

Refusjonsrapport

Lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

26-05-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

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

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

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

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Denne søknaden om generell refusjon for Lenvima omfatter en undergruppe av pasienter med thyreoideakarsinom (DTC). Lenvima (lenvatinib) er et nytt legemiddel til behandling av voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). Den generelle kliniske effekten ved behandling av thyreoideakarsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 10 -15 pasienter er aktuelle for behandling med Lenvima hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten og har vurdert dokumentasjonsgrunnlag for Lenvima tabletter, i henhold til gjeldende kriterier for refusjonsverdighet.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Lenvatinib har sammenlignet med placebo vist en statistisk signifikant forskjell i PFS, OS og ORR. Videre er det innsendt en indirekte sammenligning mot førstelinjebehandling (sorafenib) som viser en statistisk signifikant forskjell i PFS, OS og ORR.

Alvorlighet og helsetap

RR-DTC er en meget alvorlig sykdom hvor pasientene taper både levetid og livskvalitet på grunn av sykdommen. Relevant pasientgruppe har dårlig prognose og behandlingen er ikke kurativ.

Kostnadseffektivitet

Eisai har i sin helseøkonomiske analyse valgt Nexavar (sorafenib) som komparator. Nexavar er blant annet indisert for behandling av RR-DTC, og har dermed overlappende indikasjon med Lenvima og det er mest sannsynlig at Lenvima vil fortrenge Nexavar i norsk klinisk praksis. Komparativ effekt av lenvatinib mot sorafenib er ikke vurdert i direkte sammenlignende studier. Eisai har utarbeidet en justert indirekte sammenligning mot sorafenib som grunnlag for en økonomisk analyse. Legemiddelverket anser at valg av komparator er godt begrunnet basert på gjeldende anbefalinger i retningslinjer og i preparatomtaler, samt etablert klinisk praksis. Samtidig har legemiddelverket bedt søkeren om å bruke Best Supportive Care (BSC) som komparator i helseøkonomiske analyser i tillegg til sorafenib, siden sorafenib ikke er tidligere vurdert med hensyn på kostnadseffektivitet for denne indikasjonen.

Legemiddelverket har vurdert at kostnadene ved bruk av Lenvima ikke står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Lenvima sammenlignet med Nexavar og BSC henholdsvis **780 715** og **750 914** NOK med dagens legemiddelpriser. .

3-SIDERS SAMMENDRAG

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av voksne med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientene har progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). Om lag 10-15 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

RR-DTC er meget alvorlig sykdom. Pasienten taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Sammenlignet med supportive care (BSC) tilsvarer tapet 13,78 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si cirka 92 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen. Sammenlignet med sorafenib tilsvarer tapet 13,38 gode leveår ifølge våre beregninger, det vil si cirka 90 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Nesten alle pasienter med RR-DTC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Internasjonale retningslinjer, samt norske klinikers anbefaling for systemisk førstelinjebehandling av RR-DTC er Nexavar 400 mg (2 tabletter à 200 mg) 2 ganger daglig.

Lenvima er indisert til behandling av voksne pasienter med RR-DTC. Lenvima er en multikinasehemmer (hemmer bl.a. VEGF- og PDGF-reseptorer samt RET og KIT) som hemmer tumorvekst og har vist antiangiogene egenskaper in vitro og in vivo. Behandlingen bør ifølge preparatomtalen fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det er dokumentert at Lenvima har effekt på PFS, OS og ORR i relevant pasientgruppe sammenlignet med placebo i SELECT-studien og sammenlignet med Nexavar i den indirekte sammenligningen. Klinisk dokumentasjon for effekt av Lenvima i relevant pasientgruppe består i all hovedsak av en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (SELECT). Studien ble gjennomført hos 392 aktuelle pasienter, randomisert 2:1 til å få 24 mg lenvatinib én gang daglig (n=261) eller placebo (n=131). Om lag 90 % av pasientene i placebogruppen byttet over til Lenvima-gruppen ved progresjon (open-label studie). Den primære analysen fra søkeren viste en statistisk signifikant økning av PFS for Lenvima på 14,7 måneder sammenlignet med placebo (18,3 vs. 3,6 måneder). Antall objektive respondere var 64,8 % i Lenvima-gruppen og

1,5 % i placebo-gruppen. En totaloverlevelsesanalyse var vanskelig å tolke fordi forsøkspersoner i placebogruppen med bekreftet sykdomsprogresjon kunne velge å bytte til åpen behandling med lenvatinib. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene ved tidspunktet for den primære effektanalysen.

I den sekundære analysen justerer søkeren for crossover fra placebo-gruppen til Lenvima-gruppen ved hjelp av en RPSFT modell og resultatet viste en statistisk signifikant forskjell i OS til fordel for Lenvima.

Den indirekte sammenligningen med Nexavar viser at både Lenvima og Nexavar har en signifikant forskjell av PFS mot komparatoren som er placebo i begge studiene. Forskjellen i PFS sammenlignet med placebo var 14,7 måneder for Lenvima (18,3 versus 3,6), og 5 måneder for Nexavar (10,8 versus 5,8).

Sikkerhet

De hyppigst observerte bivirkningene ved behandling med lenvatinib er hypertensjon, nedsatt appetitt, hånd og fotsyndrom, kvalme, oppkast, hodepine, utslett og kløe.

Kostnadseffektivitet

Eisai har i sin helseøkonomiske analyse valgt Nexavar (sorafenib) som komparator. Nexavar er blant annet indisert for behandling av RR-DTC, og har dermed overlappende indikasjon med Lenvima og det er mest sannsynlig at Lenvima vil fortrenge Nexavar i norsk klinisk praksis. Komparativ effekt av lenvatinib mot sorafenib er ikke vurdert i direkte sammenlignende studier. Eisai har utarbeidet en justert indirekte sammenligning mot sorafenib som grunnlag for en økonomisk analyse. Legemiddelverket anser at valg av komparator er godt begrunnet basert på gjeldende anbefalinger i retningslinjer og i preparatomtaler, samt etablert klinisk praksis. Samtidig har legemiddelverket bedt søkeren om en sammenligning mot supportive care (BSC) i tillegg til sorafenib, siden sorafenib ikke er tidligere vurdert med hensyn på kostnadseffektivitet for denne indikasjonen.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Lenvima sammenlignet med Nexavar og BSC henholdsvis 780 000 og 750 000 NOK med dagens legemiddelpriser.

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

| | Lenvatinib (Lenvima) | Sorafenib (Nexavar) | Differanse |
|------------------------------|----------------------|---------------------|------------|
| Totale kostnader | 869 066 | 346 661 | 522 405 |
| Totale QALYs | 2,13 | 1,46 | 0,67 |
| Totale leveår | 3,28 | 2,63 | 0,65 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 780 715 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 802 542 |

| | Lenvatinib (Lenvima) | BSC | Differanse |
|------------------------------|----------------------|---------|------------|
| Totale kostnader | 869 066 | 100 377 | 768 689 |
| Totale QALYs | 2,13 | 1,10 | 1,03 |
| Totale leveår | 3,28 | 1,91 | 1,37 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 750 914 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 560 239 |

Legemiddelverket har vurdert at kostnadene ved bruk av Lenvima ikke står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke forventet at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Lenvima vil føre til økte utgifter for trygdebudsjettet, da det er forventet at de samme (ca. 10) pasientene vil få tilbud om denne behandlingen gjennom individuell refusjon dersom Lenvima ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|---|---|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING..... | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG..... | 4 |
| INNHALDFORTEGNELSE..... | 7 |
| LOGG..... | 9 |
| ORDLISTE..... | 10 |
| 1 BAKGRUNN..... | 11 |
| 1.1 NAVN PÅ SYKDOMMEN..... | FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. |
| 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP..... | 12 |
| 1.3 BEHANDLING..... | 13 |
| 1.3.1 <i>Behandling med virkestoff</i> | 13 |
| 1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 14 |
| 2 KLINISK DOKUMENTASJON..... | 16 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER..... | 16 |
| 2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> | Feil! Bokmerke er ikke definert. |
| 2.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN..... | FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. |
| 2.2.1 <i>Primærstudier</i> | Feil! Bokmerke er ikke definert. |
| 2.2.2 <i>Pågående studier</i> | 22 |
| 2.3 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER... FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. | |
| 3 PICO..... | 22 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJONEN..... | 23 |
| 3.2 INTERVENSJON..... | 23 |
| 3.3 KOMPARATOR (SAMMENLIKNENDE BEHANDLING)..... | 24 |
| 3.4 UTFALLSMÅL..... | 25 |
| 3.4.1 <i>Effekt og bivirkninger</i> | 25 |
| 3.4.2 <i>Helsenytt</i> | 28 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE..... | 31 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER..... | 31 |
| 4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> | 32 |
| 4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> | 32 |
| 4.2 RESULTATER..... | 36 |
| 4.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i> | 36 |
| 4.2.2 <i>Legemiddelverkets analyse</i> | 36 |
| 4.3 OPPSUMMERING..... | FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. |
| 5 BUDSJETTKONSEKVENSER..... | FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. |
| 6 DISKUSJON..... | 41 |
| 7 KONKLUSJON..... | 41 |
| REFERANSER..... | 44 |

| | |
|--|---|
| APPENDIKS | FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT. |
| VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 45 |
| VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) | 49 |

LOGG

| | |
|------------------------|--|
| Refusjonssøker: | Eisai |
| Preparat: | Lenvima |
| Virkestoff: | Lenvatinib |
| Indikasjon: | Behandling av voksne med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). |
| ATC-nr: | L01X E29 |

Prosess

| | |
|---|--|
| Saksbehandlingstid: | 183 dager |
| Rapport ferdigstilt: | 27-05-2016 |
| Utredere: | Ashkan Kourdalipour Erik Sagdahl Anja Schiel |
| Kliniske eksperter: | Dr. Maria Hyunh Oslo Universitetssykehus- Radiumhospitalet |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | |

