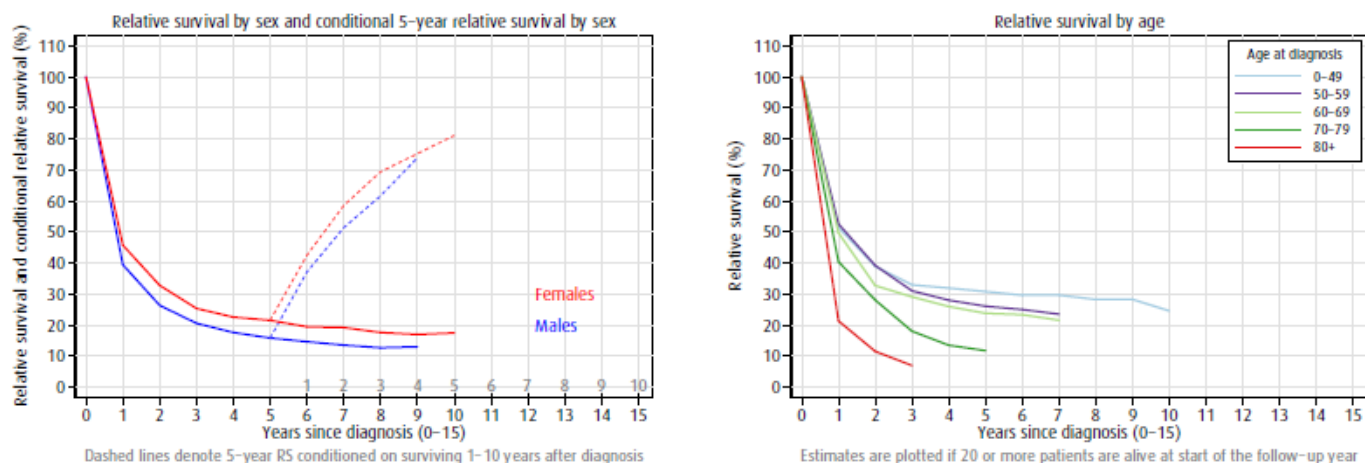
Det foreligger en europeisk vurdering av relativ effekt utført av EUnetHTA. (2)

1.2 HEPATOCELLULÆR KARCINOM (HCC) - LEVERKREFT

Primær leverkreft, Hepatocellulært carcinom (HCC), er en forholdsvis sjelden sykdom. Kreftregisteret oppgir at i 2017 var det 287 personer i Norge som fikk kreft i leveren. Den relative ettårsoverlevelsen er på 39 % (35-42) hos menn og 47 % (43-53) hos kvinner, mens relativ femårsoverlevelsen er 15% hos menn og 22 % hos kvinner ifølge opplysninger fra NORDCAN database. Association of Nordic Cancer Registries (ANCR), hvor data er levert av de nasjonale kreft- og dødsårsaksregistrene. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>

Prognosen ved avansert HCC, som er den aktuelle diagnosen for relevant pasientgruppe for denne utredningen tyder på relativ femårsoverlevelse ved regionale metastaser på 5,3% og bare 1,2% ved fjernmetastaser. (Bayer submission file).

Figur 1 viser relativ overlevelseshdata fra diagnosetidspunkt og 15 år frem hos pasienter med leverkreft diagnostisert i perioden 2012-2016. Figuren er hentet fra Kreftregisteret: Figure 8.1–G: Liver (ICD-10 C22) p.87, Cancer in Norway 2016. (submission file Bayer)



Figur 1 (V) Relativ overlevelse fordelt på kjønn, (H) Relativ overlevelse

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Regorafenib vil brukes til behandling av HCC, som anses som alvorlig tilstand forbundet med tap av livskvalitet og leveår. 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 HCC. Se Appendix 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca.16 QALY.

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT HEPATOCELLULÆR LUNGEKREFT (HCC)

Det finnes ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft, men det foreligger Pakkeforløp for primær leverkreft fra (IS-2511) sist oppdatert i august 2016. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-primer-leverkraft>.

Tilgjengelig medikamentell terapi består av kjemoterapi (kjemoterapi eller sorafenib i første linje, og nå også regorafenib hos pasienter som har progrediert på sorafenib men har god allmenn tilstand (PS 0-2) og behold leverfunksjon (Child-Pugh A).

Kjemoterapi (transarteriell kemoembolisering: TACE) er en kombinasjon av embolisering av leverarterie og kjemoterapi gitt i en leverarterie. Prinsippet utnytter at mens levervev er 20-25% arterielt forsynt, er 85-100% av HCC arterielt vaskularisert. En meta-analyse av randomiserte og ikke randomiserte studier viser at TACE bedrer langtidsoverlevelsen (3 års overlevelse økte med 28 %) og reduserer frekvensen av residiv (28%). Substanser som er brukt er doxorubicin, mitomycin C og cisplatin.

Internasjonalt antas at ca 10% av pasienter med HCC er aktuelle for kjemoembolisering. TACE behandling gjøres i Norge kun ved Rikshospitalet som bruker en protokoll med doxorubicin og lipiodol. I følge NGCG kan pasienter påbegynne sorafenib behandling i påvente av en slik vurdering.

<https://gastroenterologen.no/2012/06/hepatocellulaert-carcinom-hcc/> (3)

1.4.1 Behandling med regorafenib (Stivarga)

- Indikasjon

Godkjente Indikasjoner:

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

- metastaserende kolorektalkreft (CRC) som tidligere er behandlet med eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger. Dette omfatter fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling
- ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib.
- hepatocellulært karsinom (HCC) som tidligere har blitt behandlet med sorafenib. Begrensninger: ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig leversvikt (Child-Pugh C)

Det er kun HCC indikasjonen, avgrenset til pasienter som tidligere var behandlet med sorafenib som er relevant for denne metodevurdering. (4)

Virkningsmekanisme:

Regorafenib er en oral tumordeaktiverende legemiddel som blokkerer multiple proteinkinaser som har en nøkkelrolle i vekst og metastasering av kreftsvulsten. Dette inkluderer kinaser som er involvert i blodkardannelse i tumor (VEGFR1, -2, -3, TIE2), ukontrollert celledeling og kinaser i tumorens mikromiljø som er avgjørende for metastasering. Blokkering av aktiviteten til disse enzymene bidrar til å stoppe eller forsinke vekst og spredning av kreft gjennom følgende prosesser:

- Tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2) - begrensning av den vaskulære infiltrasjon og blodtilførselen til tumorvevet.
- Tumorimunitet (CSF1R) - påvirker svulstens immunosuppressive effekt
- Onkogenese (Kit, RET, RAF-1, BRAF) - anti-proliferative effekter som begrenser veksten av svulsten
- Antimetastase (VEGFR3,OPDGFR, FGFR) - ytterligere begrensninger av metastatisk spredning

Regorafenib gitt i andrelinjens medikamentbehandling har i den pivotale fase III-studien RESORCE vist å redusere risikoen for dødelighet med 37% og forlenge total median overlevelse med 2,8 måneder hos HCC pasienter. (5)

Bivirkninger

Bivirkninger er konsistente med kjent sikkerhetsprofil av multikinasehemmere, og er omtalt som håndterbare. Sikkerhetsprofilen til regorafenib ved behandling av HCC er i samsvar med rapporterte

bivirkninger ved behandling av andre gastrointestinale maligniteter (5). Den samlede sikkerhetsprofilen for Stivarga er basert på data fra mer enn 4800 behandlede pasienter i kliniske studier, inkludert placebokontrollert fase III-data for 636 pasienter med metastaserende kolorektalkreft (CRC), 132 pasienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og 374 pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC). De alvorligste bivirkningene hos pasienter som bruker Stivarga er alvorlig leverskade, blødninger, gastrointestinal perforasjon og infeksjon. De bivirkningene som er hyppigst ($\geq 30\%$) sett hos pasienter som bruker Stivarga, er smerte, hånd-fot-syndrom, asteni/fatigue, diaré, nedsatt appetitt og matinntak, hypertensjon og infeksjon.

I den helseøkonomiske analysen er det kun bivirkninger av grad 3 og 4 som inkluderes i modellen. Dette fordi det er disse som er antatt å påvirke analysen i form av nytte og ressursbruk.

Dosering:

Den anbefalte dosen er 160 mg regorafenib (4 tabletter med 40 mg) én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Denne 4 ukersperioden utgjør en behandlingssyklus. Avbrudd i doseringen og/eller dosereduksjon kan vært nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse. Dosejusteringer skal skje trinnvis med 40 mg (én tablett). Laveste anbefalte daglige dose er 80 mg. Maksimal daglig dose er 160 mg. I RESORCE-studien var den gjennomsnittlig behandlingstid med regorafenib på 5,9 måneder.

For flere detaljer henvises til Preparatomtalen (SPC) av regorafenib samt til den europeiske vurderingen av relativ effekt i regi av EUnetHTA (2, 4)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

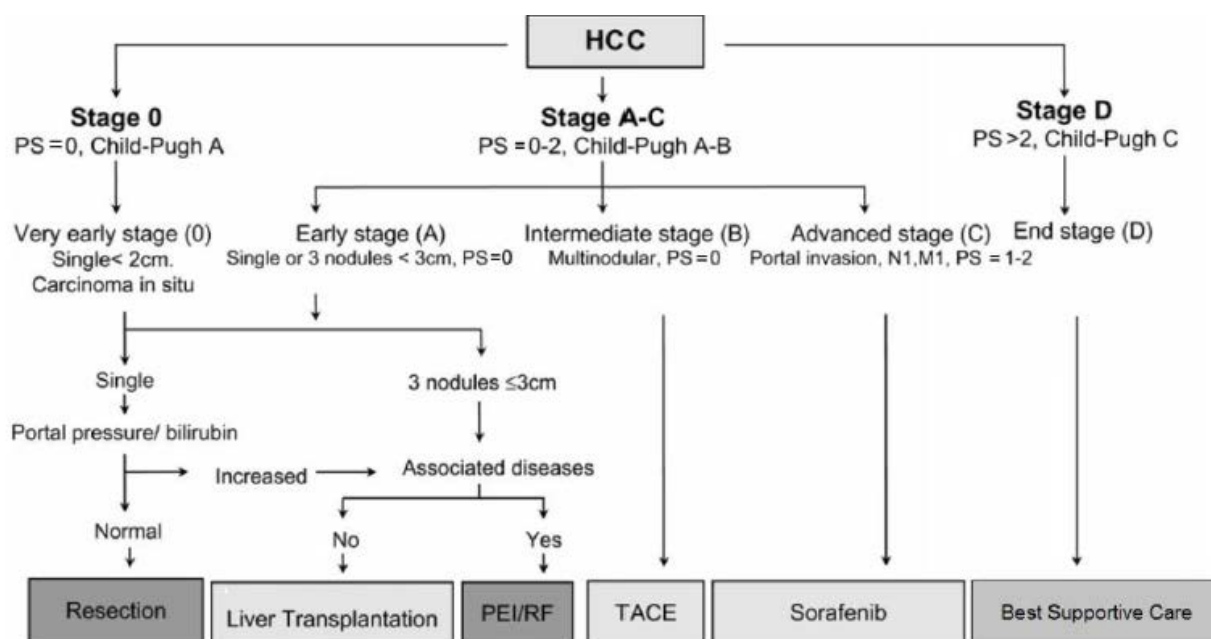
Det finnes ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft, men det foreligger Pakkeforløp for primær leverkreft fra (IS-2511) sist oppdatert i august 2016. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-primer-leverkraft/seksjon?Tittel=behandling-av-primer-leverkraft>

