

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Benralizumab (Fasenra) til  
behandling av alvorlig eosinofil  
astma

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

03-07-2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. 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 alvorlighet, relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsførings-tillatelseprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Fasentra (benralizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Fasentra i henhold til bestilling ID2018\_011: «Benralizumab (Fasentra) til behandling av alvorlig eosinofil astma», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Fasentra er et legemiddel til behandling av alvorlig, eosinofil astma. Den generelle kliniske effekten ved behandling av alvorlig eosinofil astma er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Mellom 500-2 000 pasienter er aktuelle for behandling med Fasentra hvert år i Norge. Pasientanslaget varierer ettersom hvilke pasientkarakteristika man benytter for å definere diagnosen.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det har i løpet av relativt kort tid kommet tre legemidler av typen IL-5-hemmere på markedet, til bruk i behandlingen av pasienter med alvorlig, eosinofil astma; Fasentra (benralizumab), Nucala (mepolizumab) og Cinqaero (reslizumab). Fasentra gis i tillegg til standard astmabehandling, og har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på reduksjon i astmaforverring og steroidbruk. Legemiddelverket vurderer at det på bakgrunn av resultater fra indirekte sammenligninger av studier, tilgjengelig litteratur og konsultasjon med norske klinikere, kan antas sammenlignbar klinisk effekt og sikkerhet mellom de tre anti-IL-5-behandlingene Fasentra, Nucala og Cinqaero. Nye data vil kunne endre på dette.

### Alvorlighet og helsetap

Eosinofil astma er en alvorlig, kronisk sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregninger av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap for denne sykdommen på mellom 6-8 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Fasentra står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Den innleverte økonomiske modellen er en kostnadsminimeringsanalyse mellom de tre anti-IL-5-behandlingene Fasentra, Nucala og Cinqaero. Analysen inkluderer kostnader for legemiddel og administrasjon samt reise og tidsbruk for pasienten. Kostnadsminimeringsanalysen viser at Fasentra er noe dyrere enn Cinqaero og Nucala med dagens legemiddelpriser (maks AUP). For beregning av kostnadseffektiviteten for Fasentra sammenlignet med standard astmabehandling henviser Legemiddelverket til metodevurderingen av de to andre anti-IL-5-behandlingene Cinqaero og Nucala (1, 2). Legemiddelverket vurderer at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår for Cinqaero og Nucala – og dermed også Fasentra – ligger høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene med dagens legemiddelpriser (maks AUP). Dette kan endre seg ved rabatterte pris.

**Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med IL-5-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 90-350 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og det brede intervallet i anslaget skyldes usikkerhet i pasientpopulasjonen.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Fasentra (benralizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av benralizumab i henhold til bestilling; ID2018\_011 Benralizumab (Fasentra) til behandling av alvorlig eosinofil astma, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Norge

Mellom 500-2 000 pasienter er aktuelle for behandling med benralizumab hvert år i Norge. Pasientanslaget varierer ettersom hvilke pasientkarakteristika man benytter for å definere diagnosen.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at eosinofil astma er en alvorlig, kronisk sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregninger av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap for denne sykdommen på mellom 6-8 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Norge har ingen nasjonal retningslinje for astmabehandling og astmabehandlingen følger derfor i hovedsak de internasjonale retningslinjene beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA) (3). Astma kan ikke kureres, og behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverring av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk. Astma behandles med inhalasjoner med korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist (SABA), samt økende dosering av inhalasjonskortikosteroider. Ved økende alvorlighet kan grunnbehandlingen tillegges andre legemidler deriblant langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist (LABA), perorale glukokortikoider og anti-IL-5-behandling.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det har i løpet av relativt kort tid kommet tre legemidler av typen anti-IL-5-behandling på markedet, til bruk i behandling av pasienter med alvorlig, eosinofil astma; benralizumab (Fasentra), reslizumab (Cinqaero) og mepolizumab (Nucala). AstraZeneca har i tillegg til dokumentasjon av sin relative effekt versus SoC, levert inn dokumentasjon for relativ effekt versus de to andre IL-5 hemmerene på markedet. SoC er sammenlignet med benralizumab i flere kontrollerte, dobbelt-blindede, randomiserte fase III studier. Legemiddelverket mener at den relative effekten av benralizumab versus SoC er godt dokumentert i den innleverte dokumentasjonen. Effekten av benralizumab versus mepolizumab og reslizumab er vist i innlevert dokumentasjon via to indirekte sammenligninger (ITC); henholdsvis en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for benralizumab versus mepolizumab og en meta-regresjon med individuelle pasientdata (IPD) for benralizumab versus reslizumab. Legemiddelverket vurderer at det via innleverte dokumentasjon, tilgjengelig litteratur og gjennom konsultasjon med norske

klirikere, kan antas sammenlignbar klinisk effekt og sikkerhet mellom de tre anti-IL-5-behandlingene. Nye data vil kunne endre på dette.

### Sikkerhet

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med benralizumab er hodepine og faryngitt. Andre vanlige bivirkninger er overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria), samt reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi (4).

Innsendt økonomisk kostnadsminimeringsmodell omhandler ikke sikkerhetsestimater da den baserer seg på at det ikke er vist klinisk relevante forskjeller i sikkerhet mellom de tre IL-5 hemmerne som sammenlignes.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av benralizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. For beregning av kostnadseffektiviteten for benralizumab henviser legemiddelverket til metodevurderingen av de andre to anti IL-5 behandlingene (1, 2). Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår for reslizumab og mepolizumab ligger med de beregninger legemiddelverket har gjennomgått, høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene med dagens maksimalpriser. Den innleverte økonomiske modellen, som er vurdert av Legemiddelverket, er en kostnadsminimeringsanalyse mellom de tre anti IL-5 behandlingene benralizumab, reslizumab og mepolizumab. Legemiddelverket har laget ulike scenarioer, og resultatene fra en av disse analysene er gjengitt i tabellen under. Forutsetningene er nærmere beskrevet i kapittel 4.2.2.

Tabell 1: Resultater fra kostnadsminimeringsanalyse - Scenario 1

	<b>Benralizumab</b>	<b>Mepolizumab</b>	<b>Differanse benralizumab vs. mepolizimab</b>	<b>Reslizumab*</b>	<b>Differanse benralizumab vs. reslizumab</b>
Legemiddelkostnad	191 844	145 137	46 707	140 535	51 309
Administrasjonskostnad	10 504	19 513	-9 008	30 025	-19 520
Reisekostnad	3 367	6 254	-2 887	6 254	-2 887
Tidskostnad pasient	3 044	5 654	-2 610	6 596	-3 553
<b>Sum (NOK)</b>	<b>208 758</b>	<b>176 558</b>	<b>32 201</b>	<b>183 410</b>	<b>25 349</b>

\* Basert på 75,2 kg kroppsvekt, 2x 100mg + 1x 25mg ampuller.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med IL-5-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 90-350 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og det brede intervallet i anslaget skyldes usikkerhet i pasientpopulasjonen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Kostnadsminimeringsanalysen viser at benralizumab er noe dyrere enn reslizumab og mepolizumab med dagens maks AUP. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger derfor, på samme måte som for de to andre anti IL-5 behandlingene, sannsynligvis høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling også for behandling med benralizumab. Dette kan endre seg ved rabattert pris.

## INNHOLDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHOLDFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	13
1.2 EOSINOFIL ASTMA .....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	14
1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG EOSINOFIL ASTMA .....	14
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	14
1.4.2 <i>Behandling med benralizumab</i> .....	17
1.4.3 <i>Behandling med komparatorene</i> .....	17
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>19</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	19
2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	24
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	25
<b>3 PICO.....</b>	<b>27</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	27
3.2 INTERVENSJON .....	29
3.3 KOMPARATOR .....	30
3.4 UTFALLSMÅL .....	31
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	31
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	34
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	35
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>36</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	36



4.1.1	<i>Kostnader dokumentert i firmaets innsendelse</i> .....	36
4.1.2	<i>Legemiddelverkets vurdering</i> .....	38
4.2	RESULTATER .....	43
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	43
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	44
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	45
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON .....	45
5	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	46
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	46
5.2	BUDSJETTVIRKNING .....	46
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON .....	48
	REFERANSER .....	50
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	52

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr 2018_011: Benralizumab (Fasenra) Behandling av alvorlig eosinofil astma
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	AstraZeneca
<b>Preparat:</b>	Fasenra
<b>Virkestoff:</b>	Benralizumab
<b>Indikasjon:</b>	Tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høy dose inhalasjonskortikosteroider samt langtidsvirkende beta-agonister
<b>ATC-nr:</b>	R03DX10
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02-02-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-03-2018
Klinikere kontaktet for første gang	19-02-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-02-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	n.a.
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	n.a.
Rapport ferdigstilt:	03-07-2018
Saksbehandlingstid:	118 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Anette Grøvan Fredrik Holmboe Elin Bjørnhaug
Kliniske eksperter:	Anders Tøndell Eva Stylianou Terje Tollåli
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet 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

---

ACQ	Asthma Control Questionnaire
APT	Absolutt prognosetap
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
CUA	Cost-utility-analyse (kostnad-per-QALY-analyse)
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FEV <sub>1</sub>	Forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet
FVC	Forsert vitalkapasitet, det største volum som raskt kan ekspireres etter at lungene helt er fylt med luft
GINA	Global Initiative for Asthma
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ICS	Inhalerte kortikosteroider (Inhalasjonskortikosteroider)
IgE	Immunoglobulin E
IL-5	Interleukin 5
ITT	Intention-to-treat
ITC	Indirect treatment comparison
IV	Intravenøst
KM	Kaplan-Meier
LABA	Long acting (langtidsvirkende) $\beta_2$ -agonist
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MT	Markedsføringstillatelse
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
OCS	Orale kortikosteroider

PH	Proporsjonal Hasard
PICO	Pasientpopulasjon, Intervensjon, Komparator og Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivetsanalyse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RHF	Regionale helseforetak
SABA	Short acting (korttidsvirkende) $\beta_2$ -agonist
SoC	Standard of care (standardbehandling)
SPC	Preparatomtale
SSB	Statistisk sentralbyrå
VBD	Vial based dosing (Hetteglass-basert dosering)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for legemiddelet benralizumab (Fasenra). Benralizumab er et nytt virkestoff i legemiddelgruppen anti-IL-5 behandling med indikasjon som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider samt langtidsvirkende beta-agonister (4).

Det er i løpet av kort tid kommet tre legemidler i gruppen med anti-IL-5 legemidler, med sammenfallende indikasjoner; reslizumab (Cinqaero) (5) ble ferdig metodevurdert i desember 2017 og mepolizumab (Nucala) (6) er under vurdering. Anti-IL-5 behandlingen representerer et behandlingstilbud til pasientgruppen med alvorlig eosinofil astma.

Det finnes ikke randomiserte kontrollerte kliniske studier som direkte sammenligner effekten av de tre anti-IL-5-legemidlene. For samtlige av de tre legemidlene er det gjort kontrollerte studier mot standard astmabehandling. I tillegg har AstraZeneca gjort indirekte sammenligninger mellom anti-IL-5-legemidlene. Legemiddelverket har vurdert flere indirekte sammenligninger og gjort egne litteratursøk, og finner at det på nåværende tidspunkt ikke foreligger dokumentasjon for at det er vesentlige ulikheter i effekt og sikkerhet for de tre legemidlene. Dette støttes også av klinikere som Legemiddelverket har konsultert. På bakgrunn av dette vurderer Legemiddelverket at det er mest relevant å ha fokus på kostnadene når anti-IL-5 legemidlene skal sammenlignes.

Det er i dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen levert inn indirekte sammenligninger som analyserer relativ effekt av benralizumab sammenlignet med hhv. mepolizumab og reslizumab. I tillegg er det levert inn en kostnadsminimeringsanalyse som inkluderer alle tre legemidlene.

## 1.2 EOSINOFIL ASTMA

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Den kjennetegnes ved episoder med obstruksjonssymptomer fra respirasjonssystemet slik som hvesing, tung pust og hoste, kombinert med variabel grad av obstruksjon i ekspirasjon. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine. Pasienter med alvorlig astma kan oppleve anfallsvise forverrelser, kalt eksaserbasjoner, til tross for bruk av beste tilgjengelige behandling (7).