ORDLISTE

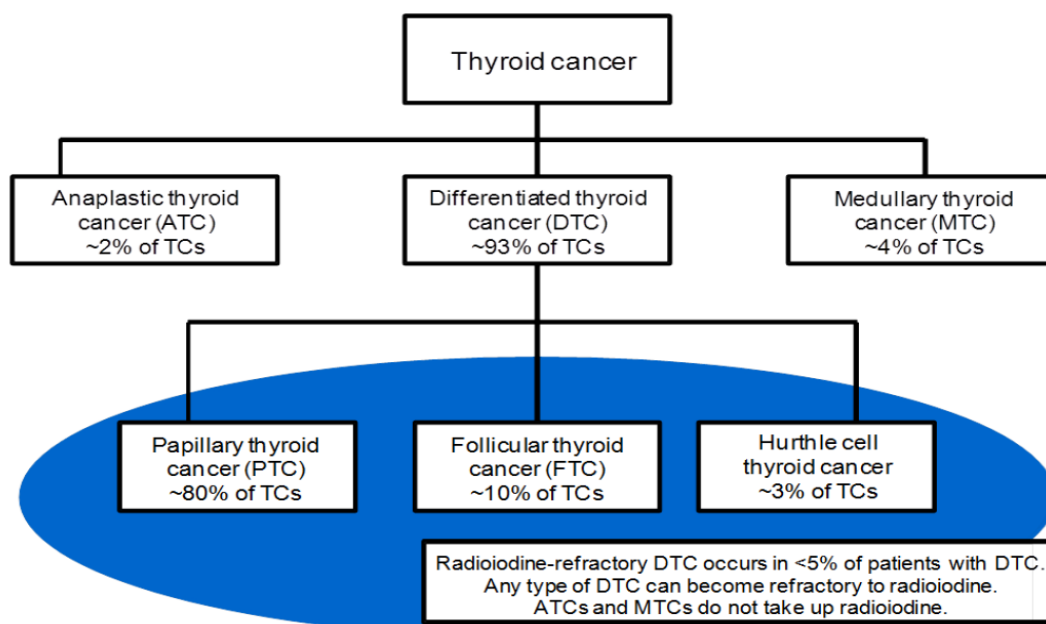
| | |
|--------|--|
| AIC | Akaike Informasjonskriterium |
| AUC | Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype |
| ATC | Anaplastic thyroid cancer, |
| BIC | Bayesiansk Informasjonskriterium |
| DTC | Thyreoideakarsinom |
| HR | Hazard Ratio |
| ITT | Intention – to – treat |
| KIT | Tyrosine-protein kinase |
| LYG | Vunne leveår |
| MTC | Medullary thyroid cancer, |
| NOK | Norske kroner |
| OS | Totaloverlevelse |
| PDGF | Platelet-derived growth factor |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| PICO | Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål |
| PSA | Probabilistisk sensitivitetsanalyse |
| QALY | Kvalitetsjusterte leveår |
| RCT | Randomisert kontrollert studie |
| RECIST | Response evaluation criteria in solid tumours |
| RET | Rearranged during transfection |
| RR-DTC | Thyreoideakarsinom, som er refraktær overfor radioaktivt jod |
| SLV | Statens Legemiddelverk |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |

1 BAKGRUNN

1.1 Skjoldbruskkjertelkreft

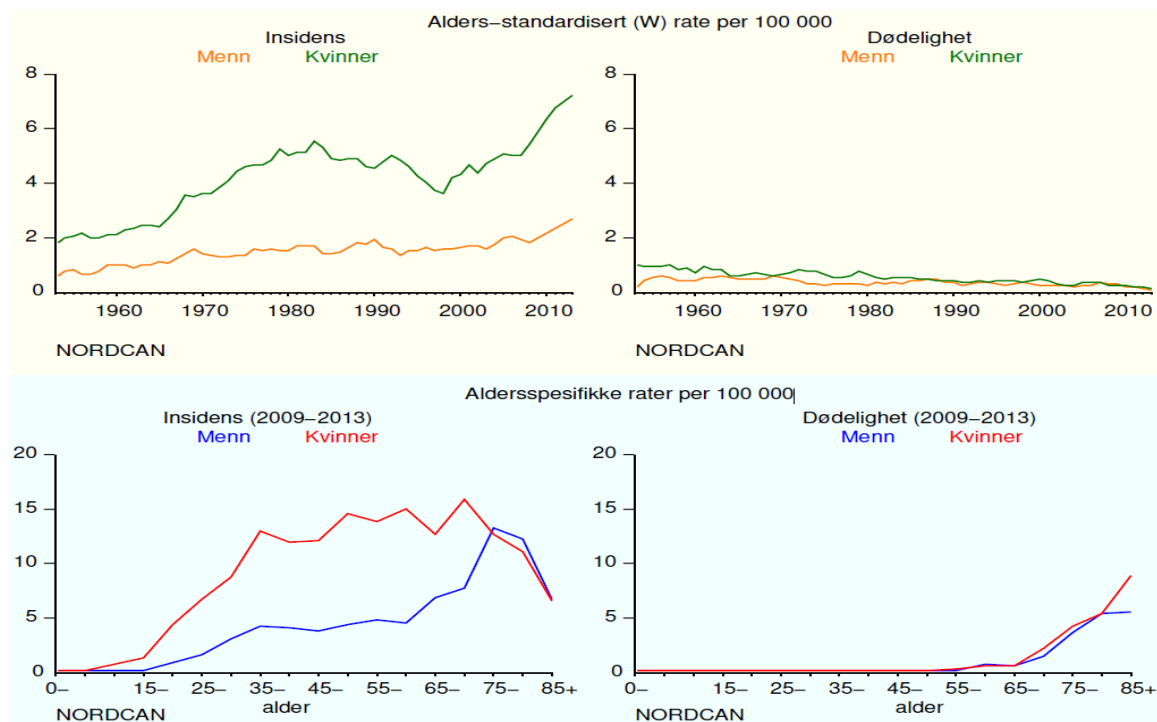
Skjoldbruskkjertelkreft er en sjelden sykdom som påvirker skjoldbruskkjertelen (tyroidea), en liten kjertel på forsiden av halsen som produserer skjoldbruskkjertelhormoner. Differensiert skjoldbruskkjertelkreft, DTC, er den vanligste typen av skjoldbruskkjertelkreft, og utgjør cirka 95 % av det totale antall tilfeller av skjoldbruskkjertelkreft (1). Differensiert skjoldbruskkjertelkreft har tre undergrupper som påvirker sykdomsforløpet og prognosen etter behandling. Papillært thyroideakarsinom utgjør cirka 80% av alle med DTC, follikulært thyroideakarsinom cirka 10% og Hürthle-celle cirka 3%.

Figur 1 Ulike typer av skjoldbruskkjertelkreft.



Forekomsten av DTC som er refraktær overfor radioaktivt jod er ukjent. Imidlertid har nærværet av DTC generelt økt på verdensbasis. I Norge var forekomsten ifølge Kreftregisteret mer enn 340 pasienter per år i 2013. Forekomsten per 100.000 innbyggere var 43,7 for (menn) og 152,4 for (kvinner) i 2013. (2)

Figur 2 Insidens og mortalitet av skjoldbruskkjertelkreft i Norge.



1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

At skjoldbruskkjertelkreft av typen progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI), er en meget alvorlig tilstand underbygges av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

Legemiddelverket mener det er relevant å beregne alvorligheten ut i fra dagens behandling med både Nexavar (sorafenib) og best supportiv care (BSC).

Beregningene tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 2: Beregninger av alvorlighetsgrad med best supportiv care (BSC) som komparator.

| | |
|--|-------|
| Alder | 64 |
| Forventet QALE uten sykdom (udiskontert) | 14,90 |
| Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose) | 1,17 |
| Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap) | 13,78 |
| Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap) | 92 % |

Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad med sorafenib (Nexavar) som komparator.

| | |
|--|-------|
| Alder | 64 |
| Forventet QALE uten sykdom (udiskontert) | 14,90 |
| Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose) | 1,59 |
| Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap) | 13,38 |
| Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap) | 90 % |

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. Prognosen beregnes både med sorafenib (Nexavar) og best supportiv care (BSC) som komparatorer i modellen, og resultatet på absolutt prognosetap ligger på cirka 13 QALYs for begge komparatorene. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se rapporten På Ramme Alvor (3).

Legemiddelverket mener skjoldbruskkjertelkreft av typen RR-DTC tilfredsstillende prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med lenvatinib

Indikasjon:

Lenvatinib er indisert til Behandling av voksne med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI).

Virkningsmekanisme:

Lenvatinib er en tyrosinkinasehemmer som hemmer tyrosinkinaseaktiviteten til flere ulike reseptorer, inkludert VEGF- og PDGF-reseptorer, samt RET og KIT reseptorer. Den gir hemmet tumorvekst og har vist antiangiogene egenskaper in vitro og in vivo.

RET: Rearranged during transfection

KIT: Tyrosine-protein kinase

VEGF: Vascular endothelial growth factor

PDGF: Platelet-derived growth factor

Dosering:

Anbefalt startdose er 24 mg 1 gang daglig (2 kapsler à 10 mg og 1 kapsel à 4 mg). Døgndosen tilpasses etter behov iht. individuell tolerabilitet. Behandlingen skal fortsette så lenge klinisk effekt foreligger.