Anbefalinger utarbeidet av Norsk gastrontestinal cancergruppe (NGICG) og NHS ligger til grunn for Norske anbefalinger. De fleste HCC pasienter har blitt diagnostisert i sen fase av sykdommen som gjør det vanskelig å bruke kirurgi. Det gjøres alltid en stadieinndeling av leverfunksjonen for å tilpasse behandlingen til den enkelte pasient. Tabellen under viser klassifisering av pasienter med leverkreft basert på allmenntilstand og leverfunksjon.

Tabell 3 Klassifisering av pasienter med leverkreft (kilde: Bayer)

Variable	Points		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1–2	Grade 3–4
Ascites	None	Mild or moderate (diuretic-responsive)	Severe (diuretic-refractory)
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8–3.5	<2.8
Coagulation parameters			
PT (seconds prolonged)	<4	4–6	>6
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Child-Pugh Score (Total Points)	Child-Pugh Grade	Clinical Meaning	
5–6	A	Compensated liver	
7–9	B	Mild to moderately decompensated liver	
≥10	C	Severely decompensated liver	

Key: dL – decilitre, INR – international normalized ratio, mg – milligram, PT – prothrombin time.



Figur 2 Anbefalt behandling basert på stadium inndeling (kilde: Bayer)

Denne metodevurderingen gjelder pasientene som initialt tilfredsstillter kriterier for å bli behandlet med sorafenib men som har progrediert. Mesteparten av pasientene mottar palliativ behandling/ BSC fordi de ikke egner seg for aktiv behandling. NGCG anbefaler at HCC pasienter med Child-Pugh A status bør initialt vurderes med tanke på palliativ behandling med sorafenib. For pasienter med nedsatt leverfunksjon og dårligere allmentilstand er BSC eneste alternativ.

Sorafenib har godkjent indikasjon for behandling av metastaserende leverkreft. En tidligere refusjonsrapport fra Legemiddelverket konkluderte med at behandlingen ikke var kostnadseffektiv og etter en samlet vurdering fikk ikke sorafenib generell refusjon. Sorafenib var allikevel tilgjengelig på individuell refusjon. Finansieringsansvaret for sorafenib for alle indikasjoner har blitt overført til sykehusene i mai 2017. Det ble ikke utført hurtig metodevurdering for bruk av sorafenib ved HCC.

Best supportive care /pallativ behandling er per i dag eneste alternativ for HCC pasienter som har progrediert på sorafenib.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ingen behandling/ Best Supportive Care (BSC)/ palliative care. Dette var også konklusjonen i EUnetHTA rapporten (2, 6)

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Bayer henviser i sin innsendelse av dokumentasjonen til Legemiddelverket til den dokumentasjonspakken som ble utarbeidet til en felles europeisk vurdering av relativ effekt utført av EUnetHTA. Det ble utført et systematisk litteratursøk i databaser (Medline, EMBASE, Cochrane library ang clinical trial registries) i januar 2017. Dette søket fra Bayer, med samme søkestrategi har blitt oppdatert av EUnetHTA i juli 2017, men det ble ikke identifisert nye studie (6).(2)

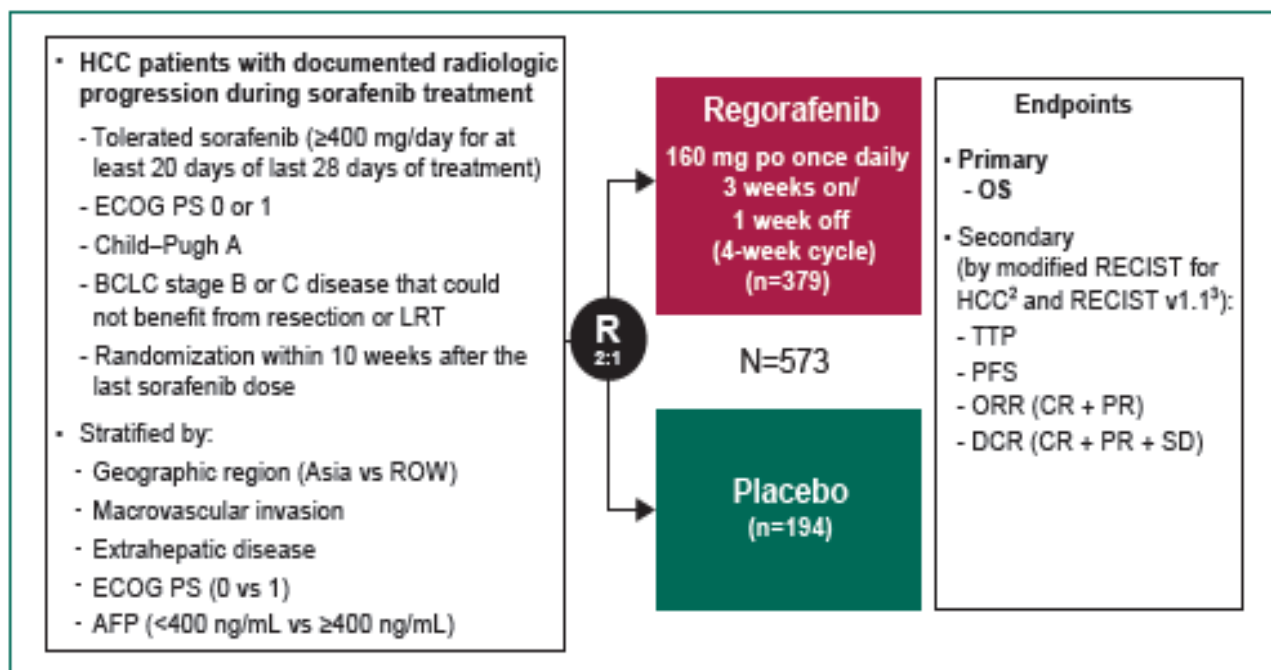
Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er godt dokumentert. EUnetHTA har i sin rapport konkludert med at RESORCE er den eneste studien utført med pasienter med avansert HCC som har progrediert etter sorafenib. Legemiddelverket støtter seg på vurderinger av dokumentasjonen utført av EUnetHTA samarbeidet og har ikke utført egne vurderinger. Se for detaljer i EUnetHTA rapport.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Relativ effekt av regorafenib er undersøkt kun mot placebo pluss best supportive care/ palliativ behandling. RESORCE studien er eneste klinisk studie som er inkludert i dokumentasjonspakken for relativ effekt. Resultater fra denne studien brukes videre i modellen og analysen for kostnadseffektivitet i relevant pasientpopulasjon. RESORCE studien er kort beskrevet i tabellen under.

Tabell 4: RESORCE

Figuren under viser detaljer i studiedesign av RESORCE studien. (kilde: Bayer submission file)



AFP, alpha-fetoprotein; CR, complete response; DCR, disease control rate; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LRT, loco-regional therapy; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROW, rest of world; SD, stable disease; TTP, time to progression.

Pågående studier

EMA har vedtatt Risk Management Plan for regorafenib og i denne forbindelse utfører Bayer en observasjonsstudie uten kontrollgruppe for å vurdere sikkerhet, dosering og effekt av regorafenib hos HCC pasienter behandlet i klinisk praksis. Studienummer: NCT03289273

Det er flere andre studier som pågår med regorafenib. For detaljer se vedlegg 1 (Appendix 1 i EUnetHTA rapporten. (EUnetHTA rapport, Appendix 1: List of ongoing and planned studies, side 68)) (2)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har godtatt resultater fra vurderingen av relativ-effekt av regorafenib pluss BSC mot placebo og BSC utført av EUnetHTA. Den interne validiteten av studien med tanke på risiko for bias er diskutert grundig av EUnetHTA og er presentert i tabel IA8 og A9 i Appendix 1. EUnetHTA rapporten konkluderer som følgende om RESORCE studien:

« Overall, the design of the study is considered acceptable, with a low risk of bias, and the comparator is acceptable. No critical issue was found with the primary endpoint: OS. However, there is a high risk of bias

in the assessment of the HRQoLs given the significant amount of missing data and the fact that the safety profile of regorafenib was associated with substantial side effects that might have compromised the blinding of the study. "(2)

Konklusjon om relativ effekt fra EUnetHTA rapporten er som følgende:

"This extension of indication is based on a single randomised pivotal trial (the RESORCE study), which demonstrated that regorafenib plus BSC is more effective than placebo plus BSC in terms of OS in a selected population that tolerated sorafenib treatment and with a preserved general state (ECOG 0-1; Child-Pugh A). However, the addition of regorafenib to BSC induced a modest gain in terms of median OS (+2.8 months) that must be seen in view of the worsened safety profile, notably in terms of Grade ≥ 3 AEs, SAEs and AEs leading to dose modification or reduction.

Given the poor prognosis of these patients and their general health status observed in clinical practice, HRQoL is also considered as a critical clinical endpoint. In view of the exploratory design of this endpoint, the conclusion on quality of life is greatly limited, which is regrettable.