Helsedirektoratet opplyser at astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne (8). Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med benralizumab. Pasienter som er rammet av alvorlig eosinofil astma kjennetegnes ifølge norske klinikere av at de ikke opplever kontroll over sin sykdom til tross for høydosebehandling med inhalasjonskortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA) i kombinasjon. De aktuelle pasientene vil ha et forhøyet innhold av eosinofile celler målt f.eks. i blod eller ekspektorat og nedsatte lungefunksjonstester (f.eks. FEV<sub>1</sub>). Alvorlig eosinofil astma er en astmafenotype som er forbundet med en

økt risiko for eksaserbasjoner, selv om pasienten har korrekt inhalasjonsteknikk og god etterlevelse av sin grunn-/vedlikeholdsbehandling. Hos flere av pasientene vil det være behov for kurer, eller kontinuerlig vedlikeholdsbehandling med perorale steroider for å kontrollere og/eller forhindre nye eksaserbasjoner.

I innlevert dokumentasjon er aktuell pasientpopulasjon i Norge anslått til å være i underkant av 2000 pasienter årlig, basert på publisert litteratur, «data on file» fra AstraZeneca, utenlandske tall for forekomst som benyttes på norske befolkningsdata (SSB) samt tall for generell astma fra Helsedirektoratet. Pasientantallet som anslås av de ulike produsentene av anti-IL-5 legemidler og av klinikere varierer fra ca. 500 til 2 000. Enkelte klinikere har også nevnt muligheten for enda noe høyere anslag, men populasjonen er vanskelig å anslå, så dette er usikkert. Antallet varierer med hvilket materiale/kilde man ser på og hva man inkluderer i definisjonen av alvorlig eosinofil astma. Legemiddelverkets litteratursøk og norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, har ikke kunnet gi et mer presist anslag. På grunn av stort sprik i pasientantallet, vil de delene av analysen som inkluderer beregninger med pasientantall være usikre.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen alvorlig eosinofil astma manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har ikke gjort særskilte beregninger av alvorlighetsgrad i denne saken, da AstraZeneca har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter sammenlignbar effekt og sikkerhet med relevante komparatorer, her reslizumab og mepolizumab. I metodevurderingen av reslizumab ble det beregnet en alvorlighetsgrad ut i fra dagens standardbehandling som tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,5 QALY (1), og i metodevurderingen av mepolizumab et absolutt prognosetap på 6 QALY for ITT-populasjonen og 8 QALY for subgruppen med  $\geq 300$  eosinofiler/ $\mu\text{l}$  (2). Absolutt prognosetap for pasienter med alvorlig eosinofil astma vil antagelig ligge i området 6-8 QALY.

### 1.4 BEHANDLING AV ALVORLIG EOSINOFIL ASTMA

#### 1.4.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Norge har ingen nasjonal retningslinje for astmabehandling og i klinisk praksis følges derfor i hovedsak de internasjonale retningslinjene beskrevet av Global Initiative for Asthma (GINA) (3). Astma kan ikke kureres, behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverrelse av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk.

Legemiddelbehandling av astma deles inn i tre hovedkategorier (7):

1. **Legemidler som benyttes som kontinuerlig vedlikeholdsbehandling:** Disse legemidlene reduserer inflammasjonen i luftveiene, kontrollerer symptomene og reduserer risikoen for fremtidige eksaserbasjoner og forverrelse av lungefunksjonen. Dette dreier seg i

hovedsak om inhalasjonskortikosteroider (ICS) og langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister (LABA).

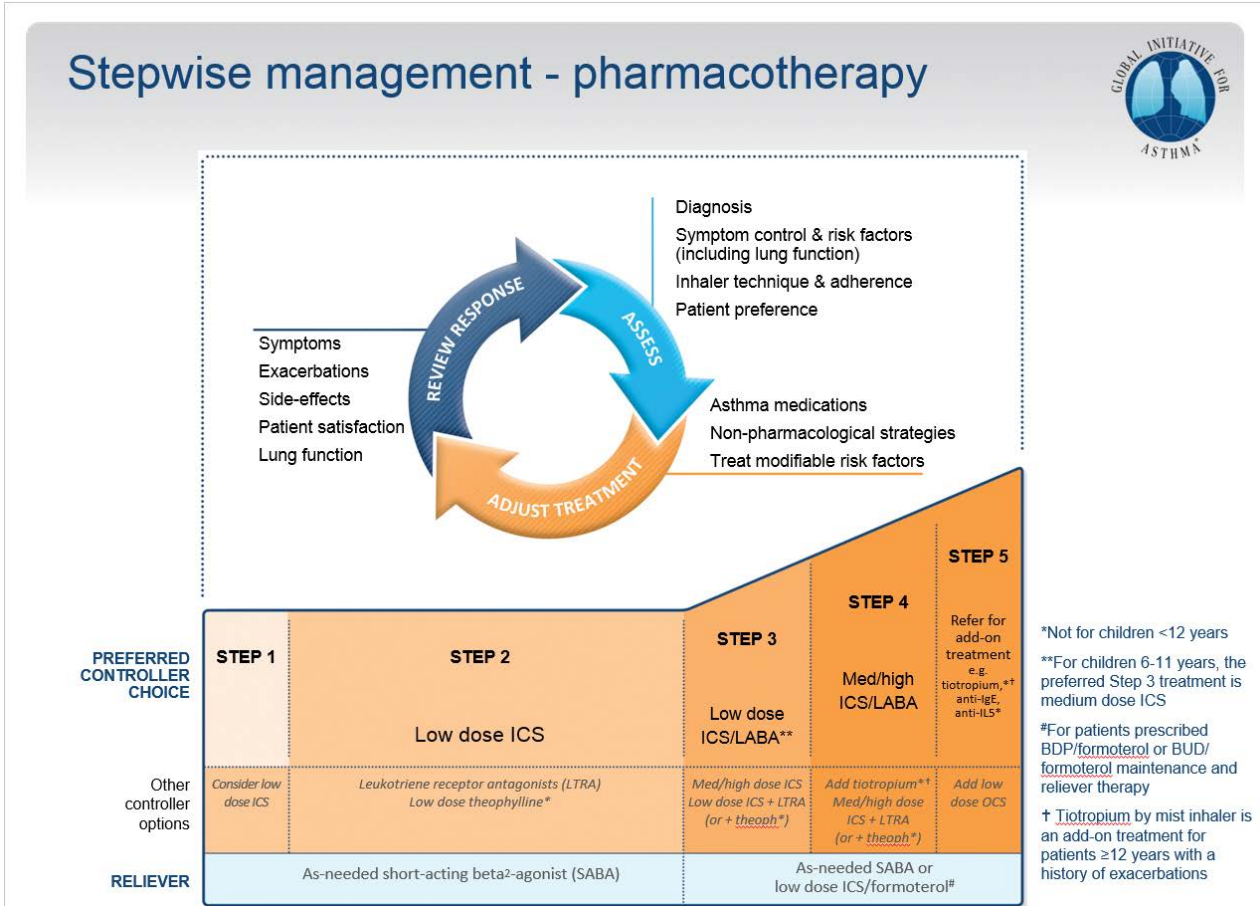
2. **Legemidler til behandling av gjennombruddssymptomer.** Brukes etter behov ved symptomer. Legemidler av typen kortidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister (SABA) tilhører denne kategorien. Redusert bruk av denne typen behandling er et mål med astmabehandlingen og en indikasjon på hvor godt vedlikeholdsbehandlingen fungerer.
3. **Tilleggsbehandling til pasienter med alvorlig astma:** Komplementerende behandling til pasienter som stadig har symptomer og/eller eksaserbasjoner til tross for vedlikeholdsbehandling i tilstrekkelig høye doser. Fenotype og symptombilde er avgjørende for hvilken behandling som velges, men aktuelle legemidler i denne gruppen kan være (7, 8):
  - Tiotropium (Spiriva) – langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist.
  - Montelukast (Singulair) – leukotrien-antagonist indisert som tilleggsbehandling når behandling med ICS og SABA ved behov ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.
  - Omalizumab (Xolair) – et monoklonalt antistoff mot immunglobulin E (IgE) indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig allergisk astma. Omalizumab gis som subkutane injeksjoner av helsepersonell.
  - Benralizumab (Fasenra), reslizumab (Cinqaero) og mepolizumab (Nucala) - anti-IL-5-behandlinger indisert for bruk ved ukontrollert, alvorlig eosinofil astma.
  - Perorale glukokortikoider – Hos et mindre antall pasienter med alvorlig astma kan langtidsbehandling med perorale glukokortikoider være nødvendig tilleggsbehandling. Dosen holdes i disse tilfellene så lav som mulig. Kortvarige kurer med perorale glukokortikoider for å få pasienten ut av ustabile faser kan være nødvendig på alle GINA- behandlingstrinn.

Eventuelt:

- Ipratropium (Atrovent) – kortidsvirkende muskarinreseptorantagonist. Brukes først og fremst som et alternativ til pasienter som får systemiske bivirkninger (tremor, palpitasjoner) av SABA.
- Teofyllin (Nuelin Depot, Theo-Dur) – disse har liten plass i astmabehandlingen i Norge. Effekten ved astma er moderat og det er utfordringer med bivirkninger, interaksjoner og smalt terapeutisk vindu.

Astmalegemidlene administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma (3). Prinsippet er at om astmaen ikke kan kontrolleres med nåværende behandlingsregime, blir behandlingen eskalert til neste trinn inntil kontroll over astma-symptomene oppnås. Alle trinn behandles med inhalasjoner med SABA, samt økende dosering av ICS. Ved økende alvorlighet kan LABA legges til grunnbehandlingen. Tiotropium kan legges til ved behov fra trinn 4. Pasienter som behandles i trinn 5 vil dessuten kunne få tilleggsbehandling med orale kortikosteroider, og med en anti-IL-5 ved eosinofil fenotype astma eller anti-IgE ved IgE-mediert allergisk astma.

Figur 1: Behandlingstrinn i GINA 2018



Benralizumab vil være aktuell som tilleggsbehandling for pasienter som befinner seg på trinn 5, eller er ukontrollerte på trinn 4, som et alternativ til systemiske kortikosteroider (prednison/prednisolon) eller annen anti-IL-5-behandling. Eventuelt også til pasienter der man har forsøkt med anti-IgE-behandling uten tilfredsstillende effekt. Det er først og fremst bruken av andre IL-5-hemmere som vil fortrenkes om benralizumab innføres i sykehusene. Dette støttes også av klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen vil være:

- Reslizumab
- Mepolizumab



### 1.4.2 Behandling med benralizumab

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om benralizumab henvises det til preparatomtalen for Fasenra (4).

- **Indikasjon**  
Benralizumab er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høy dose inhalasjonskortikosteroider samt langtidsvirkende beta-agonister.
- **Virkningsmekanisme**  
Benralizumab er et anti-eosinofilt, humanisert, afukosylert, monoklonalt antistoff (IgG<sub>1</sub>, kappa) Det binder seg til alfa-subenheten på den humane interleukin-5-reseptoren (IL-5R $\alpha$ ) med høy affinitet og spesifisitet. IL-5-reseptoren er spesifikt uttrykt på overflaten av eosinofile og basofile celler. Afukosyleringen av molekylet stimulerer naturlige drepeceller (natural killer cells, NK-celler). Dette fører til apoptose av eosinofile og basofile celler, som igjen reduserer eosinofil luftveisinflammasjon.
- **Dosering**  
Benralizumab administreres som subkutan injeksjon av helsepersonell. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 1 ml med 30 mg benralizumab. Den anbefalte dosen er 30 mg hver 4. uke for de første 3 dosene, og deretter hver 8. uke. Benralizumab er beregnet på langtidsbehandling. En vurdering om å fortsette behandlingen bør gjøres minst én gang årlig, basert på sykdommens alvorlighetsgrad, graden av kontroll på eksaserbasjoner og eosinofiltall i blodet.
- **Bivirkninger**  
De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med benralizumab er hodepine og faryngitt. Andre vanlige bivirkninger er overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria), samt reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

### 1.4.3 Behandling med komparatorene

#### 1.4.3.1 Behandling med reslizumab

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om reslizumab henvises det til preparatomtalen for Cinqaero (5).

- **Indikasjon:**  
Reslizumab er indisert som tilleggsterapi hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser med inhalerte kortikosteroider pluss et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.
- **Virkningsmekanisme:**  
Reslizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG<sub>4</sub>, kappa) mot det humane interleukin-5 (IL-5). Reslizumab bindes spesifikt til IL-5 med pikomolar affinitet og forstyrrer bindingen av IL-5 til reseptoren på celleoverflaten. Forstyrrelsen gir en hemming av IL-5-mediert signalering og dermed blokkeres og hindres differensiering, modning, rekruttering og aktivering av humane eosinofiler, og med det reduseres overlevelsen og aktiviteten til eosinofiler, som antas å bidra til luftveisinflammasjon og re-modellering av lungevev.