Bivirkninger:

De mest vanlige bivirkningene er trombocytopeni, diaré, abdominalsmerter, oppkast, kvalme, oral inflammasjon, orale smerter, forstoppelse, dyspepsi, munntørrehet. Blødninger, hyper- og hypotensjon, palmar-plantar erythrodysestesisyndrom, utslett, alopeci, urinveisinfeksjon, hoste, dysfoni, ryggsmarter, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskel- og skjelettsmerter, svimmelhet, hodepine, dysgeusi, proteinuri, søvnløshet, hypokalsemi, hypokalemi, vekttap, redusert appetitt, fatigue, asteni, perifert ødem.

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis*

Det finnes per i dag ikke noe nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i skjoldbruskkjertelen. Den er per i dag under arbeidelse av Helsedirektoratet.

Nesten alle pasienter som blir diagnostisert med RR-DTC er i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Hovedmålet for legemiddelbehandling for disse pasienter er da å utsette progresjonen og forlenge pasientens overlevelse (4). Behandlingstilbud for pasienter som ikke responderer på behandling med radioaktivt jod (RR-DTC) omfatter vent og se-strategi, strålebehandling (EBRT), kjemoterapi og målrettet behandling som med tyrosinkinasehemmere (TKI) (5).

1.3.2.1 «Vent og se-strategien» (6)

Vent og se-strategien er hovedsakelig basert på det faktum at de fleste pasienter med RR-DTC har en lang latent-fase hvor svulsten er stabil, eller progredierer sakte og er asymptomatisk. Disse pasientene kan ha god livskvalitet i mange år før de får behandlingsbehov. Man ønsker i prinsippet å utsette systemisk behandling så lenge som mulig, på grunn av risiko for alvorlige bivirkninger og dødelighet.

1.3.2.2 Lokal terapi (6)

Palliativ kirurgi og lokal strålebehandling brukes for å oppnå optimal lokal tumorkontroll for å unngå akutt livstruende eller invalidiserende tilstander, eksempelvis spinal kompresjon og luftveiskomprimering.

1.3.2.3 Tyrosinkinasehemmere (TKI) (6)

Før innføringen av TKI, ble pasienter som ikke kunne behandles med kirurgi og radioaktivt jod, behandlet med kjemoterapi. I dag anses kjemoterapi å være ineffektiv og støttes ikke lenger av

internasjonale retningslinjer for behandling av RR-DTC. TKI gir muligheten til tumorkontroll og symptomlindring i progressiv RR-DTC.

Foreløpig er én tyrosinkinasehemmer, sorafenib (Nexavar), godkjent for denne indikasjonen. Sorafenib er godkjent for behandling av nyrecellekreft, avansert leverkreft og progredierende, lokalavansert eller metastaserende, differensiert (papillært/follikulært/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom som er refraktær overfor radioaktivt jod.

I dag brukes sorafenib som førstelinjebehandling for pasienter med RR-DTC. I andrelinjebehandling brukes i dag vandetanib ved OUS, Radiumhospitalet, til tross for fraværet av en godkjent indikasjon (Dr. Maria Hyunh, Oslo universitetssykehus - Radiumhospitalet). Både sorafenib og vandetanib dekkes gjennom individuell stønad.

For pasienter som er diagnostisert med RR DTC, antas lenvatinib å erstatte behandling med sorafenib i første linjebehandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Det er tre studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av lenvatinib. Hovedstudien som ser på effekt og sikkerhet av lenvatinib er SELECT-studien, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie (fase III studie) som ble gjennomført hos 392 pasienter med RR-DTC.

De to andre studiene som ligger i grunn for markedsføringstillatelsen er Studie E7080-G000-201 (Studie 201), en multisenter, internasjonalt, åpen, enkelt-arm fase II-studie hos pasienter med avansert kreft (RR-DTC eller MTC) og Studie E7080-J081-208 (studie 208), en multisenter, åpen, enkelt-arm fase II-studie hos japanske pasienter med avansert skjoldbruskkjertelkreft (RR-DTC, MTC eller ATC) (7)

I den helseøkonomiske modellen inngår data fra fase III-studien (SELECT studien) og indirekte sammenligning med Nexavar. SELECT-studien er hovedstudien i refusjonssøknaden og blir beskrevet nærmere i punkt 2.1.1.

Tabell 4: Oversikt over innsendte kliniske studier for lenvatinib.

| Studie | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning/ kontrollarmen | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål | Bivirkninger |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---|
| SELECT- studie (studie 303) | 392 Pasienter RR-DTC og uavhengig, sentralt vurdert, radiografiverifisert sykdomsprogresjon siste 12 måneder (+1 måneds vindu) | 24 mg lenvatinib én gang daglig | Placebo | PFS | ORR OS | Hypertensjon, nedsatt appetitt hånd og fotsyndrom, kvalme, oppkast, hodepine, utslett, og kløe. |
| E7080-G000 (Studie 201) | Pasienter med RR-DTC ¹ og MTC ² stratifisert etter histologi | 24 mg lenvatinib én gang daglig | Placebo | Terapeutisk eksplorative studie | | Hypertensjon, vekttap, diare og proteinuri. |
| E7080-J081 (Studie 208) | Pasienter med RR-DTC, MTC og ATC ³ | 24 mg lenvatinib én gang daglig | Placebo | Terapeutisk eksplorative studier. | | Hypertensjon, vekttap, diare og proteinuri. |

1 RR-DTC = differensiert tyreoidkreft refraktær overfor radioaktivt jod

2 MTC = medullary thyroid cancer,

3 ATC = anaplastic thyroid cancer,

2.1.1 Beskrivelse av hovedstudien

I fase III studien (SELECT) sammenlignes lenvatinib med placebo. Aktuelle pasienter med målbar sykdom basert på RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versjon 1,1 ble randomisert 2:1 til å få 24 mg lenvatinib én gang daglig (n=261) eller placebo (n=131). Demografiske parametere og sykdomsparametere ved baseline var godt balanserte for begge behandlingsgrupper. Av de 392 randomiserte pasientene hadde 76,3 % ikke tidligere fått VEGF/VEGFR-rettet behandling, 49,0 % var kvinner, 49,7 % var europeiske, og medianalderen var 63 år. De fleste pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus på 0, 42,1 % hadde en status på 1, og 3,9 % hadde en status over 1 (Tabell 6). Median kumulativ RAI-aktivitet administrert før studiestart var 350 mCi (12,95 GBq).

Tabell 5: Beskrivelse av hovedstudien.

| | SELECT-studien |
|-------------------|---|
| Design | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie |
| Pasientpopulasjon | Pasienter med differensiert tyreoideakreft refraktær overfor radioaktivt jod og uavhengig, sentralt vurdert, radiografiverifisert sykdomsprogresjon siste 12 måneder (+1 måneds vindu) før inklusjon. |
| Intervensjon | Randomisert 2:1 til å få 24 mg lenvatinib én gang daglig (n=261) eller placebo (n=131). |
| Komparator | Placebo |
| Primære utfall | Progresjonsfri overlevelse (PFS) |
| Sekundære utfall | Total overlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) |

Tabell 6: oversikt over pasientkarakteristika i SELECT-studien.

| | Lenvima-armen (n:261) | Placebo-armen (n:131) |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Alder | 64 | 61 |
| Kjønn (menn) (%) | 47,9 | 57,3 |
| ECOG PS ₀ | 55,2 | 51,9 |
| ECOG PS ₁ | 39,8 | 46,6 |
| ECOG PS ₂ | 4,6 | 1,5 |
| ECOG PS ₃ | 0,4 | 0 |
| Pasienter som hadde fått 1 tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (%) | 25,3 | 20,6 |

ECOG: (The Eastern Cooperative Oncology Group)

Resultater effekt

Primært effektmål var progresjonsfri overlevelse (PFS) bestemt ved blindet, uavhengig radiologisk vurdering ved bruk av RECIST kriteriene, versjon 1.1. Sekundære effektmål omfattet samlet responsrate (ORR) og totaloverlevelse (OS). Pasienter i placebogruppen kunne velge å få behandling med lenvatinib fra tidspunkt for bekreftet sykdomsprogresjon (8).

En primær analyse av studieresultater PFS, OS og ORR ble gjennomført i november 2013 og en sekundær analyse av OS ble utført i juni 2014. Den primære analysen viste en statistisk signifikant forskjell i PFS for lenvatinib på 14,7 måneder sammenlignet med placebo (18,3 versus 3,6 måneder).

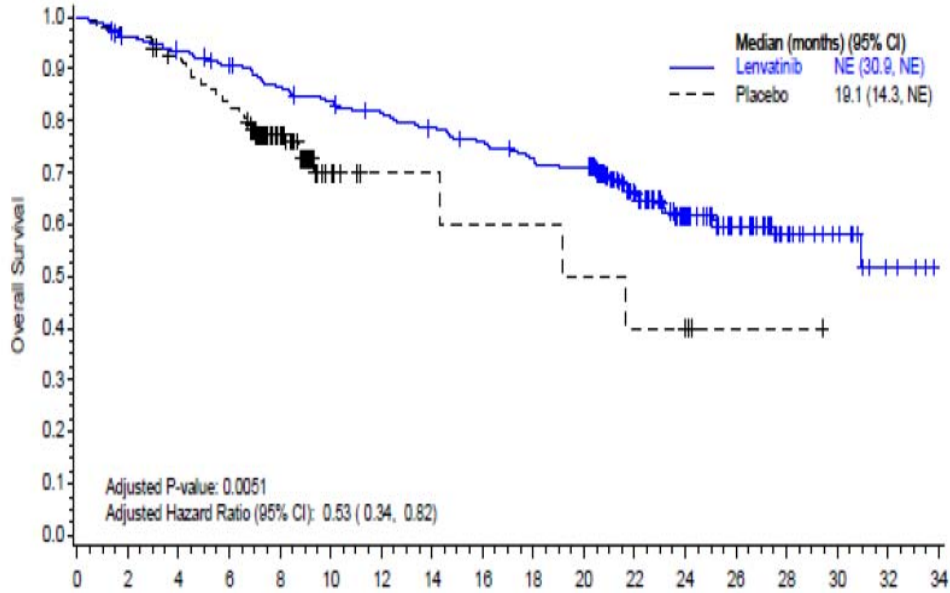
Figur 4 viser progresjonsfri overlevelse presentert i en Kaplan-Meier-plott. En totaloverlevelsesanalyse var vanskelig å tolke fordi pasienter i placebogruppen med bekreftet sykdomsprogresjon kunne velge å bytte til åpen behandling med lenvatinib. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene ved tidspunktet for den primære effektanalysen (HR=0,73, 95 % KI: 0,50; 1,07, p=0,1032). Median OS var ikke nådd i verken lenvatinib-gruppen eller i placebo-gruppen ved bytte av gruppe.