The stringent eligibility criteria of the RESORCE study result in the non-inclusion of a subset of patients, such as those who did not tolerate sorafenib or those with a deteriorated general health status (ECOG >1) or a Child-Pugh score of B or C, or a combination of these. Therefore, patients included in the RESORCE trial only partially reflect patients seen in clinical practice and the benefit of regorafenib cannot be assessed in these fragile populations. Further research or data collection are deemed necessary to evaluate the use of regorafenib in these specific subgroups." (EUnetHTA rapport, side 52)(2)

EUnetHTA utredningen har avdekket manglende dokumentasjon (Evidence gap) for følgende pasientgruppe:

"An evidence gap was identified in patients who did not tolerate sorafenib or had a deteriorated general state and liver function (ECOG >1 ; Child-Pugh score B) or both, as these patients, included in the scope population, were not eligible for the RESORCE study."

Datagrunnlaget for relativ effekt er identisk med det som er levert av Bayer som dokumentasjon for en norsk hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har derfor kunnet bruke direkte vurderingene utført av EUnetHTA slik som beskrevet i rapporten.

Legemiddelverket har i tillegg gjort en vurdering av validiteten av RESORCE studien for norske forhold siden data fra RESORCE brukes direkte i modellen. Vi har sett på om studiepopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis fordi regorafenib har indikasjon til behandling av HCC pasienter som har progrediert på sorafenib og denne favner bredere enn studiepopulasjonen i RESORCE. I tillegg har vi sett på om gitt behandling gjenspeiler forventet klinisk praksis i Norge samt vurdert relevansen av bruken av placebo som komparator. Disse vurderingene er gjort i kap. 3, se under.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Regorafenib har indikasjon til behandling av HCC som har progrediert på sorafenib og denne favner bredere enn studiepopulasjonen i REOSURCE. Ut fra indikasjonsordlyden kan også følgende pasienter være aktuelle: pasienter med leverfunksjon Child-Pugh grade B, ECOG performance status lik 2 eller dårligere, pasienter som har intoleranse for sorafenib. Effekt og sikkerhet i denne gruppen er ikke etablert. Dette betyr at det er stor usikkerhet om hvorvidt behandlingsresultater fra RESORCE er overførbare til andre subgrupper enn pasienter som gjenspeiler studiepopulasjonen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Populasjonen i RESORCE studien representere en subgruppe av HCC pasienter og effekten av regorafenib er kun dokumentert for denne gruppen og resultater er ikke nødvendigvis generaliserbare til andre HCC pasienter enn de som omfattes av inklusjonskriterier til RESORCE.

Tabell 5 Studiepopulasjon i RESORCE

	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)
Male, %	88	88
Age, median years (IQR)	64 (54–71)	62 (55–68)
Race, %		
White	36	35
Asian	41	40
Black	2	1
Other/not reported	21	24
Geographic region Asia*, %	38	38
ECOG PS 0/1, %	65/35	67/33
Etiology of HCC†, %		
Hepatitis B	38	38
Alcohol use	24	28
Hepatitis C	21	21
Unknown	17	16
Non-alcoholic steatohepatitis	7	7
Other	7	5
BCLC stage, A/B/C, %	<1/14/86	0/11/89
Child–Pugh class, %‡		
A	98	97
B	1	3
Macrovascular invasion (MVI), %	29	28
Extrahepatic disease (EHD), %	70	76
MVI and/or EHD, %	80	84
Alpha-fetoprotein ≥400 ng/mL, %	43	45
Cirrhosis present, %	75	74

*Includes patients from China, Japan, South Korea, Singapore, and Taiwan; †Patients could have >1 etiology of HCC;

‡The Child–Pugh system describes liver disease severity: patients are divided into classes from A to C, with class C representing the worst prognosis. Child–Pugh class was missing in 1 patient in the regorafenib group. Those patients who progressed to Child–Pugh B after screening and before randomization were included.

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HCC, hepatocellular carcinoma; IQR, interquartile range.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

Pasientdata i modellen er basert på RESORCE. Det er ingen direkte pasientkarakteristikker i modellen utenom effektdata fra studien.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar antagelsen at studiepopulasjonen fra RESORCE studien gjenspeiler relevant norsk pasientgruppe, gitt at bruken avgrenses til pasienter som har Child-Plugh A, ECOG 0-1 og som har progrediert på tidligere behandling med sorafenib. I modellen anvendes resultater fra RESORCE studien utført på denne pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Regorafenib antas å bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale. Det er uvisst hvor ofte behov for dosereduksjon vil forekomme i klinisk praksis, men for alle praktiske formål må Legemiddelverket anta at pasienter får utlevert regorafenib tabletter i antall og mengde som tilsvarer anbefalt dosering på 160 mg per dag siden det er vanskelig å ta hensyn til en potensiell dosereduksjon på forhånd. Det er uklart hvordan seponeringsregler blir i norsk praksis, men i utgangspunktet bør pasienter ikke fortsette med regorafenib etter progresjon. Dette kan utsette pasienter for unødvendige bivirkninger ettersom sykdommen har progrediert til tross for behandling med regorafenib.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I RESORCE forble 56,2% av pasientene på behandling etter progresjon med gjennomsnittlig 92,5 dager og 66 pasienter stod fortsatt på behandling ved studieslutt. Gjennomsnittdose (SD) for regorafenib var 141,8 mg (28,4 mg) hos pasienter uten progresjon og 128,7 mg (33,6 mg) for pasienter som har progrediert, men fortsatt å motta behandling med regorafenib. Dette er lavere dosering enn den anbefalte dosen på 160 mg daglig. I norsk praksis vil pasienter normalt få utlevert full dose av legemidler beregnet til anbefalt bruk. Klinikere som Legemiddelverket kontaktet bekreftet at som oftest seponeres aktiv behandling ved påvist progresjon. Ved alvorlige bivirkninger kan det være aktuelt med dosereduksjon av regorafenib. Gjennomsnitt doseintensiteten i RESORCE var på 89%.

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

Regorafenib er i modellen ikke dosert i tråd med SPC og RESORCE (160 mg regorafenib (4 tabletter med 40 mg) én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling). Bayer har basert på dosereduksjon i studien modellert en gjennomsnittlig dosering på 141,8 mg i progresjonsfri fase og 128,7 mg i progrediert fase. Det er mulig å velge full dosering i modellen.

Bayer har modellert seponering/avbrutt behandling både før og etter progresjon med såkalt *time- to-discontinuation analyse* (TTD). Bayer har i modellen basert seg på studiedata og modellert behandlingstiden med log normal funksjonsform og ekstrapolert den utover studieperioden. Det er også

mulig å velge kun Kaplan Meier kurvene i modellen som da medfører faktisk behandlingstid fra studien og ingen ekstrapolering.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det ikke er tilstrekkelig grunnlag for å utelate svinn i modellen og har valgt å sette full dosering i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette fordi via antar at ved hjemmebehandling vil pasienter få utlevert full pakke. Normalt gis ut legemidler for 3 måneders bruk fra apotek. Ekspederte tabletter vil ikke kunne gjenbrukes ved eventuell retur til apotek. Det forventes at med antatt 89 % doseintensitet vil eventuell besparelse for individuell pasient være liten, selv den kan ikke utelukkes.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

De aller fleste pasienter med HCC som har progrediert på sorafenib vil få tilbud om palliativ behandling/best supportive care fordi det finnes ikke alternativ aktiv behandling utenom regorafenib.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I placeboarmen forble 64,6% av pasientene på behandling etter progresjon i gjennomsnittlig 42,7 dager, og 10 pasienter stod enda på behandling ved studieslutt.

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

Bayer har modellert seponering/avbrutt behandling både før og etter progresjon med såkalt *time-to-discontinuation analyse* (TTD). Pasienter fortsetter med BSC behandlingen etter seponering av placebo. Bayer har basert på studiedata, modellert behandlingstiden med log normal funksjonsform og ekstrapolert den utover studieperioden. Det er også mulig å velge kun Kaplan Meier kurvene i modellen som da medfører faktisk behandlingstid fra studien og ingen ekstrapolering.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket aksepterer placebo + BSC som relevant komparator til regorafenib.

Legemiddelverket har ikke lyktes å validere antagelsen om behandlingstid og andelen av pasienter som fortsetter med aktiv behandling til tross for progresjon med norske klinikere. Dette fordi erfaringen er begrenset. HCC pasienter behandles med utgangspunkt i deres helsetilstand og leverfunksjon og det tas individuelle hensyn. Relevant gruppe består av om lag 20 pasienter og det er vanskelig å generalisere svært begrensede erfaringer. I mangel på annet dokumentasjon har vi valgt å godta Bayers antagelser basert på RESORCE studien. Bayer har vært i kontakt med en norsk klinikk. Pasienter fortsetter med BSC i begge armer.