- **Dosering:**  
Reslizumab administreres intravenøst som infusjon. Anbefalt dose er 3 mg/kg kroppsvekt én gang hver 4. uke. Reslizumab er ment for langtidsbehandling. En avgjørelse om å fortsette behandlingen skal tas minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighet og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.
- **Bivirkninger:**  
Den hyppigst rapporterte bivirkningen under behandling var økt kreatininfosfokinase i blodet, som forekom hos ca. 2 % av pasientene. Anafylaktisk reaksjon forekom hos færre enn 1 % av pasientene. Også myalgi har vært rapportert, og astmarelaterte symptomer eller forverring kan oppstå under behandling.

#### **1.4.3.2 Behandling med mepolizumab**

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om mepolizumab henvises det til preparatomtalen for Nucala (6).

- **Indikasjon:**  
Mepolizumab er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær astma hos voksne.
- **Virkningsmekanisme:**  
Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG<sub>1</sub>, kappa), som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. Mepolizumab hemmer bioaktiviteten til IL-5 med nanomolar potens, ved å blokkere binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5-reseptorkomplekset som blir uttrykt på overflaten til eosinofile celler. Dermed hemmes IL-5-signalering, og produksjon og overlevelse av eosinofiler reduseres.
- **Dosering:**  
Mepolizumab administreres subkutant av helsepersonell, og legemidlet må tilberedes før bruk. Anbefalt dose av mepolizumab er 100 mg administrert én gang hver fjerde uke. Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.
- **Bivirkninger:**  
I kliniske studier hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma var hodepine den mest vanlig rapporterte bivirkningen under behandlingen. Andre vanlige bivirkninger var infeksjoner (nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, faryngitt), nesetetthet, eksem, smerter i øvre del av magen, ryggmerter, overfølsomhetsreaksjoner, samt lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Klinisk effekt av benralizumab ble undersøkt i tre pivotale, randomiserte, dobbeltblindete, placebo-kontrollerte kliniske fase III studier. Det er disse studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) av benralizumab. EMA har vurdert at benralizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig eosinofil astma (9).

De tre studiene er oppsummert i Tabell 2, Tabell 3 og Tabell 4 under.

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

AstraZeneca har også levert inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av benralizumab vs. hhv. reslizumab og mepolizumab. I mangel av direkte sammenliknende studier er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Den relativ effekten av benralizumab vs. reslizumab er presentert i en meta-regresjon basert på individuelle pasientdata (IPD), mens benralizumab vs. mepolizumab presenteres i en «matching adjusted indirect comparison» (MAIC). Dette er gjort for å vurdere om effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for benralizumab og komparatorene mepolizumab og reslizumab, og om det dermed er grunnlag for en kostnadsminimeringsanalyse mellom legemidlene, slik AstraZeneca har levert.

Effektdata fra to av studiene (SIROCCO og CALIMA) er beskrevet under. Disse inngår i den indirekte sammenlikningen.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over SIROCCO-studien

<b>Studie 1</b>	<b>SIROCCO; fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01928771) (D3250C00017) (10)</b>
<b>Populasjon</b>	<p>Menn og kvinner i alderen 12-75 år med astma, og med <math>\geq 2</math> eksaserbasjoner som krevde systemisk kortikosteroid-behandling (OCS) eller en midlertidig økning i pasientens ordinære OCS vedlikeholdsdose, til tross for behandling med medium eller høydose ICS (total daglig dose <math>&gt;250 \mu\text{g}</math> flutikason eller ekvivalent) og LABA, i det forutgående året før inklusjon. Pasientene måtte ha dokumentert behandling med ICS+LABA, med eller uten tillegg av OCS og annen astmabehandling, i <math>\geq 3</math> måneder forut for inklusjon. Pasienter <math>\geq 18</math> år kunne kun ha benyttet høydose ICS, mens pasienter i alderen 12-17 år kunne ha benyttet enten medium eller høydose ICS.</p> <p>Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator <math>\text{FEV}_1 &lt; 80\%</math> av forventet (<math>&lt; 90\%</math> forventet for pasienter i alderen 12-17 år) ved screening, dokumentert post-bronkodilator reversibilitet i <math>\text{FEV}_1</math> på <math>\geq 12\%</math> og <math>\geq 200 \text{ ml}</math> innen 12 måneder forut for inklusjon, samt ACQ-6 skår på <math>\geq 1,5</math> ved inklusjon. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astma-behandling med stabil dosering gjennom studien, og SABA var tillatt som «rescue»-behandling.</p> <p>Ekkludert fra studien: pasienter med annen klinisk relevant lungesykdom (utenom astma).</p>
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1:1) til behandling med enten benralizumab 30 mg subkutant hver 4. uke (Q4W) eller hver 8. uke (Q8W) (med de første tre dosene administrert Q4W), eller til placebo Q4W. Behandlingen ble gitt over 48 uker.
<b>Sammenlikning/kontrollarmen</b>	Placebo
<b>Primært utfallsmål</b>	Årlig astma eksaserbasjonsrate over 48 uker hos pasienter med eosinofiltall $\geq 300 \text{ celler}/\mu\text{l}$ .
<b>Sekundære utfallsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Endring i pre-bronkodilator <math>\text{FEV}_1</math> (fra baseline til uke 48)</li> <li>-Endring i total astmasymptomskår (fra baseline til uke 48)</li> <li>-Andelen eksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på akuttmottak</li> <li>-Endring i ACQ-6 (fra baseline til uke 48)</li> <li>-Endring i AQLQ(S)+12 (fra baseline til uke 48)</li> <li>-Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet fram til uke 56.</li> </ul>

ACQ-6: Asthma Control Questionnaire (seks-spørsmålsversjon); AQLQ(S)+12: Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for  $\geq 12$  år;  $\text{FEV}_1$ : forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; OCS: orale kortikosteroider; Q4W: hver 4. uke; Q8W: hver 8. uke; SABA: korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister.

Tabell 3: Oversikt over CALIMA-studien

<b>Studie 2</b>	<b>CALIMA; fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01914757) (D3250C00018) (11)</b>
<b>Populasjon</b>	Menn og kvinner i alderen 12-75 år med astma og med $\geq 2$ eksaserbasjoner som krevde systemisk kortikosteroid-behandling (OCS) eller en midlertidig økning i pasientens ordinære OCS vedlikeholdsdose, til tross for behandling med medium eller høydose ICS (definert som total daglig dose $>250$ $\mu\text{g}$ [medium] eller $\geq 500$ $\mu\text{g}$ [høy] flutikason eller ekvivalent) og LABA, i det forutgående året før inklusjon. Pasientene måtte ha dokumentert behandling med ICS (total daglig dose $\geq 500$ $\mu\text{g}$ flutikason eller ekvivalent) + LABA, med eller uten tillegg av OCS og annen astmabehandling, i $\geq 3$ måneder forut for inklusjon. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator $\text{FEV}_1 < 80\%$ av forventet ( $< 90\%$ forventet for pasienter i alderen 12-17 år) ved screening, ACQ-6 skår på $\geq 1,5$ ved inklusjon, og post-bronkodilator reversibilitet i $\text{FEV}_1$ på $\geq 12\%$ og $\geq 200$ ml innen 12 måneder forut for inklusjon. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien, og SABA var tillatt som «rescue»-behandling. Ekskludert fra studien: pasienter med annen klinisk relevant lungesykdom (utenom astma).
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1:1) til behandling med enten benralizumab 30 mg subkutant hver 4. uke (Q4W) eller hver 8. uke (Q8W) (med de første tre dosene administrert Q4W), eller til placebo Q4W. Behandlingen ble gitt over 56 uker.
<b>Sammenlikning/kontrollarmen</b>	Placebo
<b>Primært utfallsmål</b>	Årlig astma eksaserbasjonsrate over 56 uker hos pasienter med eosinofiltall $\geq 300$ celler/ $\mu\text{l}$ og behandlet med høydose ICS og LABA.
<b>Sekundære utfallsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Endring i pre-bronkodilator <math>\text{FEV}_1</math> (fra baseline til uke 56)</li> <li>-Endring i total astmasymptomskår (fra baseline til uke 56)</li> <li>-Andelen eksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på akuttmottak</li> <li>-Endring i ACQ-6 (fra baseline til uke 56)</li> <li>-Endring i AQLQ(S)+12 (fra baseline til uke 56)</li> <li>-Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet fram til uke 60</li> </ul>

ACQ-6: Asthma Control Questionnaire (seks-spørsmålsversjon); AQLQ(S)+12: Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for  $\geq 12$  år;  $\text{FEV}_1$ : forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; OCS: orale kortikosteroider; Q4W: hver 4. uke; Q8W: hver 8. uke; SABA: korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister.

Tabell 4: Oversikt over ZONDA-studien

<b>Studie 3</b>	<b>ZONDA; fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT02075255) (D3250C00020) (12)</b>
<b>Populasjon</b>	Menn og kvinner i alderen 18-75 år med astma og en historie med behandling med medium eller høydose ICS (total daglig dose >250 µg flutikason eller ekvivalent) og LABA, i ≥12 måneder forut for inklusjon, og eosinofiltall i blodet ≥150 celler/µl. Pasientene måtte ha dokumentert behandling med høydose ICS (total daglig dose ≥500 µg flutikason eller ekvivalent) + LABA i ≥6 måneder forut for inklusjon, og i tillegg ha fått behandling med OCS i ≥6 måneder sammenhengende direkte forut for inklusjon (dose ekvivalent til 7,5-40 mg/dag prednisolon/prednison). Pasientene måtte ha ≥1 eksaserbasjon i det forutgående året før inklusjon, morgen pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> <80 % av forventet ved screening, og post-bronkodilator reversibilitet i FEV <sub>1</sub> på ≥12 % og ≥200 ml. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien (unntatt OCS), og SABA var tillatt som «rescue»-behandling. Ekskludert fra studien: pasienter med annen klinisk relevant lungesykdom (utenom astma)
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1:1) til behandling med enten benralizumab 30 mg subkutan hver 4. uke (Q4W) eller hver 8. uke (Q8W) (med de første tre dosene administrert Q4W), eller til placebo Q4W. Behandlingen ble gitt over 28 uker. Alle pasientene fikk OCS-dosen redusert i henhold til et titreringsskjema hver 4. uke fra uke 4 til uke 24, hvor OCS ble titrert til laveste effektive dose uten å miste astmakontroll.
<b>Sammenlikning/ kontrollarmen</b>	Placebo
<b>Primært utfallsmål</b>	Endring (%) i OCS-dose fra baseline til uke 28
<b>Sekundære utfallsmål</b>	-Andel pasienter med ulike nivåer (% , mg) reduksjon i OCS-dose -Årlig astma eksaserbasjonsrate over 28 uker -Forekomst av eksaserbasjoner (andel pasienter med ≥1 eksaserbasjon, tid til første eksaserbasjon, andelen eksaserbasjoner som krever sykehusinnleggelse og/eller besøk på akuttmottak) -Endring i pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> (fra baseline til uke 28) -Endring i astmasymptomskår (fra baseline til uke 28) -Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet fram til uke 36

FEV<sub>1</sub>: forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; OCS: orale kortikosteroider; PC20 FEV<sub>1</sub>: provocative concentration of methacholine causing a 20% drop in FEV<sub>1</sub>; Q4W: hver 4. uke; Q8W: hver 8. uke; SABA: korttidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister.

Selv om to doseringsregimer ble undersøkt i studiene SIROCCO, CALIMA og ZONDA, er det anbefalte doseringsregimet for benralizumab administrering hver 4. uke for de første tre dosene og deretter hver 8. uke, da det ikke ble observert ytterligere fordeler ved hyppigere dosering. Resultater fra studiene er oppsummert under kapittel 3, og er de som gjelder for det anbefalte doseringsregimet.

### Pågående studier

Pasienter som deltok i og fullførte studiene SIROCCO, CALIMA og ZONDA hadde mulighet til å fortsette i en dobbeltblindet forlengelsesstudie, BORA (NCT02258542). Denne forlengelsesstudien pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (sikkerhet og tolerabilitet).

Pasienter som har deltatt i og fullført minimum 16 uker, men ikke mer enn 40 uker i forlengelsesstudien nevnt over, har mulighet til å fortsette videre behandling i en åpen forlengelsesstudie hvor ytterligere sikkerhetsdata blir samlet inn (NCT02808819; MELTEMI).

Det pågår for tiden også en rekke andre studier som undersøker effekt og sikkerhet av benralizumab til behandling av ulike indikasjoner/medisinske tilstander, herunder også flere ulike astma-tilstander. For en oversikt over pågående studier henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

## 2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER

Det er ingen studier som direkte sammenligner benralizumab, reslizumab og mepolizumab. For å kunne vurdere relativ effekt må det derfor gjøres en indirekte sammenligning (ITC). For å kunne gjøre ITC ved hjelp av nettverks-metaanalyser via felles komparator uten justering, er man avhengig av tilstrekkelig homogene studier, men de studiene som foreligger er relativt ulike og det er betydelig heterogenitet. AstraZeneca vurderer at et felles nettverk for alle studiene ikke er mulig uten betydelig justering, og at alternative metoder for ITC er nødvendig. AstraZeneca har i sitt dokumentasjonsgrunnlag innlevert en rapport for de metodene som er vurdert og benyttet for justerte ITC-analyser.