SELECT-studien tillot overgang fra kontrollarmen til aktiv behandling ved progresjon (treatment switch). Selv om dette ikke har innflytelse på PFS, er treatment switch en kjent konfunder for OS resultater. Søkeren har diskutert tilgjengelige metoder for korreksjon og besluttet å bruke rank preserving structural failure time metoden (RPSFT). I den primære analysen forberedes justering med RPSFT OS til en HR=0.62, 95% KI: 0.40; 1.00, p=0.051.

I den sekundære analysen som ble utført i juni 2014, viste studien en signifikant forskjell i OS etter cross-over justeringen fra placebo-gruppen til lenvatinub-gruppen ved hjelp av en RPFST-modell (Figur 3). Ved tidspunktet for denne analysen hadde 35,6 % (93 pasienter) i lenvatinib - gruppen og 42,0 % (55 pasienter) i placebo-gruppen dødd.

En vesentlig forskjell i total overlevelse ble vist til Lenvimas fordel etter justering for cross-over i en RPFST modell: HR = 0,53; 95 % KI: 0,34; 0,82; p = 0,0051 (mot ujustert HR=0.80, 95% KI: 0.57; 1.12, p=0.1993). Videre ble en vesentlig større objektiv responsrate (ORR) observert i Lenvima-gruppen, 64,8 % mot 1,5 % i placebo-gruppen (odds ratio 28,87 (95 % KI 12,46; 66,86), p <0,0001), ved å bruke en dose på 24 mg av lenvatinib i studien. En ytterligere ad-hoc-analyse ble utført for å evaluere virkningen av Lenvima på tumorstørrelsen. 8 uker etter randomisering var tumorstørrelse redusert med > 20 %.

Figur 3: Kaplan-Meier plott for OS etter justering med RPFST modell.



Tabell 7: Oppsummering av effekt fra SELECT-studien.

| | Lenvatinib n=261 | Placebo n=131 |
|---|-----------------------------|--------------------------|
| Progresjonsfri overlevelse (PFS)^a | | |
| Antall progresjoner eller dødsfall (%) | 107 (41,0) | 113 (86,3) |
| Median PFS i måneder (95 % KI) | 18,3 (15,1, NE) | 3,6 (2,2, 3,7) |
| Risikoforhold (99 % KI) ^{b,c} | 0,21 (0,14, 0,31) | |
| p-verdi ^b | < 0,0001 | |
| Pasienter som hadde fått 0 tidligere VEGF/VEGFR-rettede behandlinger (%) | | |
| Antall progresjoner eller dødsfall | 195 (74,7) | 104 (79,4) |
| Median PFS i måneder (95 % KI) | 18,7 (16,4, NE) | 3,6 (2,1, 5,3) |
| Risikoforhold (95 % KI) ^{b,c} | 0,20 (0,14, 0,27) | |
| Pasienter som hadde fått 1 tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (%) | | |
| Antall progresjoner eller dødsfall | 66 (25,3) | 27 (20,6) |
| Median PFS i måneder (95 % KI) | 31 | 25 |
| Median PFS i måneder (95 % KI) | 15,1 (8,8, NE) | 3,6 (1,9, 3,7) |
| Risikoforhold (95 % KI) ^{b,c} | 0,22 (0,12, 0,41) | |
| Objektiv responsrate^a | | |
| Antall objektive respondere (%) | 169 (64,8) | 2 (1,5) |
| (95 % KI) | (59,0, 70,5) | (0,0, 3,6) |
| p-verdi ^b | < 0,0001 | |
| Antall komplette responser | 4 | 0 |
| Antall partielle responser | 165 | 2 |
| Median tid til objektiv respons, ^d måneder (95 % KI) | 2,0 (1,9, 3,5) | 5,6 (1,8, 9,4) |
| Varighet av respons, ^d måneder, median (95 % KI) | NE (16,8, NE) | NE (NE, NE) |
| Totaloverlevelse | | |
| Antall dødsfall (%) | 71 (27,2) | 47 (35,9) |
| Median OS i måneder (95 % KI) | NE (22,0, NE) | NE (20,3, NE) |
| Risikoforhold (95 % KI) justert ved RPSFT | 0,73 (0,50, 1,07) | |
| p-verdi ^{b,e} | 0,1032 | |

KI: konfidensintervall, NE: kan ikke anslås, OS: totaloverlevelse, PFS: progresjonsfri overlevelse, RPSFT: "rank preserving structural failure time model", VEGF/VEGFR: vaskulær endotelvektfaktor / vaskulær endotelvektfaktorreseptor.

a: Uavhengig radiologisk vurdering.

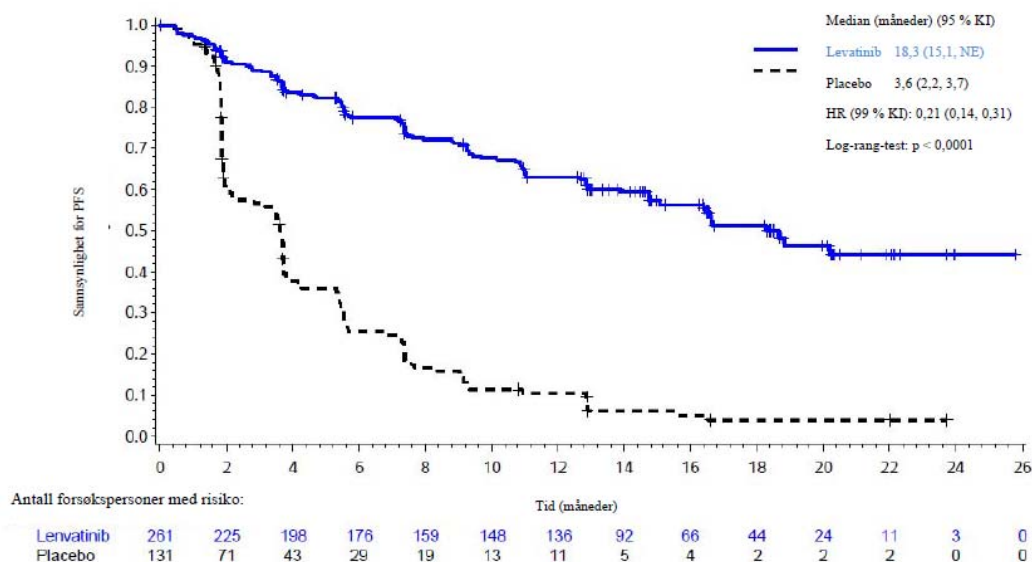
b: Stratifisert etter region (Europa vs. Nord-Amerika vs. Annen), aldersgruppe (≤ 65 år vs. > 65 år) og tidligere VEGF/VEGFR-rettet behandling (0 vs. 1).

c: Estimert med Cox proporsjonal risikomodel.

d: Estimert med Kaplan-Meier-metoden, 95 % KI ble konstruert med en generalisert Brookmeyer- og Crowley-metode hos pasienter med komplett respons eller partiell respons som beste samlede respons.

e: Ikke justert for bytte av gruppe.

Figur 4: Kaplan-Meier-plott av progresjonsfri overlevelse.



2.1.2 Kvalitet på dokumentasjonen

SELECT-studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter fase III studie. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien. Randomisering av inkluderte pasienter har sikret relativ lik fordeling av prognostiske faktorer i begge armene. Inkluderte pasienter i studien gjenspeiler norsk pasientpopulasjon. Tolking av overlevelsesdata (OS) var vanskelig i studien ettersom en stor del av pasientene som fikk placebo kunne bytte over til aktiv behandling med lenvatinib etter progresjon. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom behandlingsgruppene ved tidspunktet for den primære effektanalysen (HR=0,73, 95 % KI: 0,50, 1,07, p=0,1032). Median OS var ikke nådd i verken lenvatinib-gruppen eller i placebo-gruppen ved bytte av gruppe i den første studien søkeren har utført. Søkeren har justert for denne overgangen ved hjelp av RPFST modell som er nærmere beskrevet i punkt 2.1.1.

Resultater fra SELECT-studien som utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for godkjent bruksområde ved RR-DTC. SELECT-studien vurderes generelt som godt gjennomført med god metodologi og med effektresultater av god kvalitet. Det er brukt anerkjente utfallsmål som PFS, OS og ORR som er relevante utfallsmål for denne indikasjonen.

2.2 Indirekte sammenligning

Som beskrevet i punkt 1.3.2, brukes Nexavar (sorafenib) i dag i førstelinje behandling for pasienter med RR-DTC. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom sorafenib og lenvatinib. Indirekte sammenligning er en metode som muliggjør sammenlikning av behandlinger som ikke har vært sammenliknet direkte i en og samme studie (9). Eisai har derfor gjort en indirekte sammenligning som sammenligner Lenvima i SELECT-studien mot Nexavar i DECISION-studien. DECISION-studien er også en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert

multisenter fase III studie i stort sett samme studie-populasjon som SELECT. DECISION-studien er av god kvalitet og bruker samme primære endepunkt (PFS according to RECIST, assessed by independent blinded review) og sekundære endepunkter.