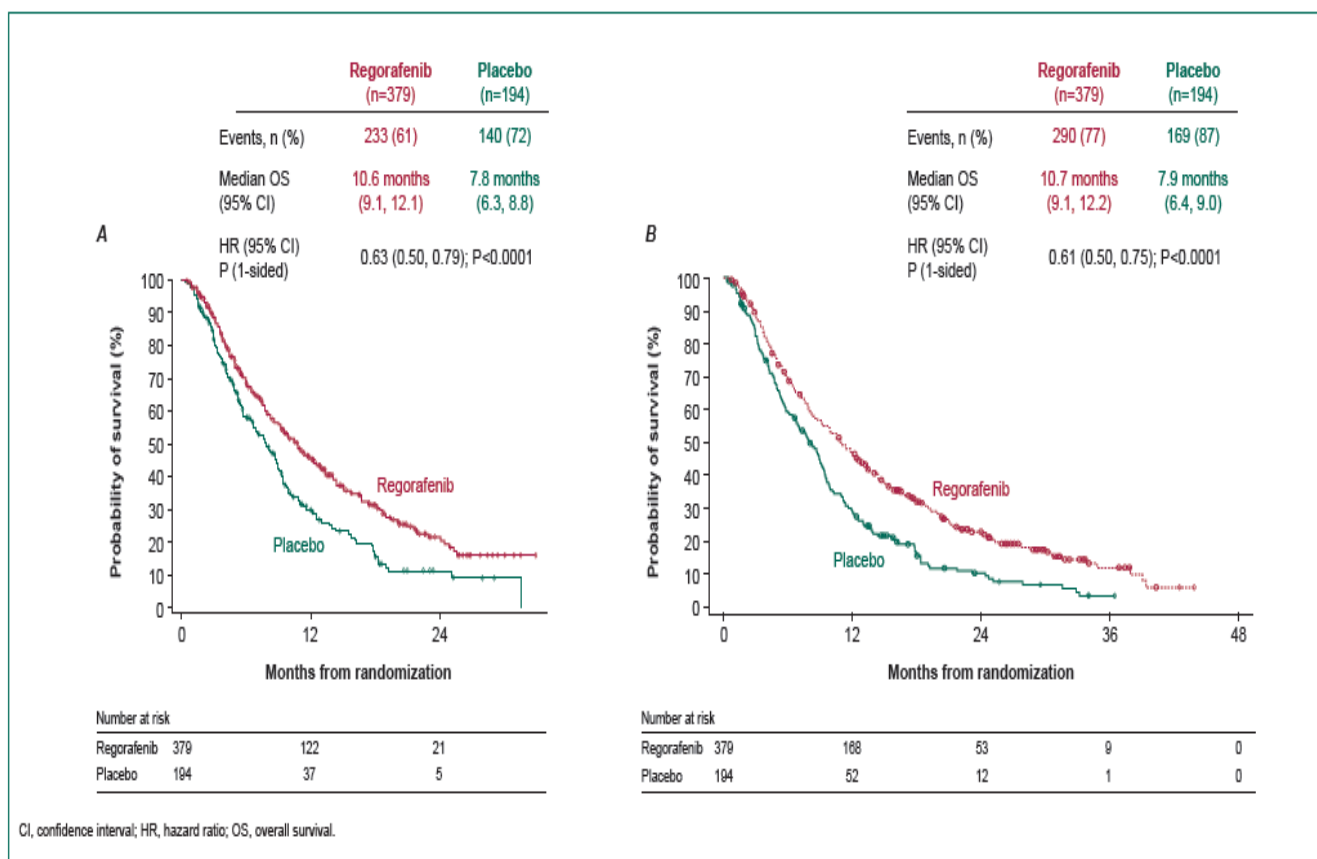
Legemiddelverket godtar placebo med BSC som relevant komparator for klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for effekt er basert på RESORCE studien. Det foreligger flere publikasjoner fra studien (5, 7, 8). I submission file fra Bayer brukes resultater fra den oppdatert analysen i januar 2017. Figur 3 (A+B) under viser andelen pasienter i live (probability survival %) i tiden etter randomiseringen. Figur A viser resultater rapportert etter cut-off i februar 2016, mens figur B viser oppdaterte resultater etter cut-off i januar 2017. I modellen anvendes resultater fra den oppdatert analysen (Figur B).



Figur 3 Andel pasienter i live etter randomisering (Kaplan Meier) A) Primær analyse (Februar 29, 2016)1, B) oppdatert analyse (Januar 23, 2017)

Resultater viser at det er svært få pasienter i live etter 24 måneders oppfølging, men at behandling med regorafenib bedrer overlevelsen. Median OS i regorafenibgruppen var på 10,7 måneder (95 % KI 9,1-12,2) versus median OS i placebogruppen på 7,9 måneder (95 % KI 6,4-9,0). Resultatet er statistisk signifikant og beregnet Hazard Ratio for død er 0,61 (95 % KI 0,50-0,75), p<0,0001 som betyr 39% reduksjon i mortalitetsrisiko.

Median Progresjonsfri overlevelse ble forlenget med 1,6 måneder i gjennomsnitt. Median PFS i placeboarmen var 1,5 måneder (95 % KI 1,4-1,6) vs. 3,1 mnd (95% KI 2,8- 4,2) i regorafenib armen.

Livskvalitetsmålinger ble gjennomført både med sykdomsspesifikke skala som FACT-hep, og EQ 5D som er et generisk instrument. Resultater tyder på at behandlingen med regorafenib ikke bidrar til klinisk relevant forverring av pasientens livskvalitet som var sammenlignbar mellom armene med numerisk forskjell, men ikke statistisk signifikant.

Tabell 6 viser sammenstilling av resultater utført av EUnetHTA og vurdert i forhold til potensiell risiko for bias knyttet til metodologiske aspekter ved gjennomføring av RESORCE studien. (2, 6)

Tabell 6 Sammenstilling av resultater (kilde: EUnetHTA)

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (number of studies)	Overall judgment Risk of bias – outcome level	Comments
	Results with placebo + BSC	Results with regorafenib + BSC				
OS	Median OS: 7.8 months (95% CI 6.3, 8.8)	Median OS: 10.6 months (95% CI 9.1, 12.1)	HR=0.627 (95% CI 0.500, 0.785) p=0.000020	573 (1)	Low ^a	Critical outcome
PFS (mRECIST)	Median PFS: 1.5 months (95% CI 1.4, 1.6)	Median PFS: 3.1 months (95% CI 2.8, 4.2)	HR=0.455 (95% CI 0.371, 0.558) p<0.000001	573 (1)	High ^a	Important outcome
HRQoL (EQ-5D index) Results expressed as LSM time-adjusted (AUC)	0.77 [0.75; 0.79]	0.76 [0.75; 0.78]	Difference: -0.01 [-0.03; 0.02]	573 (1) Evaluable population (at the end of the treatment: N=110/194 in the placebo group N=178/379 in the regorafenib group	High ^a	Critical outcome
HRQoL (EQ-5D VAS) Results expressed as LSM time-adjusted AUC	73.45 [71.84; 75.06]	71.68 [70.46; 72.90]	Difference: -1.77 [-3.58; 0.04]	573 (1) Evaluable population (at the end of the treatment: N=110/194 in the placebo group N=180/379 in the regorafenib group	High ^a	Critical outcome
HRQoL (FACT-hep) Results expressed as LSM time-adjusted AUC	133.17 [131.21; 135.12]	129.31 [127.84; 130.79]	Difference: -3.85 [-6.06; -1.65]	573 (1) Evaluable population (at the end of the treatment: N=111/194 in the placebo group	High ^a	Critical outcome

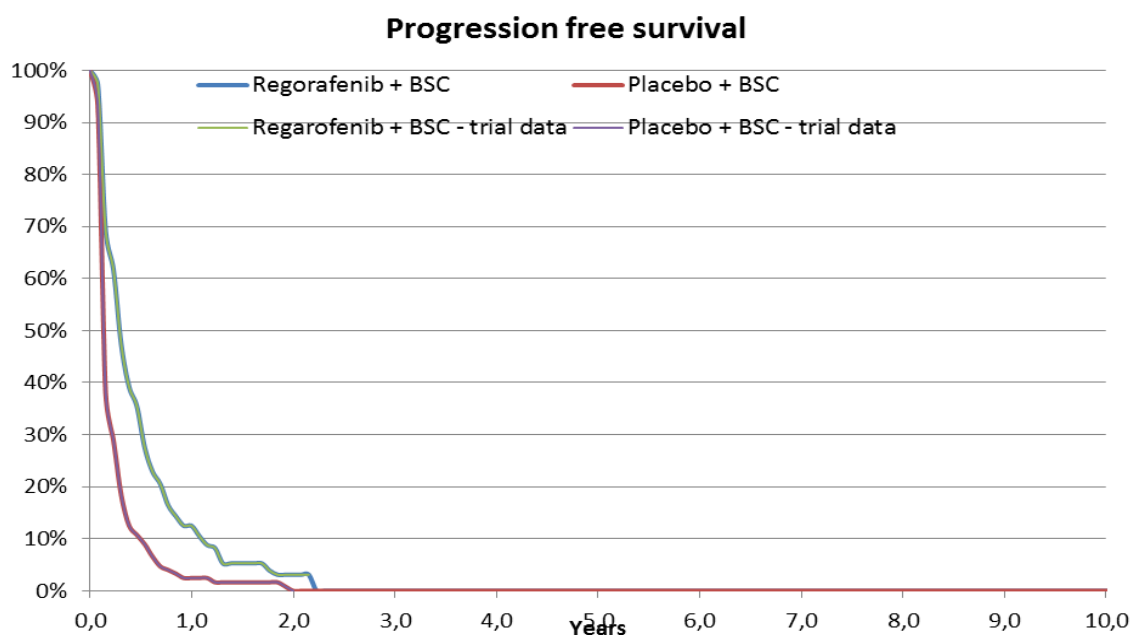
Legemiddelverket mener at OS som primært utfall, samt sekundære utfall som PFS og livskvalitet er høyst relevante for kreftpasienter og av direkte betydning for pasientene.

Legemiddelverket har akseptert EUnetHTAs vurdering av risiko for bias for alle rapporterte utfall. Denne eksplisitte vurderingen tydelig viser at RESORCE studien var godt gjennomført med lavt risiko for bias for OS som primær utfall. Resultater for PFS ble derimot vurdert å ha høy risiko for bias fordi vurdering av progresjon i henhold til RECIST kriterier ble ikke utført av en uavhengig komité men av utprøveren som potensielt kunne kjenne til randomisering grunnet bivirkningsprofil til regorafenib som det er vanskelig å blinde for. Rapportering av livskvalitet er også beheftet med usikkerhet grunnet relativ lav responsrate med under 50% av pasienter som har respondert etter avsluttet behandling.

Innsendt modell.

PFS

Kaplan Meier data fra RESORCE viser at alle pasienter har progrediert før 29 måneder i begge armene og derfor er direkte Kaplan Meier data brukt i modellen.