### *Benralizumab vs. reslizumab*

AstraZeneca har undersøkt muligheten for å gjennomføre en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) (13) mellom benralizumab og reslizumab. Fase 3-studiene til reslizumab er forskjellige fra fase 3-studiene til benralizumab, SIROCCO og CALIMA. [REDACTED]

[REDACTED]. Dette førte til konklusjonen at MAIC ikke vil kunne gi tilstrekkelig robuste resultater.

AstraZeneca valgte derfor å gjøre meta-regresjon på individuelle pasientdata (IPD) (14, 15) basert på reslizumab-studiene 3082 og 3083 (16, 17), og benralizumab-studiene SIROCCO (10) og CALIMA (11).

### *Benralizumab vs. mepolizumab*

For ITC-analysen mellom benralizumab og mepolizumab er det forskjeller i studiene i baseline-karakteristikk [REDACTED]. Det er likevel tilstrekkelig overlapping i studiepopulasjonene til at effektiv utvalgsstørrelse er stor nok til at det er mulig å gjøre «ankret» MAIC (felles komparator). AstraZeneca undersøkte og vurderte mange variabler, [REDACTED]

### **Legemiddelverkets vurdering**

Analysene over er grundig beskrevet i innsendt dokumentasjon og Legemiddelverket mener forutsetningene for analysene er godt begrunnet. Studiedesign, inklusjonskriterier, pasientkarakteristika, definisjon av utfallsmål og rapportering av data for de ulike studiene er beskrevet og vurdert. Effektmodifiserende og prognostiske faktorer er også vurdert og begrunnet. Legemiddelverket er enige i vurderingen om at MAIC ikke er hensiktsmessig for sammenligningen av benralizumab og reslizumab. Metodene som er benyttet synes å være i godt samsvar med fremgangsmåter som er beskrevet i litteratur og av NICE (13-15) og Legemiddelverkets retningslinjer (18). Metodene er hensiktsmessige i tilfeller som dette, der det er mye heterogenitet i studiene, men man har tilgang på IPD for noen av studiene. Resultatene av analysene som er innsendt [REDACTED]

[REDACTED] Legemiddelverket tolker analysene som



støtte for antagelsen om tilsvarende effekt. Det er store ulikheter mellom studiene, og disse analysene krever at man legger en del antagelser til grunn, se Phillippo et al. (2016) (15).

Å basere seg på MAIC og IPD meta-regresjon er bedre enn naive sammenligninger, men vil være mer usikre enn direkte sammenlignende studier, eller større indirekte nettverk av (homogene) studier (NMA/MTC). Dette medfører at det vil være usikkerhet knyttet til å vurdere relativ effekt mellom de tre legemidlene. På bakgrunn av innsendt dokumentasjon er det vanskelig å hevde at det er klinisk relevante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene. Legemiddelverket mener det er godt nok dokumentert at behandling med benralizumab ikke er et dårligere alternativ enn behandling med reslizumab og mepolizumab, og at det er grunnlag for å anta at effekt og sikkerhet er sammenlignbar mellom legemidlene. Dette stemmer godt med uttalelser fra klinikere, og med AstraZeneca sin argumentasjon i innsendt dokumentasjon.

AstraZeneca har i innsendt dokumentasjon også vist til en vurdering i Medicinrådet i Danmark (19). Det er gjort en ITC ved Buchers metode, og resultatene viser noe forskjell i punktestimater, men stor grad av overlapp i konfidensintervall for de valgte utfallsmålene. Konklusjonen er at det er meget lav evidenskvalitet, men de tre legemidlene sidestilles klinisk.

I metodevurderingen av reslizumab (1) ble det innlevert en NMA som sammenlignet reslizumab med mepolizumab. Legemiddelverket anså den analysen som mindre relevant for den aktuelle beslutningen, så den ble ikke lagt til grunn. Legemiddelverket hadde innsigelser og spørsmål til metodene som var brukt. Konklusjonen i den analysen var også stor grad av overlapp i effektestimater og at det var vanskelig å hevde ulikhet mellom legemidlene.

I påvente av eventuelle nye data mener derfor Legemiddelverket at det er rimelig å likestille legemidlene og kun sammenligne forskjellene i kostnader.

### **2.3 LEGEMIDDELVERKET'S VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

SIROCCO-, CALIMA- og ZONDA-studiene lå alle til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelsen og er vurdert som tilstrekkelige til å dokumentere den kliniske nytten av benralizumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig eosinofil astma.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studiene. Eksaserbasjonsrate, forsert ekspiratorisk volum (FEV<sub>1</sub>) og symptomkontroll-evalueringsverktøy som ACQ-6 og AQLQ synes å være velbrukte mål for estimering av astmakontroll og monitorering av sykdomsutviklingen (3).

Legemiddelverket mener at i tillegg til at den kliniske nytten av benralizumab er dokumentert, så er det gjennom innlevert dokumentasjon sannsynliggjort at benralizumab ikke er mindre effektiv enn komparatorene mepolizumab og reslizumab. Dokumentasjonen anses tilstrekkelig og hensiktsmessig til at den kan benyttes som grunnlag for å anta sammenlignbar effekt og sikkerhet i den innleverte kostnadsminimeringsanalysen mellom de tre legemidlene.

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

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Norske klinikere, som Legemiddelverket tidligere har vært i kontakt med, beskriver den aktuelle pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis som voksne pasienter som ikke er godt kontrollert på GINA-nivå 4, samt pasienter på GINA-nivå 5. Det synes ikke å være noen klar konsensus for hvordan eosinofil astma defineres, men pasientgruppen er ikke godt kontrollert til tross for behandling med tilgjengelige astmamedikamenter, også i økte doser. Dette kan for eksempel innebære kurer med perorale steroider samt høye doser av ICS (over 500 µg flutikasonpropionat per døgn).

Årlig antall eksaserbasjoner hos pasienter som vurderes som kandidater for tilleggsbehandling med benralizumab anslås til å være flere enn to. Dette er basert på innspill fra klinikere i forbindelse med en tidligere metodevurdering (1).

Pasientene identifiseres gjennom kliniske symptomer på ukontrollert astma, blodprøver, lungefunksjonstester, billeddiagnostikk etc. Det kontrolleres for dårlig inhalasjonsteknikk og grad av etterlevelse før biologisk behandling vurderes som aktuelt.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Studiene SIROCCO og CALIMA inkluderte totalt 2510 pasienter i alderen 12 til 75 år med alvorlig ukontrollert astma til tross for behandling med høye doser ICS + LABA. Hovedandelen (>94 %) av pasientene var ≥18 år, og gjennomsnittsalderen ved studiestart var 49 år. 64 % var kvinner. Pasientene hadde en anamnese med 2 eller flere (i gjennomsnitt 3) astma-eksaserbasjoner som krevde oral/systemisk kortikosteroid-behandling (OCS) eller en midlertidig økning i pasientens ordinære OCS vedlikeholdsdose (for pasienter som allerede sto på slik behandling) i løpet av de siste 12 månedene forut for inklusjon, ACQ-6-skår<sup>2</sup> på ≥1,5 ved inklusjon og redusert lungefunksjon ved screening (gjennomsnittlig forventet pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> på 57,5 %), til tross for regelmessig behandling med medium eller høydose inhalasjons-kortikosteroid (ICS) (SIROCCO-studien) eller med høydose ICS (CALIMA-studien) og en langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonist (LABA). Minst én ekstra vedlikeholdsbehandling ble administrert til henholdsvis 51 % og 41 % av pasientene.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>2</sup> Asthma Control Questionnaire (ACQ-6) er et (validert) spørreskjema for selvrapporing av grad av astmakontroll. Skjemaet inneholder 6 spørsmål om opplevelsen av astmasymptomer (både dag og natt) og sykdommens påvirkning på daglige aktiviteter. ACQ-6-skår går fra 0 til 6, der en verdi på ≥1,5 anses som en dårlig kontrollert astma (skåren beregnes som gjennomsnittet av de 6 spørsmålene). En forskjell på 0,5 poeng i denne skalaen anses som klinisk relevant (jf. GINA-retningslinjene 2018).

Tabell 5: Pasientkarakteristika ved baseline; SIROCCO-studien. Kilde: Bleecker et al. (10)

Demografiske/baselinekarakteristika	Placebo (n=407)	Benralizumab 30 mg Q4W (n=399)	Benralizumab 30 mg Q8W (n=398)
Gjennomsnittsalder, år (standardavvik)	48,7 (14,9)	50,1 (13,4)	47,6 (14,5)
Aldersgruppe, n (%)			
≥12 år til <18 år	23 (6 %)	11 (3 %)	19 (5 %)
≥18 år til 75 år	384 (94 %)	388 (97 %)	379 (95 %)
Kjønn, n (%)			
Menn	138 (34 %)	124 (31 %)	146 (37 %)
Kvinner	269 (66 %)	275 (69 %)	252 (63 %)
Eosinofiltall i blodet (celler/μl), median (intervall)	370 (0-2690)	390 (0-3440)	360 (0-3100)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> (l)	1,660 (0,584)	1,655 (0,553)	1,680 (0,582)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> av forventet	56,6 % (15,0)	57,4 % (14,1)	56,1 % (14,6)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> /FVC	61 (13)	62 (12)	61 (13)
Reversibilitet (%) (intervall)	20 % (-26 til 154)	18 % (-7 til 136)	22 % (-12 til 157)
ACQ-6 skår, gjennomsnitt (SD)	2,87 (0,94)	2,77 (0,96)	2,80 (0,88)
År siden astmadiagnose, median Intervall (år)	14,2 (1,1-72,4)	15,3 (1,1-70,4)	14,4 (1,1-66,9)
Antall eksaserbasjoner siste 12 mnd.	3,0 (1,8)	2,9 (1,8)	2,8 (1,5)
Total astmasymptomskår	2,68 (1,07)	2,72 (1,02)	2,70 (1,11)

Tallene presenteres som gjennomsnitt (standardavvik), antall (%) eller median (intervall). ACQ-6: Asthma Control Questionnaire, 6-spørsmålsversjon. FEV<sub>1</sub>: Forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet. FVC: Forsert vitalkapasitet.

Tabell 6: Pasientkarakteristika ved baseline; CALIMA-studien. Kilde: FitzGerald et al. (11)

Demografiske/baselinekarakteristika	Placebo (n=440)	Benralizumab 30 mg Q4W (n=425)	Benralizumab 30 mg Q8W (n=441)
Gjennomsnittsalder, år (standardavvik)	48,8 (15,1)	50,0 (13,6)	49,0 (14,3)
Aldersgruppe, n (%)			
≥12 år til <18 år	23 (5 %)	11 (3 %)	21 (5 %)
≥18 år til 75 år	417 (95 %)	414 (97 %)	420 (95 %)
Kjønn, n (%)			
Menn	176 (40 %)	155 (36 %)	168 (38 %)
Kvinner	264 (60 %)	270 (64 %)	273 (62 %)
Eosinofiltall i blodet (celler/μl), median (intervall)	371 (0-4494)	370 (20-2420)	400 (0-2600)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> (l)	1,771 (0,645)	1,757 (0,602)	1,759 (0,641)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> av forventet	58,0 % (14,9)	58,9 (14,8)	57,9 (14,9)
Pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> /FVC	61 (13)	61 (12)	60 (13)
Reversibilitet (%) (intervall)	20 % (-18 til 814)	20 % (-24 til 809)	20 % (-13 til 171)
ACQ-6 skår, gjennomsnitt (SD)	2,69 (0,92)	2,69 (0,91)	2,75 (0,93)
År siden astmadiagnose, median Intervall (år)	16,2 (1,2-69,9)	15,8 (1,2-69,2)	16,8 (1,1-64,6)
Antall eksaserbasjoner siste 12 mnd.	2,7 (1,6)	2,7 (1,9)	2,7 (1,4)
Total astmasymptomskår	2,71 (1,04)	2,73 (1,02)	2,79 (1,06)

Tallene presenteres som gjennomsnitt (standardavvik), antall (%) eller median (intervall). ACQ-6: Asthma Control Questionnaire, 6-spørsmålsversjon. FEV<sub>1</sub>: Forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet. FVC: Forsert vitalkapasitet.

Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene, både i SIROCCO- og CALIMA-studien.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir at pasientene som er aktuelle for behandling med benralizumab vil være ukontrollert på GINA nivå 4 eller på nivå 5. Legemiddelverket forutsetter at pasienter i de to studiene som har  $\geq 3$  eksaserbasjoner årlig er korrekt medisinsk behandlet, og de vil da tilhøre GINA nivå 4 eller 5.

Legemiddelverket mener det er rimelig å anta at gjennomsnittsalderen fra SIROCCO- og CALIMA-studiene (49 år) er representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen. Aldersgjennomsnittet ser ut til å stemme rimelig godt overens med aldersoversikt fra andre studier (20, 21) og støttes av norske klinikere som Legemiddelverket har kontaktet.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at studiepopulasjonen i stor grad er representativ for relevant pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med benralizumab i norsk klinisk praksis.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det forventes at benralizumab vil bli benyttet i henhold til godkjent preparatomtale mht. godkjent indikasjon og dosering. Anbefalt dosering er 30 mg benralizumab som subkutan injeksjon hver 4. uke for de første tre (3) dosene, og deretter hver 8. uke.

Benralizumab er beregnet til langtidsbehandling. En vurdering om å fortsette behandlingen bør gjøres minst én gang årlig, basert på sykdommens alvorlighetsgrad, graden av kontroll på eksaserbasjoner og eosinofiltall i blodet.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

I de innsendte studiene ble to doseringsregimer undersøkt; det ene var benralizumab 30 mg administrert subkutan hver 4. uke gjennom hele studien, det andre var benralizumab 30 mg administrert subkutan hver 8. uke gjennom studien, med de første 3 dosene administrert hver 4. uke som en «loading» dose.

Behandlingen med benralizumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien (høydose ICS og LABA, og med ev. tillegg av OCS, samt SABA som «rescue»-behandling). Dette er i tråd med preparatomtalen.

Selv om to doseringsregimer ble undersøkt i de tre studiene (SIROCCO, CALIMA, ZONDA), er det anbefalte doseringsregimet for benralizumab administrering hver 4. uke for de første 3 dosene, og deretter hver 8. uke, ettersom resultatene fra studiene ikke viste ytterligere fordeler ved hyppigere dosering.

Behandlingen i studiene ble gitt over 48 uker (SIROCCO), 56 uker (CALIMA) og 28 uker (ZONDA). I klinisk praksis forventes det at behandlingen vil fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel, eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger.

I studiene var andelen som seponerte behandlingen som følge av bivirkninger lav og sammenliknbar mellom benralizumab- og placebo-gruppene. I SIROCCO-studien var det totalt 17 pasienter (2 %) i behandlingsgruppene som fikk benralizumab og 5 pasienter (1 %) i placebo-gruppa som seponerte behandlingen som følge av uønskede medisinske hendelser. De samme tallene gjaldt også for CALIMA-studien (17 pasienter [2 %] benralizumab og 5 pasienter [1 %] placebo). I ZONDA-studien var det totalt 3 pasienter (2 %) i behandlingsgruppene som fikk benralizumab og 2 pasienter (3 %) i placebo-gruppa som seponerte behandlingen som følge av uønskede medisinske hendelser.

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

Kostnadsanalysen baserer seg på dosering i preparatomtalen til benralizumab.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Dosering av benralizumab i klinisk dokumentasjon anses å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis ved alvorlig eosinofil astma.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Pasienter med alvorlig eosinofil astma behandles i dag etter internasjonale retningslinjer beskrevet i GINA (3) (se Box 3-14). Pasienter på GINA-nivå 4 eller 5 som har ustabil astma med hyppige eksaserbasjoner har behov for tilleggsbehandling. Frem til introduksjon av IL-5-hemmere har slik behandling hovedsakelig bestått av kontinuerlig behandling eller hyppige kurer med høydose perorale steroider, samt omalizumab, spesielt til pasienter med høye IgE-nivåer og allergisk betinget astma. Anti-IL-5 behandling (mepolizumab, reslizumab) har etter markedsføring vært benyttet til pasienter som ikke har effekt av omalizumab eller til pasienter med klar eosinofil fenotype.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Benralizumab er i innlevert dokumentasjon sammenliknet med placebo i fase III studiene som ligger til grunn for legemidlets markedsføringstillatelse. Behandlingen med benralizumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien (høydose ICS og LABA, og eventuelt annen tilleggsbehandling [f.eks. OCS]). SABA ble benyttet som «rescue»-behandling. Innsendt klinisk dokumentasjon bygger således på en sammenlikning mellom benralizumab og standardbehandling (SoC) vs. SoC alene. Dette er i tråd med preparatomtalen, hvor benralizumab skal benyttes som tillegg til annen (standard) vedlikeholdsbehandling.

I den økonomiske analysen sammenlignes benralizumab med mepolizumab og reslizumab basert på relativ effekt fra indirekte sammenligninger, se avsnitt 2.2 over. Det er ikke fremkommet at det er

relevante kliniske forskjeller mellom legemidlene, og dette støttes av norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

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

Kostnadsanalysen baserer seg på dosering ift. preparatomtalen til hhv. mepolizumab og reslizumab.

### Legemiddelverkets vurdering

Dosering av mepolizumab og reslizumab i klinisk dokumentasjon anses å være representativ for slik behandlingen vil foregå i klinisk praksis ved alvorlig eosinofil astma.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske effekten av benralizumab versus placebo ble i SIROCCO- og CALIMA-studien målt ved hjelp av monitorering av endringer i årlig eksaserbasjonsrate hos pasienter med baseline eosinofiltall i blodet på  $\geq 300$  celler/ $\mu\text{l}$  som fikk høydose ICS og LABA (primært utfallsmål), og FEV<sub>1</sub> og total astmasymptomskår (viktige sekundære utfallsmål). FEV<sub>1</sub> er en lungefunksjonstest hvor man måler mengden luft pasienten klarer å tømme lungene for i løpet av ett sekund. FEV<sub>1</sub> måles med spirometri.

I tillegg ble effekten av benralizumab målt ved observasjon av endring i skår på flere skjema for selvrappotering av grad av astmasymptomer og hvordan sykdommen påvirker dagligliv og pasientens oppfattelse av livskvalitet (sekundære utfallsmål); Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) og Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Resultater fra studiene knyttet til disse parameterne presenteres i tabellene under.

Tabell 7: Resultater på årlig antall eksaserbasjoner og lungefunksjon ved behandlingsslutt i SIROCCO- og CALIMA-studien etter eosinofiltall i blodet

	SIROCCO		CALIMA	
	Benralizumab n=267	Placebo n=267	Benralizumab n=239	Placebo n=248
<b>Eosinofiltall i blod <math>\geq 300</math> celler/<math>\mu\text{l}</math><sup>a</sup></b>				
<b>Klinisk signifikante eksaserbasjoner</b>				
Frekvens	0,74	1,52	0,73	1,01
Forskjell	-0,78		-0,29	
Frekvensratio (95% KI)	0,49 (0,37-0,64)		0,72 (0,54-0,95)	
p-verdi	<0,001		0,019	
<b>Pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (l)</b>				
Gjennomsnittlig baseline	1,660	1,654	1,758	1,815
Forbedring fra baseline	0,398	0,239	0,330	0,215
Forskjell (95 % KI)	0,159 (0,068-0,249)		0,116 (0,028-0,204)	
p-verdi	0,001		0,010	

Eosinofiltall i blod <300 celler/ $\mu$ l <sup>b</sup>	n=131	n=140	n=125	n=122
<b>Klinisk signifikante eksaserbasjoner</b>				
Frekvens	1,11	1,34	0,83	1,38
Forskjell	-0,23		-0,55	
Frekvensratio (95% KI)	0,83 (0,59-1,16)		0,60 (0,42-0,86)	
<b>Pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (l)</b>				
Gjennomsnittlig endring	0,248	0,145	0,140	0,156
Forskjell (95 % KI)	0,102 (-0,003-0,208)		-0,015 (-0,127-0,096)	

<sup>a</sup> «Intent-to-treat»-populasjon (pasienter på høydose ICS og eosinofiltall i blodet  $\geq$ 300 celler/ $\mu$ l).

<sup>b</sup> Uten statistisk styrke til å avdekke en behandlingsforskjell hos pasienter med eosinofiltall i blodet <300 celler/ $\mu$ l.

For SIROCCO- og CALIMA-studiene samlet var det en numerisk større reduksjon i antall eksaserbasjoner og større forbedringer i FEV<sub>1</sub> med økt baseline eosinofiltall i blodet. Antallet eksaserbasjoner som krevde innleggelse på sykehus og/eller besøk på akuttmottak hos pasienter som fikk benralizumab sammenliknet med placebo i SIROCCO-studien var 0,09 versus 0,25 (rate ratio 0,37, 95 % KI: 0,20-0,67, p = < 0,001) og for CALIMA-studien 0,12 versus 0,10 (rate ratio 1,23, 95 % KI: 0,64-2,35, p = 0,538). I CALIMA-studien var det for få tilfeller i placebo-behandlingsgruppen til å trekke konklusjoner for eksaserbasjoner med behov for sykehusinnleggelse eller besøk på akuttmottak.

I både SIROCCO- og CALIMA-studien oppnådde pasienter som fikk benralizumab statistisk signifikante reduksjoner i astmasymptomer (total astmasymptomskår) sammenliknet med pasienter som fikk placebo. Liknende forbedring med benralizumab ble observert for Astma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) og Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 Years and Older (AQLQ(S)+12) se tabell nedenfor.

Tabell 8: Behandlingsforskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline i total astmasymptomskår, ACQ-6 og AQLQ(S)+12 ved behandlingsslutt - Pasienter på høydose ICS og eosinofiltall i blodet  $\geq$ 300 celler/ $\mu$ l

	SIROCCO		CALIMA	
	Benralizumab (n <sup>a</sup> =267)	Placebo (n <sup>a</sup> =267)	Benralizumab (n <sup>a</sup> =239)	Placebo (n <sup>a</sup> =248)
<b>Total astmasymptomskår<sup>b</sup></b>				
Gjennomsnittlig baseline	2,68	2,74	2,76	2,71
Forbedring fra baseline	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Forskjell (95% KI)	-0,25 (-0,45-(-0,06))		-0,23 (-0,43-(-0,04))	
p-verdi	0,012		0,019	
<b>ACQ-6</b>				
Gjennomsnittlig baseline	2,81	2,90	2,80	2,75
Forbedring fra baseline	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Forskjell (95 % KI)	-0,29 (-0,48-(-0,10))		-0,25 (-0,44-(-0,07))	
<b>AQLQ(S)+12</b>				



Gjennomsnittlig baseline	3,93	3,87	3,87	3,93
Forbedring fra baseline	1,56	1,26	1,56	1,31
Forskjell (95 % KI)	0,30 (0,10-0,50)		0,24 (0,04-0,45)	

<sup>a</sup> Antall pasienter (n) varierer noe på grunn av antall pasienter med tilgjengelige data for hver variabel. Resultatene som er vist er basert på siste tilgjengelige data for hver variabel.

<sup>b</sup> Astmasymptomskala: total skår fra 0 (minst) til 6 (mest), astmasymptomskår for dag og natt fra 0 (minst) til 3 (mest) symptomer. Individuelle dag- og natt-verdier var tilsvarende.

Subgruppeanalyser fra SIROCCO- og CALIMA-studiene identifiserte pasienter med flere tidligere eksaserbasjoner som en potensiell prediktor for forbedret behandlingsrespons. Ved vurdering alene eller i kombinasjon med baseline eosinofiltall i blodet kan disse faktorene videre identifisere pasienter som kan få større respons på behandling med benralizumab (se tabell 9).