Studiene viser at både lenvatinib og sorafenib har vist en signifikant forskjell av PFS mot komparatoren som er placebo i begge studiene. Forskjellen i PFS sammenlignet med placebo var 14,7 måneder for Lenvima (18,3 versus 3,6), og 5 måneder for Nexavar (10,8 versus 5,8).

I den opprinnelige søknaden, presenterte søkeren en indirekte behandlings sammenligning basert på en konvensjonell meta-analyse metode (Bucher). På forespørsel fra Legemiddelverket sendte søker i tillegg en Match adjusted indirect comparison (MAIC) analyse. Den siste metoden foretrekkes i situasjoner der bare en lite antall studier er tilgjengelige og individuelle pasientdata er tilgjengelig for minst en av de relevant studiene.

2.3 Ekstrapolering

Modellens varighet er vesentlig lenger enn studiene, og derfor benyttes parametriske framskrivninger av studiedata for å matematisk anslå utviklingen i PFS og OS. Søker argumenterer for at ekstrapolering ikke er nødvendig for PFS men kun for OS. Ekstrapoleringen for OS er basert på en piecewise kombinasjon av KM data og en eksponentiell parametriske funksjon.

2.4 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen mellom lenvatinib og sorafenib var ganske like på de mest vanlige bivirkningene i studiene. Antall pasienter som fikk alvorlige bivirkninger var større i SELECT-studien, men disse var håndterbare ved hjelp av doseendringer-planen.

Oversikt over de viktigste bivirkningene er oppgitt i Tabell 8. Frekvensen av hypertensjon og kvalme er større i Lenvima-gruppen, og frekvensen av hånd og fotsyndrom er større i Nexavar-gruppen.

| | SELECT-studien Lenvima N=261 n (%) | DECISION-studien Nexavar N=207 n (%) |
|--------------------|---|---|
| Hypertensjon | 181 (69,3) | 84 (40,6) |
| Nedsatt appetitt | 139 (53,3) | 66 (31,9) |
| Kvalme | 121 (46,4) | 43 (20,8) |
| Hodepine | 100 (38,3) | 37 (17,9) |
| Oppkast | 92 (35,2) | 23 (11,1) |
| Hånd og fotsyndrom | 84 (32,2) | 158 (76,3) |
| Proteinuri | 84 (32,2) | 6 (2,9) |
| Utslett | 48 (18,4) | 10,4 (50,2) |
| Alopecia | 32 (12,3) | 139 (67,1) |
| Dysfoni | 82 (31,4) | 25 (12,1) |
| Kløe | 13 (5) | 44 (21,3) |

2.5 Pågående studier

Legemiddelverket kan ikke identifisere pågående studier som er relatert til lenvatinib for denne indikasjonen.

Det pågår en flertall studier på andre indikasjoner som RCC-renal, HCC-lever og hjerne, både som monoterapi og kombinasjonsterapi.

3 PASIENTPOPULASJON, INTERVENSJON, KOMPARATOR, UTFALLSMÅL (PICO)³

Legemiddelverket har vurdert overførbarheten av data fra SELECT-studien og den helseøkonomiske modellen til norsk klinisk praksis.

3.1 Pasientpopulasjonen

Populasjonen (N = 392) i studien var pasienter med RR-DTC. Refraktær overfor radioaktivt jod-ble definert som én eller flere målbare lesjoner med manglende jodopptak eller med progresjon til tross for behandling med radioaktivt jod (RAI), eller med en kumulativ aktivitet av RAI > 600 mCi eller 22 GBq med siste dose minst 6 måneder før studiestart. Pasienter ble randomisert 2:1 til å få 24 mg lenvatinib én gang daglig (n=261) eller placebo (n=131). Av de 392 randomiserte pasientene hadde 76,3 % ikke tidligere fått VEGF/VEGFR-rettet behandling, 49,0 % var kvinner, 49,7 % var europeiske, og medianalderen var 63 år. Metastaser forelå hos 99 % av pasientene.

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen var pasienter med progressiv RR-DTC i tråd med populasjonen fra SELECT studien.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at populasjonen fra SELECT-studien er representativ for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen og i den helseøkonomiske modellen i all hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med lenvatinib i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar derfor studiepopulasjonen brukt i klinisk effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell.

3.2 Intervensjon

I studien gis lenvatinib 24 mg en gang daglig (N = 261). Dette er i tråd med godkjent preparatomtale, og det er rimelig å anta at dette stemmer med klinisk praksis. Preparatomtalen anbefaler at behandling med lenvatinib bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Videre er det anbefalt at døgndosen tilpasses etter behov basert på doserings/ toksisitetshåndteringsplan (Tabell 11). Median tid til første dosereduksjon var 2,8 måneder. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller død.

I den helseøkonomiske modellen ble lenvatinib dosert som gjennomsnittlig dosering fra SELECT-studien.

Legemiddelverket vurderer at intervensjonen i kliniske studier og den helseøkonomiske modellen i all hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med lenvatinib i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar derfor hvordan intervensjonen er brukt i klinisk effektdokumentasjon og i den helseøkonomisk modellen.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

3.3 Komparator

Kontrollgruppen i SELECT fikk placebotabletter. Pasienter i placebogruppen som opplevde sykdomsprogresjon underveis i studien fikk tilbud om oppstart med lenvatinib og byttet over til åpen behandling. Etter bekreftet sykdomsprogresjon ved uavhengig vurdering, hadde 109 (83,2 %) pasienter randomisert til placebo byttet til åpen behandling med lenvatinib ved tidspunktet for den primære effektanalysen. Klinikere bruker Nexavar (sorafenib) som førstelinjebehandling for pasienter med RR-DTC og det antas at lenvatinib vil erstatte bruk av sorafenib.

Komparatorer i den helseøkonomiske modellen er sorafenib /Nexavar og BSC. BSC ble inkludert i analysene på forespørsel fra Legemiddelverket da sorafenib ikke er vurdert med hensyn til kostnadseffektivitet og derfor ikke har forhåndsgodkjent refusjon for omsøkte indikasjon. I den helseøkonomiske modellen kan man for BSC velge mellom systemisk terapi og ingen behandling. Valget «ingen behandling» gir en noe høyere QALY gevinst enn valget «systemisk terapi». Dette tyder på at det er mer hensiktsmessig å tilby pasientene «ingen behandling» heller enn «systemisk terapi». Dette er fordi systemisk terapi ikke ser ut til å ha blitt modellert med effekt, da valget «ingen behandling» har større QALY gevinst. I tillegg utgjøres valget «systemisk terapi» i modellen av en rekke andre legemidler (Tabell 9). Av disse er det kun lenvatinib og sorafenib som har markedsføringstillatelse (MT) for RR-DTC i Norge.

Tabell 9: Oversikt over tilsendte markedsandel.

| Drug | Included in the model | Baseline market share* | Local Market Share** | User manual input | MS Used in the model |
|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Lenvatinib | No | 0,0% | | | 0,0% |
| Sorafenib | No | 29,2% | | | 0,0% |
| Doxorubicin | Yes | 5,4% | 5,4% | | 11,1% |
| Caprelsa | Yes | 12,2% | 12,2% | | 25,1% |
| Avastin | Yes | 3,2% | 3,2% | | 6,6% |
| Bleomycin | Yes | 1,0% | 1,0% | | 2,1% |
| Caelyx | Yes | 1,8% | 1,8% | | 3,7% |
| Carboplatin | Yes | 2,0% | 2,0% | | 4,1% |
| Cisplatin | Yes | 2,6% | 2,6% | | 5,3% |
| Cometriq | Yes | 4,6% | 4,6% | | 9,5% |
| Docetaxel | Yes | 0,2% | 0,2% | | 0,4% |
| Epirubicin | Yes | 0,0% | 0,0% | | 0,0% |
| Etoposide | Yes | 0,0% | 0,0% | | 0,0% |
| Paclitaxel | Yes | 4,0% | 4,0% | | 8,2% |
| Sutent | Yes | 11,6% | 11,6% | | 23,9% |
| Thalidomide | Yes | 0,0% | 0,0% | | 0,0% |
| Total | | 48,6% | 48,6% | 0,0% | 100,0% |

Når det gjelder etterfølgende behandling mener Legemiddelverket at dette er relevant å inkludere, men kun dersom både effekt og kostnader av denne etterfølgende behandlingen modelleres. Legemiddelverket kan ikke se at dette er gjort i den helseøkonomiske analysen. I tillegg har kun to av legemidlene som utgjør systemisk terapi markedsføringstillatelse for indikasjonen. Legemiddelverket mener derfor at det er riktig å ikke inkludere systemisk terapi for pasienter som progredierer på lenvatinib og sorafenib. Dette gjør at ICER for lenvatinib sammenlignet med sorafenib øker mens ICER for lenvatinib sammenlignet med BSC reduseres.

Legemiddelverket anser både sorafenib og Best Supportive Care (BSC) som riktige komparatorer men mener at for BSC er «ingen behandling» det beste valget. Legemiddelverket godkjenner derfor ikke komparator slik det er modellert fra søker, men gjør følgende endringer i modellen på dette punktet i henhold til diskusjonen over:

- *BSC modelleres som «ingen behandling»*
- *Etterfølgende behandling modelleres som «ingen behandling»*

3.4 Utfallsmål

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som PFS, OS og ORR for effekt i studien. OS var definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. PFS var definert som tid fra randomisering til det som inntraff først: tumorprogresjon eller død uansett årsak. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var primært utfallsmål i studien og var bestemt ved blindet, uavhengig radiologisk vurdering ved bruk av RECIST-kriteriene (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versjon 1.1. Sekundære effektmål omfattet samlet responsrate (ORR) og totaloverlevelse (OS). Tumorrespons ble vurdert ved bruk av RECIST versjon 1.1 hver 8. uke i randomiserings fasen og deretter hver 12. uke i forlengelsesfasen.