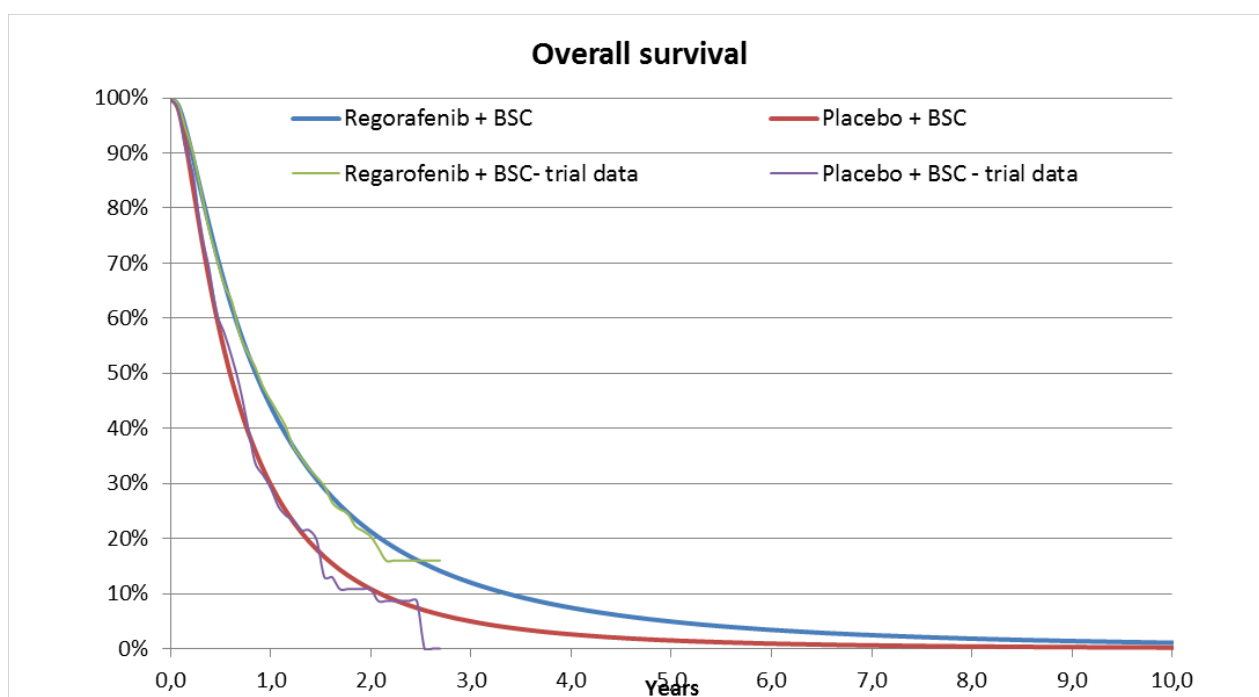


Figur 4 Progresjonsfri overlevelse

OS

Bayer har parametrisert og framskrevet overlevelsedata utover studieperioden. For å velge funksjonsform har Bayer utført Grambsch og Terneuas korrelasjonstest for å teste antagelse om proporsjonal hasard (PH). Resultatet av testen var ikke statistisk signifikant og dermed er antagelsen om PH ikke brutt. Det ble også utført visuell inspeksjon av log kumulativ hasard plot som ble vurdert til at antagelse om proporsjonalitet ikke er brutt. Imidlertid krysser behandlingsarmene ved dag 15, hvilket indikerer at behandlingseffekten ikke er konstant og dermed valgte Bayer å tilpasse armene uavhengige av hverandre. Det er mulig å velge avhengig kurvetilpasning i modellen.

Bayer mener at basert på AIC og BIC var det lognormal kurve som passet regorafenibarmen best og loglogistisk kurve som passet placeboarmen best. Endelig valg falt på lognormal kurve for begge armer fordi det var lognormal som hadde best tilpasning for armene når modellen ble tilpasset avhengig av hverandre. Dette er vist i figuren under.

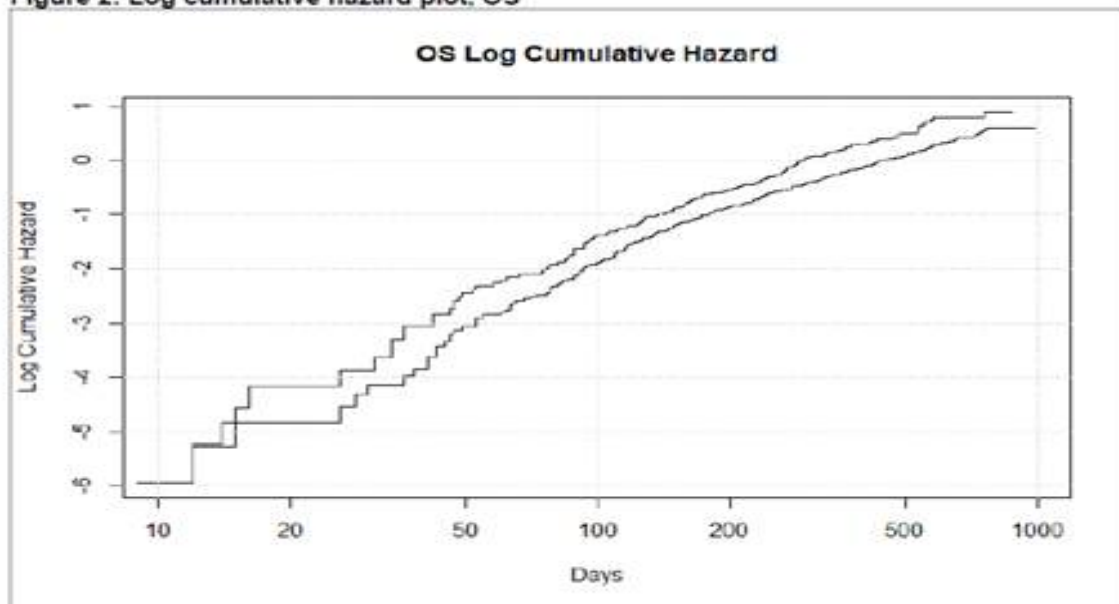


Figur 5 Parametrisert overlevelse basert på RESORCE

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert Bayers framgangsmåte for valg av kurvefunksjon og gjort egne vurderinger angående beste tilpasning. Bayer velger å tilpasse armene uavhengige av hverandre, med begrunnelse at hazards i behandlingsarmene krysser etter 15 dager (se vedlagt figur).

Figure 2: Log cumulative hazard plot, OS



The top curve represents the placebo arm and the bottom curve represents the regorafenib trial arm.

På dag 15 har det bare vært så få dødsfall grunnet kort oppfølgingstid at en kryssing av hazards er mest sannsynlig tilfeldig. Denne kryssingen gir derfor ikke grunnlag for å avvise «dependent modelling». The log cumulative hazard plot virker parallell, men ikke helt linear.

Visuelt kan lognormal-kurvene se noe overestimert ut fra ca 2 år og utover begge armene gitt prognosen for disse pasientene. Først etter ca 18 år er alle pasientene i modellen døde, og denne antagelsen synes overoptimistisk. Det er usikkert om dette er biologisk plausibelt gitt pasientenes alder, progresjonsstatus og forventet levetid. Legemiddelverket mener at registerdata som finnes på disse pasientene ikke er direkte informative fordi relativ overlevelse rapportert i blant annet Kreftregisteret er basert på diagnostidspunkt og ikke sykdomsstadium. Vi kjenner ikke til forventet levetid for andrelinjepasienter på standardbehandling i dag for å kunne validere langtidskurven. I EUnetHTA-rapporten ble det estimert en median overlevelse på omtrent 8 mnd og en 5 års overlevelse på 5%, men heller ikke disse data reflekterer relevant subgruppe av pasienter. Legemiddelverket påpeker at langtidsoverlevelse er et usikkert estimat, og har vurdert andre kurver men har akseptert valgte funksjonsform siden denne formen har best statistisk tilpasning til de observerte data, og fordi vi mangler dokumentasjon for å validere prognosen i ekstrapoleringsfasen i modellen. Vi viser samtidig andre mulige funksjonsformer som scenarioanalyse.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 7 viser forekomst av legemiddelrelaterte bivirkningsreaksjoner fra RESORCE studien.

Oversikten er utarbeidet av EUnetHTA og brukes videre av Legemiddelverket.(2)

Tabell 7 Bivirkninger og behandlingsavbrudd relatert to bivirkninger (frekvens)

Outcome	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (number of studies)	Overall judgment Risk of bias – outcome level	Comments
	Results with placebo + BSC	Results with regorafenib + BSC				
				N=178/379 in the regorafenib group		
Drug-related grade \geq 3 AEs	34 (17.6%)	194 (51.9%)	NA	567 (1)	Not applicable	Critical outcome
Drug-related SAEs	5 (2.6%)	39 (10.4%)	NA	567 (1)	Not applicable	Critical outcome
Drug-related permanent discontinuation due to AEs	7 (3.6%)	39 (10.4%)	NA	567 (1)	Not applicable	Critical outcome

^a see [Appendix 1](#) for details.

Abbreviations: AE=adverse event; AUC=area under the curve; BSC=best supportive care; CI=confidence interval; EQ-5D=EuroQoL five dimensions questionnaire; FACT-hep=functional assessment of cancer therapy questionnaire for patients with hepatobiliary cancer; HRQoL=health-related quality of life; LSM=least squares method; mRECIST=modified response evaluation criteria in solid tumors; NA=not applicable; OS=overall survival; PFS=progression free survival; SAE=serious adverse event; VAS=visual analogue scale.

Source: clinical study report

For detaljer henvises til Preparatomtalen (SPC) og EUnetHTA rapporten. (4, 6)

Innsendt helseøkonomisk modell

Der er kun inkludert bivirkninger av grad 3 og 4 i modellen fordi det er disse som er antatt å påvirke analysen i form av nytte og ressursbruk. Blant totalen som ble observert i RESORCE ble bivirkningene i modellen selektert dersom type bivirkning representerte \geq 5% av alle treatment-emergent adverse events (TEAE) som oppstod uavhengig av behandlingsarm og/eller oppstod hos \geq 5% av pasientene uavhengig av behandlingsarm. Sistnevnte er presentert i 8.

Tabell 8: Frekvens av TEAE grad 3 og 4 i begge armer (kilde Bayer)

TEAE	Regorafenib (N=945)	Placebo (N=329)
Anaemia*	2.54%	3.95%
Ascites	2.22%	5.78%
Aspartate aminotransferase increase	6.03%	10.64%
Blood bilirubin increase	3.60%	6.99%
Fatigue*	2.75%	2.13%
Hypertension	8.89%	3.34%
Hypophosphatemia*	4.97%	1.22%
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (Hand Foot Skin reaction – HFSR)	6.03%	0.61%

Bayer har kalkulert en gjennomsnittlig rate for begge armene. Gjennomsnittlig rate for bivirkninger per syklus er presentert i tabell 9.

Tabell 9 Bivirkningsfrekvens per syklus

Behandlingsarm	Rate per syklus i progresjonsfri	Rate per syklus i progrediert
Regorafenib	5,55 %	5,55 %
Placebo	5,06 %	5,06 %

Legemiddelverkets vurdering

Grade ≥ 3 bivirkningsreaksjoner (52% versus 17,6%) bivirkninger er mer vanlige i regorafenib armen enn i placebo armen (se tabell 7). Det var også større andel pasienter i regorafenibarmen som avbrøt permanent behandlingen grunnet bivirkninger (10,4 % vs. 3,6 %). Dette er ikke reflektert i analysen, siden frekvensen av bivirkninger ble satt tilnærmet lik mellom armene i modellen. Proporsjoner av pasientene som fikk bivirkninger er imidlertid ikke det samme som antall tilfeller (en pasient kan for eksempel få flere bivirkninger).