Tabell 9: Antall eksaserbasjoner og lungefunksjon (FEV<sub>1</sub>) ved behandlingsslutt etter antall eksaserbasjoner det seneste året - Pasienter på høydose ICS og eosinofiltall i blodet  $\geq 300$  celler/ $\mu$ l

	SIROCCO		CALIMA	
	Benralizumab (n=267)	Placebo (n=267)	Benralizumab (n=239)	Placebo (n=248)
<b>Baseline på 2 eksaserbasjoner</b>				
n	164	149	144	151
Eksaserbasjonsfrekvens	0,57	1,04	0,63	0,62
Forskjell	-0,47		0,01	
Frekvensratio (95 % KI)	0,55 (0,37-0,80)		1,01 (0,70-1,46)	
Pre-bronkodilatator FEV <sub>1</sub> gjennomsnittlig endring	0,343	0,230	0,266	0,236
Forskjell (95 % KI)	0,113 (-0,002-0,228)		0,029 (-0,079-0,137)	
<b>Baseline på 3 eller flere eksaserbasjoner</b>				
n	103	118	95	97
Eksaserbasjonsfrekvens	0,95	2,23	0,82	1,65
Forskjell	-1,28		-0,84	
Frekvensratio (95 % KI)	0,43 (0,29-0,63)		0,49 (0,33-0,74)	
Pre-bronkodilatator FEV <sub>1</sub> gjennomsnittlig forskjell	0,486	0,251	0,440	0,174
Forskjell (95 % KI)	0,235 (0,088-0,382)		0,265 (0,115-0,415)	

#### Studie på reduksjon i oral kortikosteroid-dose - ZONDA

Studien undersøkte effekten av benralizumab på reduksjon av vedlikeholdsbehandling med orale kortikosteroider. Studien inkluderte totalt 220 pasienter (61 % kvinner, gjennomsnittsalder 51 år) som fikk behandling med daglig OCS i tillegg til regelmessig bruk av høydose ICS og LABA, og med minst én ekstra vedlikeholdsbehandling for å opprettholde astmakontroll i 53 % av tilfellene. Pasientene hadde eosinofiltall i blodet på  $\geq 150$  celler/ $\mu$ l og en anamnese med minst én eksaserbasjon de siste 12 månedene. Alle pasientene fikk OCS-dosen redusert i henhold til et titreringsskjema, der OCS ble titrert til

laveste effektive dose uten å miste astmakontroll. Benralizumab viste en statistisk signifikant reduksjon i steroidbruk sammenlignet med placebo, samtidig som astmakontroll ble beholdt.

Den kliniske effektdokumentasjonen vurderes av Legemiddelverket til å være relevant for norsk klinisk praksis. For ytterligere vurderinger av relativ effekt av benralizumab versus mepolizumab og reslizumab vises det til kap. 2.2 over.

#### **Innsendt modell.**

Innsendt økonomisk modell omhandler ikke effektestimater da den baserer seg på at det ikke er vist klinisk relevante forskjeller i effekt. Det er kun kostnader til legemiddelet, administrasjon, reise og tidsbruk som vurderes i modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket aksepterer kostnadsminimeringsanalysen og dermed at kostnader tilknyttet effektestimater ikke er inkludert.

### **3.4.2 Bivirkninger**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Generelt var forekomsten av uønskede medisinske hendelser (AE) hos pasienter som fikk benralizumab sammenfallende med den som ble observert i placebo-gruppa. Totalt opplevde omlag 75 % av alle pasientene samlet en eller annen form for AE. Mellom 11-13 % av disse ble klassifisert som alvorlige (noe variasjon mellom studiene). Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) oppsto noe mer frekvent i placebo-gruppa sammenliknet med gruppene som ble behandlet med benralizumab.

De hyppigst rapporterte AE var forverrelse av astmasymptomer, nasofaryngitt og infeksjon i øvre luftveier, og den hyppigst rapporterte SAE var forverrelse av astmasymptomer. Andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av AE var lav; 2 % i benralizumab-gruppene og 1 % i placebo-gruppa.

Samlet sett ble behandlingsrelatert antistoffrespons mot legemidlet utviklet hos 107 av 809 (13 %) pasienter behandlet med benralizumab ved det anbefalte doseregimet under behandlingsperioden i SIROCCO- og CALIMA--studiene på 48 til 56 uker. De fleste antistoffene var nøytraliserende og persistente. Anti-benralizumab-antistoffer var assosiert med økt clearance av benralizumab og økt eosinofilnivå i blodet hos pasienter med høye antistofftitre mot legemidlet sammenlignet med antistoff-negative pasienter. I sjeldne tilfeller gikk eosinofilnivået i blodet tilbake til nivået før behandling. Basert på nåværende pasientoppfølging ble det ikke observert tegn på en assosiasjon mellom antistoff mot legemidlet og effekt eller sikkerhet.

#### **Innsendt modell**

Innsendt økonomisk modell omhandler ikke sikkerhetsestimater da den baserer seg på at det ikke er vist klinisk relevante forskjeller i sikkerhet. Det er kun kostnader til legemiddelet, administrasjon, reise og tidsbruk som vurderes i modellen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket aksepterer kostnadsminimeringsanalysen og dermed at kostnader tilknyttet bivirkninger ikke er inkludert.

**3.4.3 Helsenytt/helsetap****Innsendt dokumentasjon**

Helsenytt/helsetap er ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Ettersom det er lagt til grunn at det er tilstrekkelig lik effekt og sikkerhet, inkludert helsenytt/helsetap, mellom benralizumab og komparatorene mepolizumab og reslizumab, har det ikke vært nødvendig å dokumentere dette i denne metodevurderingen.

Når det gjelder helsenytt/helsetap ved behandling av alvorlig eosinofil astma med IL-5 hemmer, henviser Legemiddelverket til metodevurderingen av reslizumab inntil nye data på området foreligger (1).

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

I den økonomiske analysen sammenlignes benralizumab med de to andre IL-5 hemmerne; mepolizumab og reslizumab. Basert på resultatene fra de innleverte ITCene, det vil si den innleverte MAIC mellom benralizumab og mepolizumab og IPD meta-regresjonsanalysen av benralizumab vs. reslizumab, anser AstraZeneca det som sannsynlig at de tre IL-5-hemmerne har lignende klinisk effekt og sikkerhet. De har derfor valgt å levere inn en kostnadsminimeringsanalyse der alle tre legemidlene er inkludert.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

I kostnadsminimeringsanalysen blir den gjennomsnittlige kostnaden per pasient for behandling med reslizumab, mepolizumab og benralizumab sammenlignet. Effekt og bivirkninger er ikke inkludert i modellen da det forutsettes tilnærmet lik effekt og sikkerhetsprofil for de tre legemidlene. Alle kostnadene presenteres i norske kroner uten merverdiavgift. Følgende kostnader er inkludert; legemiddelkostnader, direkte medisinske kostnader ved behandlingen, administrasjonskostnader og indirekte kostnader for pasienttransport og tidsbruk. Dette representerer et utvidet helsetjenesteperspektiv.

#### 4.1.1 Kostnader dokumentert i firmaets innsendelse

##### Legemiddelkostnadene

Både benralizumab, reslizumab og mepolizumab er indisert som tilleggsbehandling for alvorlig eosinofil astma. Det forutsettes derfor at alle pasientene, uansett valg av anti-IL-5 legemiddel, får den samme vedlikeholdsbehandlingen for sin astma. Det legges derfor ikke inn kostnader for vedlikeholdsbehandling i modellen.

Legemiddelkostnadene for anti- IL-5 behandlingen er beregnet med utgangspunkt i den doseringen som følger av preparatomtalen til produktene. Doseringen er også validert igjennom intervjuer med kliniske eksperter. Prisene for de ulike legemidlene er hentet fra Statens legemiddelverks «Oversikt over maksimalpriser» (22).

Tabell 10: Kostnad per administrasjon

	<b>Benralizumab</b>	<b>Mepolizumab</b>	<b>Reslizumab</b>
Legemiddelform	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte 30 mg s.c.	Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning 100mg s.c.	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 10mg/ml i.v.
Dosering	1 dose hver fjerde uke i tre doser ved oppstart, deretter hver åttende uke	Hver fjerde uke	Hver fjerde uke 3mg/kg
Gjennomsnittlig vekt hentet fra pivotal studier	n.a.	n.a.	75,2 kg
Administrasjon	1 pre-fylt sprøyte	1 ampulle	2x100mg hettegl. + 1 x 25 mg hettegl.
<b>Legemiddelkostnader (NOK)</b> (maks AUP ekskl. mva.)	<b>27 319,12</b>	<b>11 126,16</b>	<b>11 135,28</b>

Ettersom det er et oppstartsregime med benralizumab der det gis hyppigere dosering ved behandlingsstart, vil kostnadene det første året bli større enn de påfølgende årene med behandling med benralizumab. AstraZeneca har derfor i sitt base case sett på en tidshorisont på 2 år.

#### Direkte medisinske kostnader

Diagnostisering sykdommen eosinofil astma og oppfølgingen av IL-5 behandlingen vil ifølge innlevert dokumentasjon, være det samme for alle tre legemidlene. Det er derfor ikke lagt inn kostnader for dette i modellen.

#### Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader skiller seg fra hverandre da både benralizumab og mepolizumab administreres som subkutan injeksjon i fast dosering, mens reslizumab administreres som intravenøs infusjon dosert etter pasientens vekt. Alle tre legemidlene kan administreres av en sykepleier, men det skal være en lege tilstede under administrering. Firma beskriver at både benralizumab og mepolizumab kan administreres på kontorene til private spesialister, mens de anser at den intravenøse infusjonen til reslizumab bare kan finne sted på en poliklinikk tilknyttet sykehus. For benralizumab og mepolizumab legges det derfor inn kostnader for en konsultasjon hos privatpraktiserende spesialist etter legeföreningens tariff 690 NOK. For reslizumab legges det inn kostnader for en poliklinisk konsultasjon for astma på sykehus (DRG kode 904A) etter 2017 kodeverket; 2 223,16 NOK.

#### Tidsbruk og transport

I tillegg til administrasjonskostnader er det lagt inn kostnader for pasientens reisetid til og fra behandlingen og kostnader for den tiden det tar pasienten å motta behandlingen. Når det gjelder transport til og fra behandling, har firma tatt utgangspunkt i estimater med opphav i intervju med kliniske eksperter. Det blir antatt at alle pasientene reiser dobbelt så langt for behandling på sykehus som til behandling hos privatspesialist i lungesykdommer. Henholdsvis 40 km til privatspesialist og 80km til

sykehus. Denne reiselengden multipliseres med statens satser for skattefri kjøregodtgjørelse som per 2018 er 3,5 NOK per km.

Tilsvarende har AstraZeneca, med bakgrunn i tilbakemeldinger fra klinikere, antatt et tidsforbruk per pasient på 2 timer for konsultasjon hos privatpraktiserende spesialist og 3 timer for konsultasjon på sykehus. For å beregne kostnader for denne tidsbruken ble det tatt utgangspunkt i en gjennomsnittslønn i Norge 2018, og deretter beregnet en timesats på 251,19 NOK.

#### **4.1.2 Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at den innleverte kostnadsminimeringsanalysen er en hensiktsmessig og valid metode for å sammenligne de tre legemidlene, gitt forutsetningen om at det ikke er funnet bevis for forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de tre legemidlene. Det utvidede helsetjenesteperspektivet som er benyttet i analysen er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer, og Legemiddelverket aksepterer den innleverte analysen, men velger å gjøre noen justeringer.

Tidshorizonten i den innleverte modellen er to år. Ettersom det er et oppstartsregime for benralizumab med intensivt dosering ble det regnet på total kostnader over 2 år. Legemiddelverket mener dette kan være rimelig, og tar utgangspunkt i 2 år i egen analyse. Legemiddelverket regner gjennomsnittlig antall doseringer per år, basert på de to første årene, multiplisert med kostnadene per administrering for å finne en gjennomsnittlig årskostnad per legemiddel.

Legemiddelverket presenterer i det følgende sin vurdering av relevante kostnader. Dette er beskrevet tilsvarende i hurtig metodevurdering av mepolizumab (2), kapittel 5, og samme kostnader er lagt til grunn i begge rapporter for å sikre konsistens.

##### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene er i innlevert dokumentasjon regnet ut basert på anbefalt dosering i preparatomtalen, og det er brukt gjennomsnittlig pasientvekt fra pivotalstudien til reslizumab fordi dette legemidlet doseres etter vekt. Dette er en vanlig måte å gjøre det på og Legemiddelverket aksepterer utregningen av legemiddelkostnadene. Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. i analysen i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelkostnaden for reslizumab er noe justert i forhold til innsendt dokumentasjon.

Det er allerede gjennomført prisforhandling for en av komparatorene, reslizumab, og det er varslet at RHFene ved Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, vil forsøke å sette opp et anbud mellom de tre IL-5 hemmerne. Det er i så tilfelle sannsynlig at legemiddelkostnadene vil reduseres.

Legemiddelkostnaden (maks AUP ekskl. mva.) per administrasjon i Legemiddelverkets analyse er da som følger: benralizumab 27 319,12 NOK, mepolizumab 11 126,16 NOK og reslizumab 10 773,36 NOK.

### Administrasjonskostnader

Det er ulike administrasjonsmåter for de tre legemidlene, og dette vil generere ulike kostnader. I følge de tre legemidlenes preparatomtaler (4-6) skal de alle sammen forskrives av lege med erfaring i behandling av eosinofil astma. AstraZeneca har lagt til grunn at alle benralizumab-pasientene og alle mepolizumab-pasientene behandles hos privatpraktiserende spesialist. Klinikere som legemiddelverket har vært i kontakt med gir uttrykk for at mange av pasientene følges opp på sykehus. Dette gjelder alle reslizumab-pasientene, og en andel av benralizumab- og mepolizumab-pasientene. De resterende vil få behandling av privatpraktiserende spesialist. Det er noe uklart hvordan denne fordelingen i realiteten vil bli. Dersom behandlingen i fremtiden vil kunne gis av fastlege eller som hjemmebehandling, vil forutsetningene i kostnadsminimeringsanalysen endre seg. På nåværende tidspunkt er dette mest sannsynlig for benralizumab og evt. for mepolizumab pga. subkutan administrasjonsmåte.