Korreksjon for behandlingsbytte

Eisai har brukt RPSFT for å korrigere for treatment switch som en konfunder av OS. Søker diskuterer hvorfor andre metoder som Iterative Parameter Estimation (IPE), Inverse probability of censoring weighting (IPCW) eller en two-stage modell ikke er passende i den foreliggende søknad. IPCW er utilstrekkelig i en situasjon der alt for mange pasienter bytter til aktiv arm. I begge studier, SELECT og DECISION hadde mer enn 70% av pasienter byttet til aktiv arm. Også two-stage modeller er berørt av denne problematikken, om enn i mindre grad. RPSFT og IPE er begge egnet, siden begge bygger på de samme underliggende antagelser. Eisai har ikke begrunnet hvorfor RPSFT er valgt over IPE. For DECISION-studien er resultater for begge analyser presentert. HR med RPSFT er 0.96 (95% KI: 0.49; 0.99) og med IPE 0.79 (95% KI: 0.57; 1.11). Det er derfor mulig at også HR for SELECT-studien ville vært litt dårligere om den ble analysert med IPE. Dette øker usikkerhet for den sanne HR for overlevelse noe.

Siden RPSFT korrigererte data er brukt for OS for både Lenvima og Nexanar i den indirekte sammenligning, anser Legemiddelverket at den relative forskjell er ivaretatt i den helseøkonomiske modellen.

Indirekte sammenligning

I den opprinnelige søknaden, presenterte søkeren en indirekte behandlings sammenligning basert på en konvensjonell Meta-analyse metode (Bucher). Metoden bevarer randomiseringen i studiene og gir en sammenligning som er justert for effekten mot den felles komparatoren (Best Supportive Care) i direkte studier. Sammenligningen krever et felles effektmål, i dette tilfellet hazard ratio (HR). Søker har presentert analyser for testing av en proporsjonal hazard (PH) antagelse, men kan ikke konkludere med at det foreligger PH. I tillegg er Bucher ikke den mest egnete metoden når bare et fåtall studier er tilgjengelig.

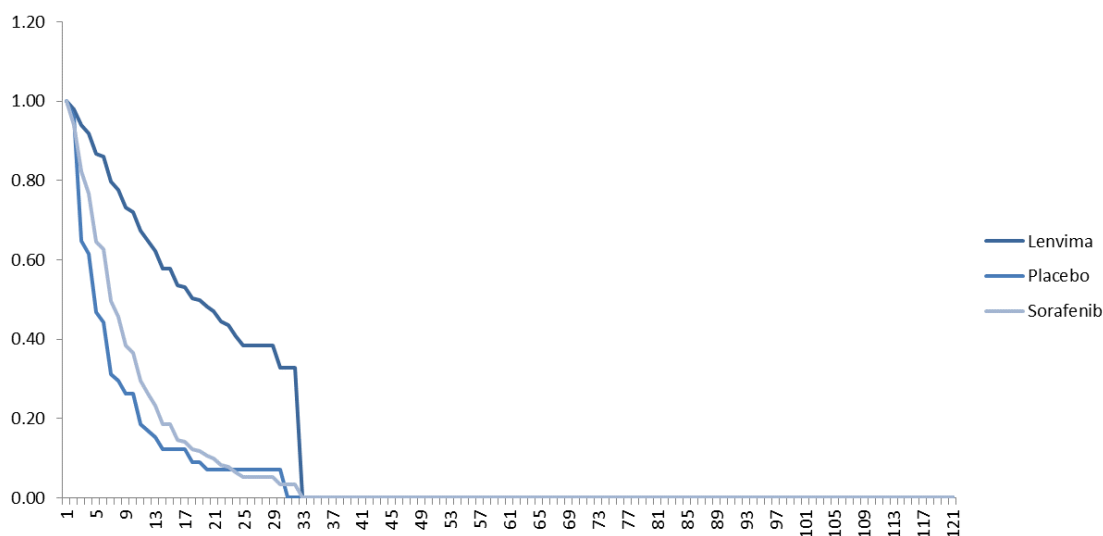
Legemiddelverket etterspurte derfor en MAIC analyse som anses som en metodisk bedre analyse, siden Eisai har tilgang til individuelle pasient data fra sin egen studie. For å justere for forskjeller i baseline pasientkarakteristikk ble resultater fra SELECT-studie matchet og vektet for å tilpasse dem data fra DECISION-studie. Eksklusjons- og inklusjons kriterier fra studiene ble brukt for å kalkulere den «propensity score» som brukes for å vekte data. Siden pasienter med hjerne-metastaser og tidligere VEGF terapier ikke var rapportert i DECISION-studie er disse pasienter ekskludert fra MAIC analysen.

Selv om metoden fortsatt anses som relativ ny, konkluderer Legemiddelverket med at MAIC er den beste metoden tilgjengelig for å tillate en sammenligning av sorafenib og lenvatinib i en helse økonomiske analyse. Derfor er MAIC populasjonen valgt i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parametriske ekstrapolering

Eisai har i sin hovedanalyse valgt å ikke parametrisere PFS. Legemiddelverket er uenig i dette da dette er et biologisk usannsynlig valg og fører til en artefakt i den helse økonomiske modellen der de resterende pasientene alle opplever progresjon etter ca. 33 måneder (Figur 5).

Figur 5: Parametriske ekstrapolering.



Legemiddelverket etterspurte derfor en endring av modellen, slik at PFS kunne ekstrapoleres med forskjellige data-cut-offs i den nye modellen. Eisai har tilpasset modellen og Legemiddelverket har valgt første data –cut-off med Weibull parametrisering (Eisai Base case B) i sin base case.

Flere mulige funksjoner som Weibull, Exponential, Log Logistic, LogNormal, Gamma og Gompertz ble testet for OS. Den proporsjonal hazard (PH) antagelse ble testet med log-kumulative plots og Schoenfeld residual test. PH global test hadde en p-verdi på 0.7270 som indikerer ingen avvik av proporsjonal hazard. Visuell inspeksjon av log-kumulative kurver viste imidlertid kryssende kurver, som er mulig tegn på ikke proporsjonal hazard. På grunn av usikkerhet rundt proporsjonal hazard og basert på AIC/BIC har Eisai valgt en piecewise model. Første del av

kurven er KM-data fra studie og etterpå en parametrisert eksponentiell funksjon. Legemiddelverket er ikke enig i valg av parametrisering. Det er akseptabelt å bruke KM data i første delen av parametrisering, men valg av en eksponentiell funksjon er biologisk usannsynlig. En eksponentiell funksjon forutsetter at risikoen å dø er den samme utover sykdomsforløp. Legemiddelverket anser Weibull som en funksjon som høyst sannsynlig er et bedre valg siden funksjonen tillater både økende en avtagende risiko under sykdomsforløp.

Legemiddelverket anser den brukte metoden for å korrigere for den store prosentandelen av pasienter i kontrollarmene av begge studier som godt nok vitenskapelig validert. Siden den samme metoden er brukt for begge studier er det liten sannsynlighet for at bruk av den korrigerede estimatet vil øke usikkerheten i den helseøkonomiske modellen. Eisai har også sendt inn en MAIC-modell for å kunne sammenligne resultater fra de to forskjellige studiene. MAIC er for tiden Legemiddelverkets foretrukne metode for indirekte sammenligning av data.

Legemiddelverket er uenig i at PFS ikke parametriseres i søkers base case siden denne antagelse verken er biologisk sannsynlig eller tillater at den helseøkonomiske modellen representerer en tilstrekkelig lang tidshorison. OS parametriseres med en piecewise funksjon. Legemiddelverket er enig i valg av piecewise metode men ikke med valg av den eksponentielle funksjonen.

Legemiddelverket velger derfor følgende antagelser for den helseøkonomiske analysen:

PFS modelleres med Weibull funksjon

OS modelleres med en piecewise + Weibull funksjon

3.4.1 Bivirkninger

Bivirkningsprofilen i SELECT-studien er basert på CTCAE-kriteriene (Common Terminology Criteria for Adverse Events) fra det nasjonale kreftinstituttet i USA, NCI (the National Cancer Institute). Bivirkninger deles i fem ulike grader, hvor grad 1 og 2 er lett til moderate bivirkninger, grad 3 er alvorlig bivirkning, grad 4 er livstruende reaksjoner og grad 5 er dødsfall grunnet bivirkninger

Nesten 100 % av pasienter i lenvatinib-gruppen og 90 % av pasienter i placebo-gruppen opplevde en behandlingsrelatert bivirkning under studien. Flere pasienten i lenvatinib-gruppen hadde en bivirkning >grad 3 (72-87 %) versus placebo (30 %).

Tabell 10 Oversikt over de mest vanlige bivirkninger fra Select-studien.

| Bivirkning | Lenvatinib | | Placebo | |
|------------------|-------------|------------|-------------|----------|
| | Alle grader | Grad 3/4 | Alle grader | Grad 3/4 |
| Diare | 176 (67,4) | 24 (9,2) | 22 (16,8) | 0 |
| Kvalme | 122 (46,7) | 6 (20,3) | 33 (25,2) | 1 (0,8) |
| Oppkast | 96 (35,6) | 5 (1,9) | 19 (14,5) | 0 |
| Proteinuri | 88 (33,7) | 28 (10,7) | 4 (3,1) | 0 |
| Hånd-fot-syndrom | 84 (32,2) | 9 (3,4) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypertensjon | 181 (69,3) | 112 (42,9) | 20 (15,3) | 5 (3,8) |

14,9 % av pasienter i Lenvima-gruppen og 2,3 % av pasienter i placebo-gruppen måtte avslutte behandlingen i studien på grunn av bivirkninger, hovedsakelig bivirkninger som proteinuri, asteni, hypertensjon og generell reduksjon av helsetilstand. En eller flere dosereduksjoner forekom hos 78,5% av pasienter i Lenvima-gruppen og 8,4% hos pasienter i placebo-gruppen. Proteinuri og hypertensjon var de mest vanlige årsakene til dosereduksjon (7).