Bare bivirkninger som har oppstått hos $\geq 5\%$ av pasientene uavhengig av behandlingsarm er inkludert og dette synes å være en akseptabel seleksjonsmetode med tanke på analysen. Det synes at denne cut-off er rimelig fordi bivirkninger som er spesifikke for regorafenib ble fanget opp. Dette er spesielt hypertensjon, hypofosfatemia og hånd-fot syndrom. De alvorligste bivirkningene av regorafenib er leverskade, blødninger, gastrointestinal perforasjon og infeksjon, men disse forekommer sjeldnere. De mest hyppige bivirkningene ($\geq 30\%$) sett hos pasienter som bruker regorafenib er smerter, hånd-fot-syndrom, asteni/fatigue, diaré, nedsatt appetitt og matinntak, hypertensjon og infeksjon. Pasientene med avansert HCC mottar mange legemidler i form av BSC (begge armer) og denne behandlingen kan også medføre bivirkninger slik dette vises i placeboarmen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Det ble samlet inn data for helserelatert livskvalitet med det generiske instrumentet EQ-5D-3L og sykdomsspesifikke Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-Hep). Endring fra baseline var sammenlignbar med begge instrumentene, og det ble ikke identifisert klinisk relevant og statistisk signifikant forskjell mellom armene.

LSM time-adjusted AUC (95% CI)	Regorafenib	Placebo	Difference	P-value	MID ^{5,6}
EQ-5D index	0.76 (0.75, 0.78)	0.77 (0.75, 0.79)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.4695	0-1
EQ-5D VAS	71.68 (70.46, 72.90)	73.45 (71.84, 75.06)	-1.77 (-3.58, 0.04)	0.0558	10
FACT-General (FACT-G)	75.14 (74.12, 76.16)	76.55 (75.20, 77.90)	-1.41 (-2.93, 0.11)	0.0698	6-7
FACT-Hep total	129.31 (127.84, 130.79)	133.17 (131.21, 135.12)	-3.85 (-6.06, -1.65)	0.0006	8-9
Trial Outcome Index	91.47 (90.30, 92.64)	95.52 (93.98, 97.07)	-4.05 (-5.79, -2.31)	<0.0001	7-8

AUC=area under the curve. CI=confidence interval. FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy. LSM=least squares mean. MID=minimally important difference. VAS=visual analogue scale.

Mindre enn halvparten av pasientene, om lag 47 % i regorafenibarmen har bidratt med opplysninger ved avsluttet behandling, og dette gjør det vanskelig å validere funnene (5, 6)

Innsendt modell

Helserelatert livskvalitet som inngår i progresjonsfri og progrediert tilstand og nyttetap forbundet med bivirkninger er beregnet i en regresjonsmodell med innsamlede EQ-5D-3L-data fra RESORCE.

Det ble anvendt britisk tariff for å verdsette helsetilstandene. Flere regresjonsmodeller ble testet for best tilpasning og en Tobit modell ble valgt for å tallfeste nyttevektene. Tabell 8 viser nyttevektene som er brukt i modellen.

Tabell 8 Nyttvekt i hovedanalysen

Tilstand	Nyttevekt
Progresjonsfri	0,811
Progrediert	0,763
Bivirkninger (nyttetap)	-0,015

Legemiddelverkets vurdering

Selv om det ble dokumentert numerisk lavere livskvalitet for regorafenibarmen enn for placebo, var ikke denne forskjellen statistisk signifikant eller vurdert som klinisk relevant. Imidlertid var det omtrent 10% lavere prosentandel som fullførte denne oppfølgingen og kan være biased. Forskjell i livskvalitet kommer også til uttrykk i ulik bivirkningsfrekvens mellom armene. Legemiddelverket har godtatt modellering av nyttevekter.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes regorafenib med placebo, begge armene kombinert med best supportive care (BSC).

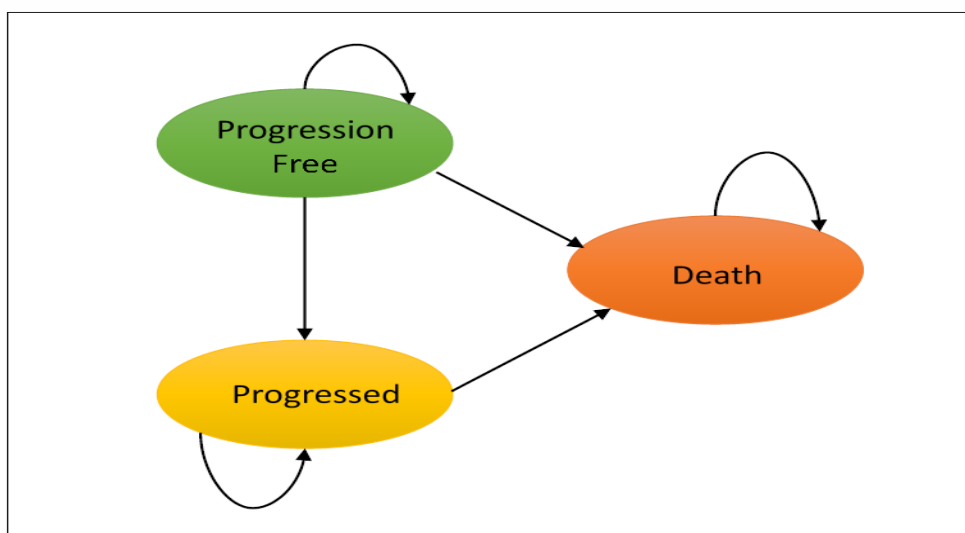
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

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

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

Modellen har en syklus-lengde på 28 dager, og for hver syklus summeres kostnader og helse relatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får. Det er gjort half-cycle correction i hovedanalysen.



Figur 6 Modellstruktur

Legemiddelverkets vurdering

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

søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent og oversiktlig, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader. Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4%. Bayer har valgt en livstidshorisont i hovedanalysen.

Legemiddelverkets vurdering

I Bayers hovedanalyse er det antatt livstidshorisont og noen pasienter i modellen er i live opp til 18 år etter starten av analyseperioden. Basert på alder og prognosen til disse pasientene synes denne tidshorisonten å være noe lang. Legemiddelverket har vurdert tidshorisont sammen med valg av kurvefunksjon og mener at den sannsynlig relative forskjellen mellom armene blir ivaretatt med en noe kortere tidshorisont. Legemiddelverket ser ikke at det er sannsynlighetsgjort at det er relevante langtidsoverleverer som et resultat av å stå på dette legemiddelet med en livstidshorisont. Vi mener det er rimelig med 15 års tidshorisont. Dette har for øvrig en beskjeden virkning på endelig resultat av analysen.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader for regorafenib er inkludert i henhold til SPC. I en 28 dagers syklus er det lagt inn kostnader for regorafenib 40 mg (84 pakning) på 24 255,76 NOK (maks AUP ekskl.mva) per syklus. Gyldig maks AUP (ekskl. mva) er på kr 24 250,32 og dette er endret på presentasjonen av Bayers hovedanalyse.

Det er lagt inn dosereduksjon som observert i RESORCE, noe som gir lavere legemiddelkostnad i modellen. Gjennomsnittlig dosering blant pasientene i tilstandene progresjonsfri og «progresdiert fortsatt på behandling» var hhv. 141,8 mg og 128,7mg. Det er også mulig å velge full dosering i modellen.

Tid til behandlingsslutt (TTD) er modellert i progresjonsfri og progresdiert tilstand. Pasienter som avslutter behandling før progresjon eller fortsetter behandling etter progresjon er dermed modellert inn. Når begge disse er hensyntatt i modellen er gjennomsnittlig behandlingstid i modellen 0,48 år i regorafenibarmen.

Det er inkludert legemiddelkostnader forbundet med BSC. Disse er oppgitt i tabellen under, tabell 10.

Legemiddel (antall i pakning)	Enhetspris (NOK, AUP inkludert mva)
Paracetamol 500 mg (100)	62
Oxycontin 20mg (98)	316
Oxynorm 5 mg (98)	108
Ondansetron 4 mg (50)	1006
Afipran 10 mg (50)	84
Mycostatin, (per 100 ml)	242
Næringsdrikk, per flaske (4)	124

Legemiddelverkets vurdering

Det er ikke mulig å kjøpe mindre pakninger slik at en eventuell dosereduksjon vil ikke nødvendigvis medføre en reell kostnadsbesparelse. Dosereduksjonen kan i beste fall innebære at en pakning varer noen dager lengre, og etter nok antall behandlingssykluser kan dette innebære en besparelse forutsatt at alle rester blir tatt vare på. I denne modellen står ikke pasientene på behandling lenge nok til at det er rimelig å anta innsparing av en hel pakning. Pasientene tar tablettene hjemme og eventuell overskudd må kunne brukes av en og samme pasient, men det er lite sannsynlig at eventuell overskudd kan komme andre pasienter til gode siden behandlingen skjer hjemme og ikke på sykehus. Apotek kan ikke ta tilbake legemidler som har vært ekspedert og dermed må vi anta at det vil forekomme svinn ved redusert dosering. Legemiddelverket inkluderer vanligvis svinn med mindre det ligger gode grunner til å anta noe annet. Vi justerer modellen til å inkludere svinn. Dette medfører en liten økning i total kostnad og IKER.

De øvrige legemiddelkostnadene inkludert i modellen var målt i AUP inkl. mva. Legemiddelverket har fjernet mva fra disse kostnadene i henhold til retningslinjene.

Behandlingsrelaterte kostnader

Bayer har inkludert relevante kostnader forbundet med leverkreft. Enhetskostnadene er i hovedsak basert på DRG-koder publisert av Helsedirektoratet, enhetskostnadsdatabasen til Statens legemiddelverk samt litteratur.

Se tabell 11 fra Bayer (submission file)

Tabell 11: Behandlingsrelaterte kostnader (Norge). Bayer submission file.