Legemiddelverket har valgt å se på to ulike scenarier. Dette skyldes at i noen tilfeller vil tidskostnaden til helsepersonell kunne anses som rimelig der det kun er forskjell i tidsbruk som skal estimeres, eller man mener dette best representerer marginalkostnaden ved en administrasjon og at det er marginalkostnaden som er relevant. Å estimere kostnaden på denne måten vil underestimere de faktiske gjennomsnittskostnadene til sykehusene/spesialistene, og i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (18) kan det i en del tilfeller være rimelig å basere kostnaden for et gjennomsnittlig sykehusbesøk på DRG-estimerer. I det ene scenariet ser vi på hvordan administrasjonskostnadene kan variere avhengig av andel pasienter som behandles hhv. på sykehus og hos spesialist (Scenario 1). I tillegg undersøkes et scenario der det antas at alle pasientene behandles på sykehus og de ulike legemidlene skilles fra hverandre i administrasjonskostnader kun ved å generere ulike tider med sykepleier/spesialsykepleier (Scenario 2).

#### *Scenario 1:*

I dette scenarioet forutsetter vi at både benralizumab og mepolizumab kan administreres hos privatpraktiserende spesialist. Vi har laget et oppsett der fordelingen mellom administrasjon på sykehus og hos spesialist kan varieres fra 0-100%. Reslizumab administreres som intravenøs infusjon 100% på sykehus.

Det faktureres for en konsultasjon hos privatpraktiserende spesialist etter legeforeningens tariff (23) (takst 3ad, multiplisert med 2) som gir 690 NOK, og for en poliklinisk konsultasjon for astma på sykehus (DRG kode 904A) etter 2018 kodeverket (24), som gir 2 302 NOK. Å basere anslag på slike kostnader på tariffen og DRG-estimerer er en mulig tilnærming når det mangler data på faktiske kostnader (18), men hvorvidt den store kostnadsforskjellen mellom behandling i sykehus og hos privatpraktiserende spesialist kan anses å være rimelig, kan diskuteres.

Tabell 11: Administrasjonskostnader avhengig av andel behandlet på sykehus vs. hos spesialist

Andel behandlet hos spesialist	Andel behandlet på sykehus	Administrasjonskostnad
0 %	100 %	2 302
10 %	90 %	2 141
20 %	80 %	1 979
30 %	70 %	1 818
40 %	60 %	1 657
50 %	50 %	1 496
60 %	40 %	1 335
70 %	30 %	1 174
80 %	20 %	1 012
90 %	10 %	851
100 %	0 %	690

Tabell 12: Anslag på administrasjonskostnader for benralizumab – Scenario 1

Andel behandlet på sykehus	Administrasjonskostnad	Administrasjonskostnader År 1	Administrasjonskostnader År 2	Gjennomsnitt
100 %	2 302	17 314	15 012	16 163
90 %	2 141	16 102	13 961	15 031
80 %	1 979	14 889	12 910	13 900
70 %	1 818	13 677	11 859	12 768
60 %	1 657	12 465	10 808	11 636
50 %	1 496	11 252	9 756	10 504
40 %	1 335	10 040	8 705	9 373
30 %	1 174	8 827	7 654	8 241
20 %	1 012	7 615	6 603	7 109
10 %	851	6 403	5 552	5 977
0 %	690	5 190	4 500	4 845



Tabell 13: Anslag på administrasjonskostnader for mepolizumab – Scenario 1

Andel behandlet på sykehus	Administrasjonskostnad	Administrasjonskostnader År 1	Administrasjonskostnader År 2	Gjennomsnitt
100 %	2 302	30 025	30 025	30 025
90 %	2 141	27 922	27 922	27 922
80 %	1 979	25 820	25 820	25 820
70 %	1 818	23 717	23 717	23 717
60 %	1 657	21 615	21 615	21 615
50 %	1 496	19 513	19 513	19 513
40 %	1 335	17 410	17 410	17 410
30 %	1 174	15 308	15 308	15 308
20 %	1 012	13 206	13 206	13 206
10 %	851	11 103	11 103	11 103
0 %	690	9 001	9 001	9 001

Tabell 14: Anslag på administrasjonskostnader for reslizumab – Scenario 1

Andel behandlet på sykehus	Administrasjonskostnad	Administrasjonskostnader År 1	Administrasjonskostnader År 2	Gjennomsnitt
100 %	2 302	30 025	30 025	30 025

**Scenario 2:**

I dette scenariet antas det at alle pasientene behandles på sykehus. Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at alle de tre legemidlene i hovedsak vil administreres av sykepleier eller spesialsykepleier, mens en lege vil være tilstede ved behov. Scenario 2 legger kun til grunn ulik tidsbruk med spesialsykepleier for å estimere ulikhetene i administrasjonskostnader på sykehus. Dette stemmer overens med forutsetningene lagt til grunn i innsendt dokumentasjon for reslizumab og for mepolizumab, men vil underestimere de totale gjennomsnittskostnadene ved behandling med IL-5 hemmerne.

Det er etter legemiddelverkets syn rimelig å legge til grunn femten minutters administrasjonstid av spesialsykepleier for subkutan behandling og 55 minutter i snitt for intravenøs behandling. Estimater for intravenøs behandling inkluderer forberedelser på 20 minutter og 35 minutter faktisk infusjonstid i gjennomsnitt. Anslaget på infusjonstid er basert på gjennomsnittstid for anbefalt infusjonstid i preparatomtalen til reslizumab (5). I begge tilfeller skal pasienten observeres en tid etter at legemiddelet er gitt, men vi antar for enkelhets skyld at denne observasjonstiden vil gi lite utslag på faktisk tidsbruk for sykepleier. Taksten for kostnad per time med spesialsykepleier er basert på lønnsstatistikk fra SSB og KPI-justert (til 2017), se Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (25) og er satt til 471,94 NOK.

**Subkutan behandling:** Spesialsykepleier 15 min: 471,94 NOK (2017) \* 15 / 60 = 118 NOK

**Intravenøs behandling:** Spesialsykepleier 55 min: 471,94 NOK (2017) \* 55 / 60 = 433 NOK

Tabell 15: Anslag på administrasjonskostnader – Scenario 2 - Kostnader for årlig tidsbruk medgått for spesialsykepleier

Tidskostnad spesialsykepleier (NOK)	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab
År 1	888	1 539	5 643
År 2	770	1 539	5 643
<b>Gjennomsnitt per år</b>	<b>829</b>	<b>1 539</b>	<b>5 643</b>

#### Direkte medisinske kostnader

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at de tre legemidlene har omtrent samme kostnader for diagnostisering og oppfølging av sykdommen og IL-5 behandlingen. Det vil være noe ulike kostnader til medisinsk forbruksmaterieell som veneflonutstyr, sprøyter, infusjonsfilter osv., men Legemiddelverket har ikke inkludert dette i analysen. Modellen godtas på dette punkt som den er.

#### Transport-/Reisekostnad for pasienten

Det kan være ulik reisevei til privatpraktiserende spesialist og til sykehus. Allikevel er det i tettbygde strøk og i de store byene ikke alltid tilfelle at det er vesentlig forskjell på reisevei til sykehus og spesialist. I andre områder, for eksempel i Nord-Norge, finnes det ikke privatpraktiserende spesialister som behandler alvorlig astma (26), og alle pasientene vil bli behandlet på sykehus. I modellen har AstraZeneca lagt inn en dobbelt så lang reisevei til sykehus som til privatpraktiserende lungespesialist, og antatt at alle pasientene som får benralizumab og mepolizumab vil behandles av spesialist. I tidligere metodevurderinger (f.eks. Pradaxa 2012, (27)) har det vært lagt inn ulik reiselengde for pasienten til fastlege vs. sykehus/spesialist, men det er ikke skilt på reiselengde spesialist vs. sykehus. I hurtig metodevurdering av Pradaxa 2012 ble det estimert en kostnad tur/retur for reise til sykehus/spesialist på 424 NOK (2011) og til fastlege 104 NOK (2011). KPI-justert til 2017 er disse hhv. 479 NOK og 118 NOK.

Legemiddelverket mener at det grunn til å tro at de fleste pasientene ikke har vesentlig forskjellig reisevei til sykehus sammenlignet med spesialist. Vi velger derfor å bruke en takst for reisekostnader på gruppenivå, og at reisekostnader kun variere med antall årlige administrasjoner. Basert på reisekostnaden som ble beregnet i Pradaxa 2012 for reiser til sykehus/spesialist resulterer dette i følgende reisekostnader:

Tabell 16: Reisekostnader for pasienten

Reisekostnad (NOK)	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab
År 1	3 607	6 254	6 254
År 2	3 127	6 254	6 254
<b>Gjennomsnitt</b>	<b>3 367</b>	<b>6 254</b>	<b>6 254</b>

Disse kostnadene er høyere enn de AstraZeneca har lagt til grunn i sin analyse.

### Tidsbruk for pasienten

Når det gjelder kostnader for pasientenes tidsbruk ved anti IL-5 behandling, vil det ta noe lengre tid for pasientene som skal ha intravenøs behandling sammenlignet med de som får subkutan injeksjon. I Pradaxa 2012 (27) er det gitt et anslag på tidsbruk i forbindelse med INR-kontroller var 120 minutter per kontroll (reise, venting, prøvetaking, konsultasjon). Dette var i snitt for reiser som i hovedsak var til fastlege, men det ble kommentert av Legemiddelverket at dette anslaget kunne være noe høyt. Legemiddelverket mener at 120 minutter tidsbruk kan være et rimelig anslag også for de subkutane anti-IL-5 behandlingene. Dette inkluderer da et anslag på tid for selve behandlingen på 15 minutter. Reslizumab, som gis som intravenøs infusjon, har noe lenger behandlingsvarighet, i preparatomtalen (5) er den oppgitt å være 20-50 minutter, dvs. 35 minutter i snitt. Dette vil være 20 minutter lenger enn de subkutane injeksjonene, og anslaget for pasientens tidsbruk ved behandling med reslizumab vil da være 140 minutter.

Kostnad per time for pasientens tid er basert på lønnsdata hentet fra SSB, se Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (25), KPI-justert (til 2017) til 217 kroner.

**Subkutan behandling:** Tidsbruk pasient 120 minutter:  $216,72 \text{ NOK (2017)} * 120 / 60 = 433 \text{ NOK}$

**Intravenøs behandling:** Tidsbruk pasient 140 minutter:  $216,72 \text{ NOK (2017)} * 140 / 60 = 578 \text{ NOK}$

Tabell 17: Kostnader for pasientens tidsbruk

Tidskostnad pasient (NOK) år 1	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab
År 1	3 260	5 654	7 539
År 2	2 827	5 654	7 539
<b>Gjennomsnitt per år</b>	<b>3 044</b>	<b>5 654</b>	<b>7 539</b>

Disse kostnadene er noe lavere enn AstraZenecas anslag, og det skyldes i hovedsak ulike estimater for tidsbruk ved intravenøs behandling, og beregning av netto timelønn.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Firmaet presenterer både kostnader for år 1 og år 2 i sitt resultat, år 2 er diskonterte tall.

Tabell 18: Firmaets resultat (NOK)

	Benralizumab	Mepolizumab	Differanse benralizumab vs. mepolizumab	Reslizumab*	Differanse benralizumab vs. reslizumab
Kostnader år 1	214 886	169 961	44 925	187 096	27 790
Kostnader år 2	179 072	155 732	23 340	179 900	-828
<b>Totalt kostnader to første år</b>	<b>393 958</b>	<b>317 693</b>	<b>76 265</b>	<b>366 996</b>	<b>26 962</b>

\* Basert på 75,2 kg kroppsvekt, 2x 100mg + 1x 25mg ampuller.

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger av kostnadene har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er stort sett som i AstraZenecas analyse bortsett fra følgende:

- Legemiddelverket bruker ikke ulike reisekostnader for sykehus vs. privatpraktiserende spesialist
- Tall for år 2 er ikke diskontert
- Legemiddelkostnaden for reslizumab er variabel avhengig av pasientvekt. Denne er i beregningene satt til 75,2 kg
- Legemiddelverket har regnet ut en gjennomsnittlig årskostnad for de to første årene istedenfor en total kostnad for 2 år
- Tidsbruk for pasient er noe justert
- Legemiddelverket legger til grunn at av pasienter som behandles med mepolizumab og benralizumab, er det kun en andel som får behandlingen hos privatpraktiserende spesialist. Denne andelen er i Legemiddelverkets hovedanalyse satt til 50 %.
- Legemiddelverket har laget en scenarionalyse der alle pasientene behandles på sykehus og der tiden med spesialsykepleier utgjør forskjellen i administrasjonskostnader mellom legemidlene.