Søkeren har foreslått en doseendringsanbefaling basert på en individuell vurdering av pasienten (Tabell 11). Legemiddelverket mener at bivirkningsprofilen til Lenvima er på lik linje med andre legemidler i samme gruppen og anser dette som akseptabel.

Tabell 11 Doseendringer fra anbefalt døgndose.

| Dosenivå | Døgndose | Antall kapsler |
|----------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Anbefalt døgndose | 24 mg oralt én gang daglig | To 10 mg kapsler pluss én 4 mg kapsel |
| Første dosereduksjon | 20 mg oralt én gang daglig | To 10 mg kapsler |
| Andre dosereduksjon | 14 mg oralt én gang daglig | Én 10 mg kapsel pluss én 4 mg kapsel |
| Tredje dosereduksjon | 10 mg oralt én gang daglig | Én 10 mg kapsel |

3.5 Helsenytt/helsetap

En vignett-basert studie ble utformet for å samle helsenytt data på RR-DTC fra Storbritannias generelle befolkning (10). Beskrivelser av bivirkninger og helsestadier (vignetter) ble hentet fra RR-DTC pasienter i USA (11) og intervjuer med 6 leger og sykepleiere i Storbritannia og USA med erfaring fra behandling av RR-DTC. Helsenyttvekte ble tilknyttet helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen:

- Stabil / ingen respons
- Respons (delvis og fullstendig)
- Progressiv sykdom; stabil/ingen respons med klasse III diaré
- Stabil/ingen respons med klasse III tretthet
- Stabil/ingen respons med klasse III hånd-fot syndrom (HFS)
- Stabil/ingen respons med grad I og II alopecia.

For å standardisere datainnsamling og tillate sammenligning av HRQoL, ble hver bivirkningshelsetilstand kombinert med helsetilstanden stabil sykdom. Andre bivirkninger ble vurdert å være mindre relevant for HRQoL. Dette inkluderte hypertensjon, som til tross for å bli rapportert som en relativt vanlig hendelse, ikke ble inkludert da det ble antatt å være asymptotisk hos de fleste pasientene og derfor påvirke HRQoL i liten grad. Helsetilstander ble tilknyttet nyttevekter ved å intervju 100 deltakere under en ansikt-til-ansikt-intervju ved hjelp av en 0 - 100 visuell analog skala (VAS) og en time trade off (TTO) verdsettelsesmetode.

Gjennomsnittlige nyttevekter som stammer fra TTO intervjuene viser hvordan deltakerne i studien differensiert mellom RR-DTC helsetilstander (Tabell 12).

Tabell 12: Gjennomsnittlige nyttevekter som stammer fra TTO intervjuene.

| Parameter | Observed mean utility ¹ | | Incremental Dis-Utility value |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| | Mean utility (standard deviation) | 95% Confidence interval | |
| Base state – Stable/no response | 0.80 (0.19) | 0.77, 0.84 | |
| Response to therapy | 0.86 (0.15) | 0.83, 0.89 | |
| Progressive disease | 0.50 (0.28) | 0.45, 0.56 | |
| Diarrhoea | 0.42 (0.29) | 0.36, 0.48 | -0.380 |
| Fatigue | 0.72 (0.24) | 0.67, 0.77 | -0.080 |
| Hand and foot syndrome | 0.52 (0.30) | 0.46, 0.58 | -0.280 |
| Alopecia | 0.75 (0.21) | 0.71, 0.79 | -0.050 |

¹Mean observed TTO health state utilities

Nyttevekter for bivirkninger ble multiplisert med bivirkningsfrekvens fra fase III studier (8, 12) og gav følgende resultat, se tabellen under.

Tabell 13: Nytevekter for bivirkninger, multiplisert med bivirkningsfrekvens.

| Adverse Event | Dis-utility | Lenvatinib AE Rate | Sorafenib AE Rate |
|--------------------------|-------------|--------------------|-------------------|
| Diarrhoea grade III | -0.380 | 8.40% | 5.80% |
| Fatigue grade III | -0.080 | 4.60% | 5.80% |
| HFS grade III | -0.280 | 0.00% | 20.30% |
| Alopecia grades I and II | -0.050 | 12.30% | 67.10% |
| Dis-utility | | -0.042 | -0.117 |

Disse ble så trukket ifra helsestadiene for hver behandlingsarm (lenvatinib og sorafenib) for å gi endelige helsetilstander som vist i tabellen under.

Tabell 14: Endelige helsetilstander.

| Health State | Lenvatinib AE Rate | Sorafenib AE Rate |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Stable disease state | $0.80 - 0.042 = 0.76$ | $0.80 - 0.017 = 0.68$ |
| Response state | $0.86 - 0.042 = 0.82$ | $0.86 - 0.017 = 0.74$ |
| Progressive state* | 0.50 | 0.50 |

*Patients in progressive state are assumed to be on secondary chemotherapy so dis-utilities for lenvatinib or sorafenib do not apply.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har vurdert de benyttede nyttevektene og finner at disse er usikre. Nyttevektene kommer fra en vignett studie som ikke benyttet et generisk instrument slik som EQ-5D eller lignende, som er å foretrekke. Nyttevektene for progressiv sykdom ser ut til å ligge noe under det som kan sees for andre kreftformer. Legemiddelverket er også usikker på om den forskjellen i bivirkningsprofil mellom lenvatinib og sorafenib som fremkommer i den helseøkonomiske analysen, er gjeldende for norsk klinisk praksis.

Dersom livskvaliteten for progressiv sykdom justeres opp gir dette en noe høyere ICER for lenvatinib sammenlignet med sorafenib, og en noe lavere ICER for lenvatinib sammenlignet med BSC. Dersom forskjellen i bivirkningsprofil mellom lenvatinib og sorafenib i virkeligheten er mindre, vil dette gi en noe høyere ICER for lenvatinib sammenlignet med sorafenib.

Legemiddelverket vurderer at bruken av nyttevekter i den helseøkonomiske modellen er usikker. Legemiddelverket mener spesielt varighet av bivirkninger og nivå på nyttevekter både til bivirkninger og helsetilstander er usikre. Dette påvirker ICER i begge retninger avhengig av sammenligningsalternativ. Endringene er imidlertid ikke veldig store.

4 ØKONOMISK ANALYSE

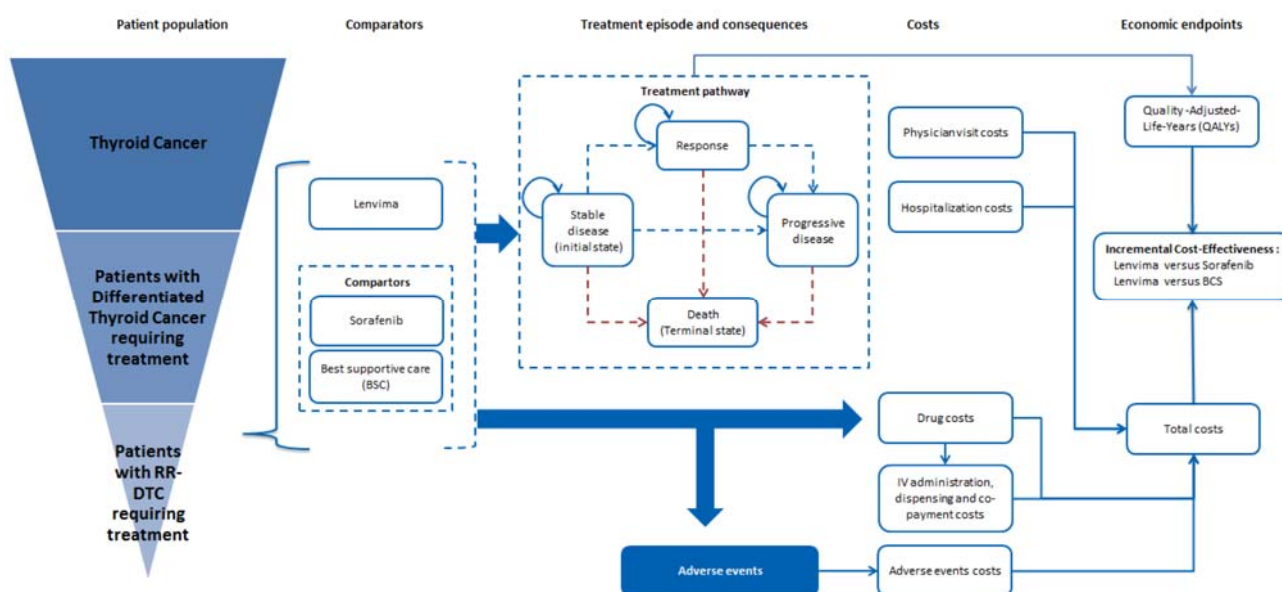
Eisai har levert en helseøkonomisk analyse hvor lenvatinib (Lenvima) sammenlignes med både placebo og sorafenib (Nexavar). I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår. Legemiddelverket mener at både BSC og sorafenib er relevante sammenligningsalternativ for å vurdere kostnadseffektiviteten av lenvatinib.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

4.1.1 Modellbeskrivelse

Strukturen av modellen er illustrert i Figur 6. Modellen vurderer effekten av lenvatinib versus sorafenib og placebo.

Figur 6: Strukturen av helseøkonomisk modellen innsendt av Eisai.