Ressurs	Enhetskostnad (NOK)	Referanse
Sykehusinnleggelse	52 501	DRG 203
Hjemmehjelp	3 251	KOSTRA/SSB
Spesialist	2 779	DRG 9070
Sykepleier, telefon	395	SLV
CT-scan	4 175	Aleris
Blodprøve	100	Furst medisinsk laboratorium 2015)
Blodoverføring	1 577	Ref 2012

For å estimere månedlige kostnader i hver syklus har Bayer multiplisert estimerte kostnadene med antatt gjennomsnittlig antall ganger pasienten mottar behandlingsrelaterte ressurser. Bayer har hentet gjennomsnittlig ressursbruk fra en tidligere helseøkonomisk modell som Bayer har levert til Legemiddelverket i forbindelse med metodevurdering for regorafenib til behandling kolorektal kreft (mCRC).⁽⁹⁾ Overførbarhet av disse data fra mCRC pasienter til pasienter med HCC er basert på et intervju med en norsk onkolog gjennomført av Bayer. Bayer mener at fordi pasientpopulasjonene med mCRC og HCC ligner i alder, stadium og ECOG status er det rimelig å anta at ressursbruken vil være lik. Legemiddelverket har ikke lyktes å validere denne antagelsen. Legemiddelverket har allerede i sin tidligere vurdering påpekt at denne dokumentasjonen er mangelfull og kan vanskelig godtas som begrunnelse for antatt forskjeller i ressursbruk mellom behandlingsarmer. Legemiddelverket har derfor antatt lik bruk av identifiserte ressurser i begge armene i mange på sikre data.

I mCRC-modellen var det ikke mulig å fortsette behandling etter progresjon og Bayer har ikke innhentet egne tall for slik behandling. Bayer antar at HCC pasienter som fortsetter behandling etter progresjon knyttes til like stor ressursbruk per syklus som pasienter i progresjonsfri tilstand i regorafenibarmen. Det samme var imidlertid ikke gjort i placeboarmen. Disse antagelsene resulterer i følgende gjennomsnittlig ressursbruk (målt i NOK) per modellsyklus:

Ressurs	Regorafenib+BSC			Placebo+BSC	
	Progresjonsfri	Progrediert på behandling	Progrediert av behandling	Progresjonsfri	Progrediert
Sykehus/hjemmehjelp	7 875	7 875	6 514	10 476	6 514
Poliklinisk	3681	3 681	2 038	3681	2 038
Legemiddelkostnader	293	293	969	293	969
Regorafenib	21 497	19 511	0	-	-

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har etterspurt dokumentasjonen for vurderingene som ligger til grunn for de ulike antagelsene om ressursbruk mellom behandlingsarmene. Antagelsene om ressursbruk er etter vår mening ikke tilfredsstillende begrunnet. Estimeringen blir ytterligere svekket når den opprinnelig vurderingen var gjort for en annen pasientpopulasjon (kolorektalkreft) enn den som er under vurdering her. På bakgrunn av dette har vi justert ressursbruken per pasient per modellsyklus (utenom kostnadene til regorafenib) til å være lik mellom behandlingsarmene for hver helsetilstand i modellen. (BSC + placebo og BSC + regorafenib).

Bivirkningskostnader

Bayer har delt bivirkningskostnadene opp etter andelen pasienter med grad 3 og 4 bivirkninger som ble behandlet på sykehus og poliklinisk i en retrospektivt studie av regorafenib til behandling av mCRC (10). Studien undersøkte ressursbruken til 29 pasienter i Frankrike. Blant disse var det 10 ulike typer grad 3 til 4 bivirkning hvorav 3 bivirkningsreaksjoner ble behandlet på sykehusnivå. På bakgrunn av dette antar Bayer at 30% av pasientene blir behandlet for sine bivirkninger på sykehus.

For behandling av alle inkluderte bivirkninger på sykehus er det antatt en kostnad på kr 52 501 basert på DRG-koden 203 «ondartete svulster i lever/galleveier & bukspyttkjertel». Disse kostnadene er vektet med 30 %. Hypophosphatemia er ekskludert fra denne grupperingen og er antatt å ikke ha en kostnad siden behandlingen er svært rimelig. For behandling av alle bivirkninger håndtert poliklinisk er det antatt en kostnad på kr 2 779 basert på DRG-koden 9070 «poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i lever og galleveier». Disse kostnadene er vektet med 70 %. Også i poliklinisk setting er Hypophosphatemia antatt å medføre ingen kostnader i modellen.

Disse bivirkningskostnadene er vektet med andelen pasienter som hadde hver bivirkning av dem inkludert i modellen beskrevet i kapittel 3.4.2

Legemiddelverkets vurdering

Bayers antakelser om bivirkningskostnader tar også utgangspunkt i data basert på pasienter med mCRC og ikke HCC pasienter. Når det gjelder bivirkninger kan det være nærliggende å anta at dette vil være noenlunde likt ettersom legemiddelet som regel har de samme bivirkninger mellom indikasjoner fordi disse skyldes klasseeffekt. Antagelsen om ressursbruken for behandling av bivirkningene bygger på en liten studie med 29 franske pasienter, og det kan stilles spørsmål ved om studien er representativ for norske forhold med tanke på behandlingsnivå og om studien kan gi støtte til antatt fordeling hvor 30 % behandles på sykehus. Legemiddelverket er for så vidt enige i at hypophosphatemia har en lav kostnad. Det er ikke nevnt hvilke bivirkninger som medfører sykehusbesøk i innsendt dokumentasjon.

Terminal livsfase

Det er ikke antatt kostnader forbundet med siste fase av livet. Bayer begrunner dette med at den inkrementelle forskjellen i en analyse med livstidshorisont vil være marginal.

Legemiddelverkets vurdering

Når det ikke foreligger særskilte grunner til å ta med kostnader forbundet med livets slutfase er det rimelig å anta lik kostnad knyttet til denne fasen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 9: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Regorafenib	Placebo	Differanse
Totale kostnader	348 967	131 786	217 182
Totale QALYs	1,08	0,71	0,366
Totale leveår	1,39	0,92	0,467
Merkostnad per vunnet QALY	593 535		
Merkostnad per vunnet leveår	464 790		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- Endret kostnader til maks AUP ekskl.mva
- Likestilling av ressursbruk mellom behandlingsarmene
- Inkludert svinn
- Tidshorisont på 15 år

Resultater Legemiddelverkets analyse

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (maks AUP eksl.mva).

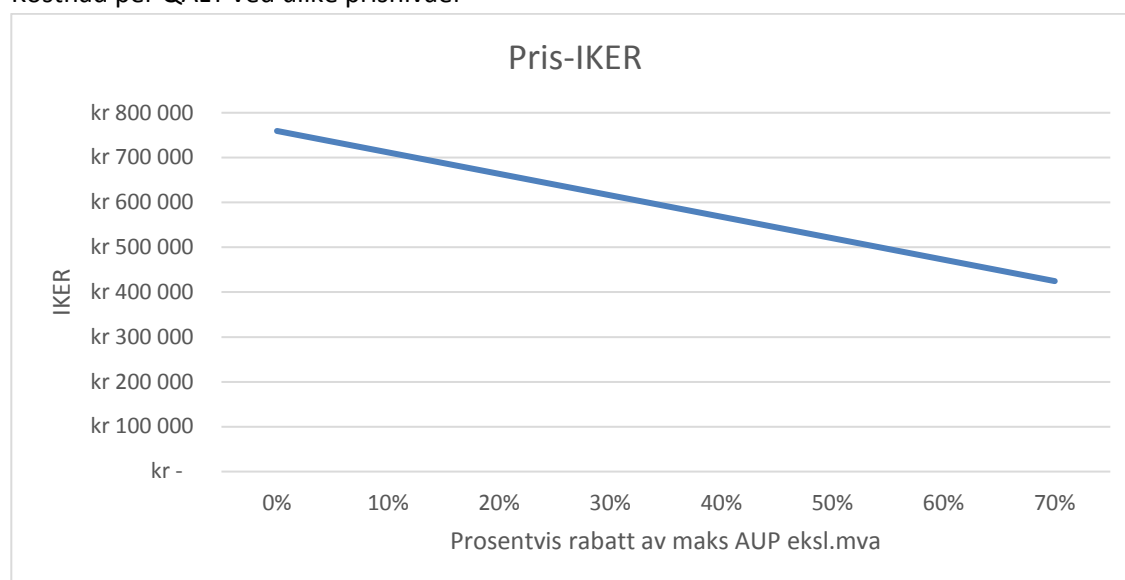
	Regorafenib	Placebo	Differanse
Totale kostnader (NOK)	502 911	227 576	275 335
Totale QALYs	1,07	0,71	0,363
Totale leveår	1,38	0,92	0,463
Merkostnad per vunnet QALY			759 390
Merkostnad per vunnet leveår			594 835

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har utført noen sensitivitetsanalyser:

- Effekten av framskriving av overlevelseskurve med Weibullkurve: 891 684 NOK per kvalitetsjusterte leveår (maks AUP eksl.mva)
- Effekten av å anta 10 års tidshorisont: 771 122
- Effekten av å anta 20 års tidshorisont: 756 735
- Legemiddelkostnaden for regorafenib med prosentvis rabatt, se figur under

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer



Figur 7: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Hovedanalysen.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON OM INKREMENTELL KOSTNADSEFFEKTIVITETS-RATIO

I hovedanalysen er merkostnad for regorafenib sammenlignet med BSC om lag:

760 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) (maks AUP eks.mva)

600 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks.mva)

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for regorafenib

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Bayer har tatt utgangspunkt i insidensen av primær leverkreft rapportert for år 2015 (Kreftregisteret 2016) som var på 268 pasienter. Fra år 2015 til siste budsjettår 2023 er det lagt på en vekstrate for å estimere utvikling i insidensen. Dette utgjør en estimert insidens i 2019 på 326 pasienter.

Basert på tall fra Oncolex er det antatt at 90% av primær leverkrefttilfellene er HCC. Basert på en svensk sykehusspesifikk studie ble 117 pasienter med HCC behandlet med sorafenib i førstelinje over en 6-års periode. Ved å legge til grunn årlig insidens på 100 pasienter med HCC i Stockholm har Bayer estimert at 18,5% pasienter blir behandlet med sorafenib (11). Bayer har lagt til grunn en antagelse om at denne prosentandelen er overførbar til norsk klinisk praksis. For å beregne andelen pasienter aktuelle for regorafenib etter behandling og progresjon på sorafenib har Bayer henvist til to studier. Disse retrospektive studiene har undersøkt karakteristikk ved pasienter som har vært behandlet med regorafenib og determinanter for overlevelse ved progresjon på sorafenib. I studiene anslås det at henholdsvis 37% (12) og 30% (13) av HCC pasienter behandlet med sorafenib er aktuell for regorafenib. Basert på dette har Bayer lagt til grunn gjennomsnittet av de to resultatene (33,5%) som andelen pasienter som er aktuelle for regorafenib etter behandling med sorafenib. Det er antatt fullt opptak første året.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Stivarga (regorafenib) i de første fem årene er presentert i tabell 11. Dersom Stivarga (regorafenib) ikke innføres er det antatt at ingen pasienter blir behandlet.