Tabell 19: Resultater av legemiddelverkets hovedanalyse Scenario 1 (andel benralizumab og mepolizumab pasienter som behandles på sykehus er satt til 50 %). Oppgis i gjennomsnittlig årskostnad de to første årene.

	Benralizumab	Mepolizumab	Differanse benralizumab vs. mepolizumab	Reslizumab*	Differanse benralizumab vs. reslizumab
Legemiddelkostnad	191 844	145 137	46 707	140 535	51 309
Administrasjonskostnad	10 504	19 513	-9 008	30 025	-19 520
Reisekostnad	3 367	6 254	-2 887	6 254	-2 887
Tidskostnad pasient	3 044	5 654	-2 610	6 596	-3 553
<b>Sum (NOK)</b>	<b>208 758</b>	<b>176 558</b>	<b>32 201</b>	<b>183 410</b>	<b>25 349</b>

\* Basert på 75,2 kg kroppsvekt, 2x 100mg + 1x 25mg ampuller.

Tabell 20: Resultater av legemiddelverkets hovedanalyse Scenario 2 (alle pasienter behandles på sykehus). Oppgis i gjennomsnittlig årskostnad de to første årene.

	Benralizumab	Mepolizumab	Differanse benralizumab vs. mepolizumab	Reslizumab*	Differanse benralizumab vs. reslizumab
Legemiddelkostnad	191 844	145 137	46 707	140 535	51 309
Administrasjonskostnad	829	1 539	-711	5 643	-4 815
Reisekostnad	3 367	6 254	-2 887	6 254	-2 887
Tidskostnad pasient	3 044	5 654	-2 610	6 596	-3 553
<b>Sum (NOK)</b>	<b>199 083</b>	<b>158 584</b>	<b>40 499</b>	<b>159 028</b>	<b>40 054</b>

\* Basert på 75,2 kg kroppsvekt, 2x 100mg + 1x 25mg ampuller.

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Resultatet av kostnadssammenligningen er i hovedsak påvirket av legemiddelkostnadene. I tillegg til dette er valg av metode for estimering av administrasjonskostnader viktig, sammen med forutsetningen om fordelingen av behandling hos privatpraktiserende spesialist eller på sykehus. Dette er vist i Tabell 11, Tabell 19 og Tabell 20.

## 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON

I hovedanalysen er kostnadene for behandling med benralizumab sammenlignet med kostnadene for behandling med mepolizumab og reslizumab. Det er ikke beregnet merkostnad per vunnet QALY for benralizumab som tillegg til standard astmabehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Det er antatt at sikkerhet og effekt for benralizumab ikke er vesentlig ulik den som er vist for de andre to anti IL-5 behandlingene.

I metodevurderingene av reslizumab (1) og mepolizumab (2) er det gjort kostnad-per-QALY-analyser med standard astmabehandling alene som komparator. Resultatene i disse analysene var at både reslizumab og mepolizumab viste en merkostnad per vunnet QALY som er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling ved maks AUP, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

Benralizumab er ifølge kostnadssammenligningen som er gjort i denne analysen noe dyrere enn de to andre legemidlene. Det skyldes at legemiddelkostnaden per administrering er dyrere for benralizumab enn for de andre to legemidlene. Det er i vår analyse ikke tillagt noen gevinst i form av bedre helserelatert livskvalitet for de pasientene som må gå sjeldnere til behandling, men det er lagt til lavere kostnader til administrasjon, reisekostnad og tidskostnad for pasienten. Benralizumab skiller seg fra de andre to legemidlene ved at det har en lengre virketid og sjeldnere administrering. Hvordan dette eventuelt påvirker helserelatert livskvalitet er ikke dokumentert.

Ettersom ingen av de andre to legemidlene har vist seg å være kostnadseffektive, er det også trolig at benralizumab heller ikke er en kostnadseffektiv behandling gitt den legemiddelprisen som er i dag.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuell for behandling med IL-5-hemmere, og anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000 (se punkt 1.2). Enkelte klinikere har også nevnt muligheten for enda noe høyere anslag, men populasjonen er vanskelig å anslå, så dette er usikkert. I metodevurderingen av Cinqaero (reslizumab) (1) er det presentert beregninger av budsjettmessige konsekvenser av å innføre IL-5-behandling med reslizumab og mepolizumab ved alvorlig eosinofil astma. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i tilsvarende forenklede budsjett-beregninger, og har gjort beregninger med ulike scenarier av antall pasienter som vil behandles med IL-5-hemmere.

Dersom det blir anbud, er det rimelig å anta prisnedgang og at det i hovedsak vil være det rimeligste legemiddelet som blir benyttet. Det er derfor kun beregnet salgsutvikling med utgangspunkt i én legemiddelpris for hele markedet. På nåværende tidspunkt er det etter Legemiddelverkets beregninger reslizumab som har lavest maks AUP. Tilsvarende som i metodevurderingen av reslizumab er kostnader for SoC ikke blitt trukket fra, det er forutsatt at anti IL-5 behandling tilbys alle aktuelle pasienter i år fem.

Budsjettvirkninger (kun legemiddelutgifter) i år 5 for ulike pasientanslag er vist i tabellen under. Beregningen tar utgangspunkt i en årskostnad for behandling med reslizumab på 175 669 NOK (maks AUP inkl. mva).

Tabell 21: Budsjettanslag for år fem avhengig av pasientpopulasjonens størrelse

Antall pasienter	500	1 000	2 000
Salg i NOK (år fem)	87 834 375	175 668 750	351 337 500
20 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 80 %)	70 267 500	140 535 000	281 070 000
40 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 60 %)	52 700 625	105 401 250	210 802 500
60 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 40 %)	35 133 750	70 267 500	140 535 000
80 % prisnedgang (NOK, maks AUP * 20 %)	17 566 875	35 133 750	70 267 500

\* Legemiddelpris er basert på mepolizumab som har lavest årskostnad i snitt for år 1 og 2 basert på maks AUP (inkl mva).

### 5.2 BUDSJETTVIRKNING

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier. Dersom det blir omtrent 500 pasienter så vil salget med maks AUP være omtrent 87 millioner NOK i år fem.

Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på hhv. 175 og 351 millioner NOK. Alle resultatene vil

bli prosentvis lavere tilsvarende eventuell nedgang i legemiddelprisen, og ved f.eks. 1 000 pasienter og 40 % prisnedgang vil budsjettvirkningene være 105 millioner NOK i år fem.

Mepolizumab har fram til 1. januar 2018 blitt finansiert av folketrygden ved individuell stønad. Forskrivningen ser ut til å øke fortsatt, og månedssalget var i mai 2018 på omtrent 3,5 millioner NOK (maks AUP). Reslizumab er også tatt i bruk, og i mai 2018 ble det utlevert 72 pakninger til en verdi av omtrent 350 000 NOK (maks AUP). Salgstallene er basert på statistikk fra Farmastat (28). Dette er utgifter som allerede betales av sykehusene og som vil inngå i estimatene over, men som ikke er trukket fra.

Det er som vist i kostnadsminimeringsanalysen forskjeller i administrasjonskostnadene mellom de aktuelle legemidlene som vil påvirke en utvidet budsjettberegning (se kapittel 4). Disse er ikke inkludert i beregningene over. I tillegg er det ikke trukket fra kostnader til SoC, og det er heller ikke lagt til forskjeller i estimater for andre kostnader eller innsparinger for spesialisthelsetjenesten eller for helsesektoren for øvrig i budsjettberegningene.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med IL-5-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 90-350 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Eosinofil astma er en alvorlig kronisk sykdom. Beregninger av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap for denne sykdommen på mellom 6-8 QALY.

De tre anti-IL-5 legemidlene har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på reduksjon i eksaserbasjoner og steroidbruk hos pasienter med eosinofil astma. Resultater fra indirekte sammenligninger har ikke vist at mepolizumab, benralizumab og reslizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet.

Den økonomiske modellen er en kostnadsminimeringsanalyse med utgangspunkt i at effekt og sikkerhet mellom de tre anti-IL-5-behandlingene (benralizumab, mepolizumab og reslizumab) er sammenlignbare. Dersom behandlingen i fremtiden vil kunne gis av fastlege eller som hjemmebehandling, vil forutsetningene i kostnadsminimeringsanalysen endre seg. På nåværende tidspunkt er dette mest sannsynlig for benralizumab og evt. for mepolizumab pga. subkutan administrasjonsmåte.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår for reslizumab og mepolizumab ligger, med de beregninger som Legemiddelverket har gjennomgått, høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene med dagens maks AUP. Benralizumab er noe dyrere enn reslizumab og mepolizumab med dagens maks AUP, og merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger derfor også sannsynligvis høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling. Dette kan endre seg ved rabattert pris. Inntil prisene eventuelt blir tilstrekkelig redusert er det mulig med begrensninger i klinisk bruk slik at forskrivningen begrenses til den delen av pasientpopulasjonen som er mest alvorlig rammet. Dette ble beskrevet i metodevurderingen av Cinquaero (reslizumab) (1). Vi viser til diskusjonen der, men gjentar forslag til forskrivningskriterier under.

Aktuelle pasienter bør ifølge norske klinikere ha:

- Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er  $\geq 400$  celler/ $\mu\text{l}^3$ .
- Minimum to astmaforverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun én forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
- Adekvat vedlikeholds-/grunnbehandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA-klassene 4 eller 5 og fremdeles være ukontrollerte.

---

<sup>3</sup> Det er i dag ikke konsensus på hva som er cut-off verdi for eosinofile celler i blodet som kjennetegn på eosinofil astma. Det utarbeides en «Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne» som etter publisering bør tas hensyn til ved anvendelse av dette kriteriet.



- God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling som en forutsetning.

I tillegg må det gis følgende oppfølging:

- Pasientene må være vurdert av spesialist i lungesykdommer.
- Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.

Budsjettet som er beregnet er usikkerhet og spenner fra 90 til 350 millioner NOK i år fem. Dette skyldes hovedsakelig usikkerhet i estimert pasientantall.

Statens legemiddelverk, 03-07-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Anette Grøvan  
Elin Bjørnhaug  
Fredrik Holmboe

## REFERANSER

---

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Cinquaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne. Statens legemiddelverk; 2017 2017.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Mepolizumab (Nucala) som tilleggshandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne. Statens legemiddelverk; 2018 2018.
3. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 [Available from: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>].
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Fasentra 2018 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004433/WC500245331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf)].
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Cinquaero (reslizumab) 2016 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003912/WC500212250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf)].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Nucala (mepolizumab) 2016 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003860/WC500198037.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf)].
7. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>].
8. Helse og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma-og allergi-sykdommer 2008-2012. 2008 [Available from: <https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/dokumenter-fha/astmastrategi.pdf?id=2265168>].
9. European Medicines Agency. Assessment report - Fasentra London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004433/WC500245333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf)].
10. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
11. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
12. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England journal of medicine*. 2017;376:2448-58.

13. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *VALUE IN HEALTH*. 2012;8.
14. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades A. NICE DSU Technical support document 3 - Heterogeneity: Subgroups, Meta-regression, bias and bias-adjustment. NICE; 2012 April 2012. Report No.: 3.
15. Phillippo D, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18 - Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. NICE; 2016 December 2016. Report No.: 18.
16. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *CHEST Journal*. 2016;150(4):789-98.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(5):355-66.
18. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Statens legemiddelverk; 2018.
19. Medicinrådet Danmark. Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma. 2017.
20. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti - interleukin - 5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta - analyses of randomized placebo - controlled trials. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(1):129-38.
21. Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(11):e0166833.
22. Statens legemiddelverk. Oversikt over maksimalpriser 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/maksimalpris#oversikt-over-maksimalpriser>].
23. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018. 2017-2018.
24. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2018. 2018.
25. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonssøknad/Enhetskostnadsdatabase%20170914.pdf>].
26. Norge H. Oversikt over spesialister med HelseForetaks avtale [Available from: <https://helsenorge.no/behandlere/avtalespesialist>].
27. Statens Legemiddelverk. Dabigatran (Pradaxa) til forebygging av slag og systemisk emboli. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/metodevurderingsrapporter-p2012>.
28. Farmastat. 2018 [Available from: <https://farmastat.no/>].

# APPENDIKS 1: 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 behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrenges 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 sykehusinnleggelse, 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 sensitivetsanalyse (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 *sensitivetsanalyse* 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 sensitivetsanalyse (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 sensitivetsanalyse 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.