Tabell 11: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med regorafenib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Stivarga (regorafenib)	20	21	22	23	25

Legemiddelverkets vurdering

Bayer henviser til artikkel fra Ogasawara et al. 2018 med totalt 185 HCC pasienter som var tidligere behandlet med sorafenib. Det oppgis at 37% av pasientene var kandidater for regorafenib, mens 70 % generelt egnet seg for andrelinje behandling. (12) Artikkelen var ikke publisert på tidspunktet for innsendelse av dokumentasjonen. Bayer har ettersendt artikkelen på forespørsel. Legemiddelverket har ikke klart å fremskaffe mer robuste data om antatt antall pasienter fra klinikere som ble kontaktet.

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Det er ikke lagt inn antagelse om dosereduksjon i budsjettberegningen. Månedskostnadene er antatt tilsvarende maks AUP inkl mva for en pakning med 84 tabletter på NOK 30 312,90.

Gjennomsnittskostnaden per pasient som behandles med regorafenib i modellen er på 173 373 NOK.

Legemiddelverket har lagt inn udiskonterte kostnader som framkommer av kostnadsnyttemodellen inn i budsjettberegningen.

Det er ikke lagt inn kostnader for BSC.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (Maks AUP inkl.mva, udiskontert).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Stivarga (regorafenib)	3 479 488	4 305 100	4 682 585	4 969 290	5 256 172
BSC	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	3 479 488	4 305 100	4 682 585	4 969 290	5 256 172

Det er usikkert hvor mange pasienter som mottar sorafenib i første linje og videre hvor mange som kan behandles videre med regorafenib i andre linje. Ved å variere opp andelen som blir behandlet med sorafenib i førstelinje øker antallet pasienter som potensielt kan kvalifisere for videre behandling. Vi kan også variere på antagelsen om hvor mange som av de sorafenib-behandlede som har progrediert som kan behandles. Dersom vi antar at 50% av pasientene kan motta sorafenib, og at 33% eller 50% av dem kan behandles med regorafenib, blir budsjettvirkning med maks AUP på henholdsvis 14 og 21 millioner NOK. Dersom vi antar at dobbelt så mange pasienter som har progrediert på sorafenib kan behandles med regorafenib (70 % vs. 33%) vil dette øke budsjettkonsekvenser til 11 millioner NOK. Dette er imidlertid svært usikre estimat som ikke er blitt validert.

Samtlige beregninger tar ikke hensyn til kostnader for BSC behandlingen som er meget ressurskrevende.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Stivarga (regorafenib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent 5,3 millioner NOK (Maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Med dagens LIS-pris blir tilsvarende budsjettvirkning på omtrent ■ millioner kroner. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og tar utgangspunkt i at om lag 30 % av pasienter som progredierer på sorafenib vil egne seg for regorafenib behandling. Hvis denne andelen øker vil budsjettkonsekvensene bli større. Publisert litteratur kan tyde på at andelen pasienter som egner seg for regorafenib er mindre enn 40%, men erfaringer er begrenset.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert om regorafenib til behandling av HCC pasienter som har progrediert på sorafenib tilfredsstillende prioriteringskriterier: alvorlighet, nytte, ressursbruk. Utredningen er bestilt av helseforetakene og utført som en hurtig metodevurdering.

- Alvorlighet

Pasientgruppen er liten med om lag 25 pasienter årlig, de fleste norske pasienter diagnostisert med HCC er over 60 år, men det er også noen yngre. Absolutt prognosetap i rapporten er estimert på 16 QALYs basert på data fra kreftregisteret og studiedata. Data fra kreftregisteret viser at medianalder ved leverkreftdiagnose er 69 år. Absolutt prognosetap er beregnet til 13,2 QALYs på en alder av 69. Det mangler spesifikke data fra norsk populasjon om den relevant pasientgruppen. For pasienter som er 62 år er APT på 17. Grunnet stor usikkerhet i datagrunnlaget har vi valgt APT på 16 år som gjenspeiler mellomverdi i antatt aldersspenn siden populasjonen er liten.

Beregninger basert på tilgjengelige opplysninger om norske pasienter viser at HCC er en alvorlig sykdom og pasienter taper om lag 16 kvalitetsjusterte leveår pga. sykdommen.

- Nytt av behandlingen

RESORCE studien har vist at behandling med regorafenib kan gi 2,8 måneder forlenget median overlevelse i denne pasientgruppen. Sammenligning er utført mot placebo, og begge armer har mottatt BSC i hele studieperioden. Samtlige pasienter har progrediert innen 29 måneder. Modne overlevelsedata, men livskvalitetsdata synes å være overestimert og er beheftet med usikkerhet siden mindre enn halvparten av pasientene har bidratt

Pasientpopulasjonen representerer en subgruppe av HCC pasienter som har tidligere vært behandlet med sorafenib, men som fortsatt har bra allmennstatus med ECOG 1-2. Vurdering av overførbarehet av resultater til norsk praksis har vært utfordrende. Det finnes ikke oppdaterte retningslinjer for behandling av HCC, og klinikere kunne bare delvis besvare våre spørsmål. Vi har valgt å henvise til Bayer som har vært i kontakt med en norsk klinker.

Regorafenib har indikasjon til behandling av HCC som har progrediert på sorafenib og denne favner bredere enn studiepopulasjonen i REOSURCE. Ut fra indikasjonsordlyden kan også følgende pasienter være aktuelle: pasienter med leverfunksjon Child-Pugh grade B, ECOG performance status lik 2 eller dårligere, pasienter som har intoleranse for sorafenib. Effekt og sikkerhet i denne gruppen er ikke etablert. Dette betyr at det er stor usikkerhet om hvorvidt behandlingsresultater fra RESORCE er overførbare til andre subgrupper enn pasienter som gjenspeiler studiepopulasjonen.

- Ekstrapolering av overlevelsesdata og valg av kurve

Resultater fra RESORCE er parametrisert og fremskrevet for bruk i den innsendte modellen. Legemiddelverket ønsker å peke på at langtidsoverlevelse i analysen er et usikkert estimat. Valg av lognormal fordeling resulterer i kurve med relativ lang hale grunnet få pasienter med forventet lang OS benefit (langtidsoverlevende) i regorafenibarmen. Parametrisering i modellen innebærer en antagelse om at 5,1% i regorafenibarmen er i livet etter 5 år og at disse har forventet levetid på 3,2 år. Denne antagelsen kan være overoptimistisk siden alle pasienter i studien har progrediert etter 2,2 år, men vi mangler dokumentasjon for å validere prognosen i ekstrapoleringsfasen i modellen. Legemiddelverket har vurdert andre kurver men har akseptert valgte funksjonsform siden denne formen har best statistisk tilpasning til de observerte data. Andre mulige funksjonsformer ble vurdert som scenarioanalyse, men også disse er beheftet med usikkerhet.

Livskvalitetsdata synes å være overestimert og er beheftet med usikkerhet siden mindre enn halvparten av pasientene har bidratt.

- Ressursbruk

Identifisering av ressurser og allokerede kostnader er vanskelig å validere pga. mangelfulle data. Estimering av ressursbruk er til dels utført basert på pasientpopulasjon med kolorektalkreft. Dette på grunn av mangelfulle data fra norsk praksis for HCC. Det er usikkert hvor representative disse tall er for relevant HCC populasjon. Endringer i ressursbruk har betydning for resultater. Legemiddelverket har valgt å likestille ressursbruken i BSC for begge armer.

Livslang tidshorisont i analysen synes å være for optimistisk ettersom mindre enn 5 % av pasientene er potensielt i live etter 5 år. Tidshorisont på 10 og 15 år er testet av Legemiddelverket. Endringer presser kostnader per QALY opp.

7 KONKLUSJON

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Statens legemiddelverk, 05-10-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Krystyna Hviding
Christina Sivertsen

REFERANSER

1. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
2. IFARMED H. Regorafenib indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib. Project ID: PTJA02. 2017.
3. Sørby H. Hepatocellulært carcinom HCC. *Gastroenterologen*. 2012.
4. Legemiddelverket. E. Regorafenib SPC. Preparatomtale for regorafenib. 2017.
5. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
6. EUnetHTA. Regorafenib indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib. Rapid assesment of other technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA project ID: PTJA02 2017.; 2017.
7. Reig M, Diaz-Gonzalez A, Bruix J. The success of regorafenib in hepatocellular carcinoma in a world of failures. Learnings for future developments. *Oncotarget*. 2017;8(63):106151-2.
8. Bruix JMPGAea. Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, Randomized placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with HCC who progressed on sorafenib treatment. ESMO 19th World Congress on Gastrointestinal Cancer 2017; Barcelona2017.
9. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering. Stivarga (regorafenib) til behandling av kolorektalkreft.: Legemiddelverket; 2017.
10. Calcagno F, Lenoble S, Lakkis Z, Nguyen T, Limat S, Borg C, et al. Efficacy, Safety and Cost of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in French Clinical Practice. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2016;10:CMO.S38335.
11. Grujcic Gordana L, Pia. Behandling med sorafenib vid hepatocellulär cancer - erfarenheter av kontaktsjuksköterskeledd mottagning. Karolinska universitetssykehus. 2014.
12. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Maeda T, Yokoyama M, et al. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. *Investigational new drugs*. 2018;36(2):332-9.
13. Lee I-C, Chen Y-T, Chao Y, Huo T-I, Li C-P, Su C-W, et al. Determinants of survival after sorafenib failure in patients with BCLC-C hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Medicine*. 2015;94(14).

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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 RESORCE-studien. Median alder i regorafenib og BSC-armen var henholdsvis 64 og 62 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)³ og Burström et al (2001)⁴. Tabell 14 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.

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

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

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

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).

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{\text{SA}} - P_{\text{A}}$$

Tabell 13: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	64
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,74
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	15,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 15,7 QALY.

Median alder i denne pasientgruppen er usikker og ved antatt median alder på 62 blir APT på ca. 17 QALY. Legemiddelverket antar at APT ligger mest sannsynlig mellom 15-17 QALY fordi selv små endringer i alderssammensetting kan ha betydning for beregninger når pasientgruppen er så liten.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen 14 under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

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

Tabell 14: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Se eget vedlegg til rapporten innsendt av Bayer.

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 behandlingmessige 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17/16669

05-10-2018 side 55/55