Modellen omfatter fire helsetilstander:

- Stabil/pre-progresjon helsetilstand ved behandlingsstart
- Respons helsetilstand for pasienter med kreftsvulster i løpet av progresjonsfri overlevelse
- Post-progresjon eller "Progressiv" helsetilstand
- Død

Andelen av pasienter i hver helsetilstand ble beregnet på grunnlag av Kaplan-Meier overlevelsesfunksjon, parametriske overlevelsesfunksjoner (eller begge) for respons, PFS og OS. Post-progresjon overlevelse ble antatt å være lik forskjellen mellom OS og PFS. Forventet respons, PFS og forventet OS ble beregnet som arealet under sine respektive overlevelseskurver.

Kostnader og helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble antatt å være betinget på behandling og forventet tid i de gitte helsetilstander. Denne fremgangsmåten er lik en tradisjonell Markov-modell, bortsett fra at kliniske studiedata benyttes direkte i stedet for å estimere overgangssannsynlig mellom helsetilstander.

Pasientene ble antatt å fortsette sin primærbehandling inntil sykdomsprogresjon og deretter bytte til alternative behandlinger (sekundær terapi) i helsetilstanden med progresjon. Dataene på fordeling av spesifikk kjemoterapi post progresjon ble hentet fra European Chart Audit in RR-DTC (7) og lengden på behandlingen på sekundærbehandling ble hentet fra Treatment Architecture of Thyroid Cancer in Europe Europa utgitt av Kantar Health (13).

Legemiddelverkets vurdering

Den modellen som benyttes ligner modeller tidligere vurdert av Legemiddelverket for lignende sykdommer. Modellens skisse fremstår som transparent og relevant for sykdommen, og Legemiddelverket har ingen innvendinger mot modellens strukturelle utforming.

4.1.2 *Analyseperspektiv*

Den helseøkonomiske modellen er utført med begrenset samfunnsperspektiv etter gjeldende retningslinjer fra Statens legemiddelverk. Effekt og kostnader er diskontert med 4 % og modellen kjøres med en 10 års tidshorisont.

Legemiddelverkets vurdering

Både perspektivet, diskonteringen og tidshorisonten er valgt etter Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar derfor forutsetningene for analyseperspektivet.

4.1.3 *Kostnader (input data)*

Informasjonen om kostnader ved behandlinger ble innhentet fra I.H.S. database (I.H.S. Global Insights cost database). Elementene knyttet til legemiddelrelaterte bivirkninger ble hentet fra svensk offentlig database (www.tlv.se) eller Apoteket AB når offentlige prisene ikke var tilgjengelige og konvertert til norske kostnader basert på konverteringsfrekvens per 20 april 2015. Informasjon om administrasjonskostnader ble hentet fra publiserte kilder (14). Informasjonen om ressursutnyttelse på tvers av de ulike helsetilstander i modellen ble hentet fra European chart audit study in RR-DTC (15). Ressursutnyttelse for Norge ble antatt å være lik European chart audit study. Kostnader for sykehusinnleggelse og legebeseøk ble hentet fra Priser Södra Sjukvårdsregioner 2014 (www.skane.se): Code-EK010 (sykehusinnleggelse) og Code-BLÄL01Å (lege) og konvertert til Norske kroner (NOK).

Legemiddelkostnader

Kostnaden per tablett for lenvatinib (enten 10 mg eller 4 mg) er 526,91 NOK eks MVA. Daglig kostnad for en behandling er beregnet i henhold til SPCs doserings veiledning med en startdose

antatt å være 24 mg pr dag. Forutsetninger for dosereduksjon i modellen er basert på data fra SELECT studien (8). Kostnadene for sorafenib ble hentet fra I.H.S. database og dosereduksjon ble basert på resultatene fra DECISION studien (12).

De daglige behandlingskostnadene ble justert og beregnet for en Markov syklus siden modellen er en Markov modell. En Markov sykluslengden i modellen var en måned (30.42 dager).

Gitt perspektivet i analysen omfatter modellen direkte medisinske kostnader tilknyttet primære og sekundære behandlinger samt behandling av bivirkninger, ekskludert indirekte eller samfunnsmessige kostnader.

Legemiddel- og administrasjonskostnader per Markov syklus for pasienter på lenvatinib var 35 140 kroner. De gjennomsnittlige kostnadene for pasienter på sorafenib inkludert oral administrasjon var 27 903 kroner. Post progresjonskostnader for sekundær systemisk behandling var 43 299 kroner og inkluderte kostnader ved IV-administrering.

Tabell 15: Legemiddel- og administrasjonskostnader.

| Drug | Mean daily dose, mg | Cost per mean daily dose | Cycle Length | Doses per cycle | Type of admin costs | Admin cost per dose/cycle | Cost per cycle | Cost per month |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|--------------|-----------------|---------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Lenvatinib | 17.4 | 1,139 | 28 | 28 | Oral | 439 | 32,326 | 35,140 |
| Sorafenib | 651 | 901 | 28 | 28 | Oral | 439 | 25,669 | 27,903 |
| Secondary systemic therapy | Varies | 1,386 | Varies | Varies | Oral/IV | 850 | 35,192 | 43,299 |

Modellen åpner også for å inkludere kostnader til påfølgende behandling i form av systemisk terapi. Dette valget i modellen er satt sammen av en rekke legemidler som pasienten kan bytte til etter progresjon på enten lenvatinib eller sorafenib. Av disse er det kun lenvatinib og sorafenib som har markedsføringstillatelse for RR-DTC i Norge.

Tabell 16: Behandling i form av systemisk terapi med andre legemidler.

| Drug | Included in the model | Baseline market share* | Local Market Share** | User manual input | MS Used in the model |
|-------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Lenvatinib | No | 0.0% | | | 0.0% |
| Sorafenib | No | 29.2% | | | 0.0% |
| Doxorubicin | Yes | 5.4% | 5.4% | | 11.1% |
| Caprelsa | Yes | 12.2% | 12.2% | | 25.1% |
| Avastin | Yes | 3.2% | 3.2% | | 6.6% |
| Bleomycin | Yes | 1.0% | 1.0% | | 2.1% |
| Caelyx | Yes | 1.8% | 1.8% | | 3.7% |
| Carboplatin | Yes | 2.0% | 2.0% | | 4.1% |
| Cisplatin | Yes | 2.6% | 2.6% | | 5.3% |
| Cometriq | Yes | 4.6% | 4.6% | | 9.5% |
| Docetaxel | Yes | 0.2% | 0.2% | | 0.4% |
| Epirubicin | Yes | 0.0% | 0.0% | | 0.0% |
| Etoposide | Yes | 0.0% | 0.0% | | 0.0% |
| Paclitaxel | Yes | 4.0% | 4.0% | | 8.2% |
| Sutent | Yes | 11.6% | 11.6% | | 23.9% |
| Thalidomide | Yes | 0.0% | 0.0% | | 0.0% |
| Total | | 48.6% | 48.6% | 0.0% | 100.0% |

Bivirkningskostnader

Bivirkningsprevalens for lenvatinib og sorafenib ble innhentet fra fase III studiene SELECT og DECISION (8, 12). Varighet av bivirkninger (unntatt Hånd-fot-syndrom) ble innhentet fra SELECT studien og antatt å være lik mellom behandlingsgruppene. Valg av behandling for bivirkninger (medikamentell behandling og sykehusinnleggelser) var basert på analyse av bivirkningshåndtering i SELECT studien. Kostnader for behandlinger av bivirkninger og sykehusinnleggelser ble hentet fra svenske offentlige databaser og konvertert til NOK (www.tlv.se, www.ihs.com, www.skane.se). Bare grad 3 og grad 4 bivirkninger som krever behandling eller sykehusinnleggelse ble tatt med i kostnadsberegningene. Bivirkningsprevalens og enhetskostnader er gjengitt i tabellen nedenfor.

Tabell 17: Bivirkningsprevalens for lenvatinib og sorafenib.

| Toxicity | Total Frequency of | | Total Frequency of grade | | Cost of hospitalization and treatment | DRG code |
|--------------------|---------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|---------------------------------------|--|
| | grade 3-4 AE'S % Patients | | 3-4 AE'S hospitalisations % Patients | | | |
| | Lenvatinib | Sorafenib | Lenvatinib | Sorafenib | | |
| Hypertension | 42.90% | 9.70% | 3.50% | 0.79% | 2,599 | Oncology outpatient re-visit (Code:BLÄL01Å) p.81 |
| Weight Decrease | 11.90% | 5.80% | 0.40% | 0.19% | 0 | NA |
| Diarrhea | 8.40% | 5.80% | 0.40% | 0.28% | 3,216 | Oncology care 3 days (Code: EK010) 1184 SEK x 3 days hospitalisation |
| Decreased appetite | 5.70% | 0.00% | 0.40% | 0.00% | 0 | NA |
| Hypocalcaemia | 5.30% | 0.00% | 0.40% | 0.00% | 2,599 | Oncology outpatient re-visit (Code:BLÄL01Å) p.81 |
| Hypokalaemia | 3.40% | 9.20% | 0.00% | 0.00% | 2,599 | Oncology outpatient re-visit (Code:BLÄL01Å) p.81 |
| Asthenia | 5.70% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0 | NA |
| Fatigue | 4.60% | 5.80% | 0.00% | 0.00% | 0 | NA |
| Hand-foot syndrome | 0.00% | 20.30% | 0.00% | 1.40% | 893 | Oncology outpatient visit nurse (Code:BSVB01) p.82 |
| Proteinuria | 9.58% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 2,599 | Oncology outpatient re-visit (Code:BLÄL01Å) p.81 |

Helsetilstandskostnader

Kostnader for ressurser i de ulike helsestadiene er gjengitt i tabellen under.

Helsetilstandskostnader inkluderer i hovedsak legebesøk og sykehusinnleggelseser. Det er ikke store forskjeller i kostnader mellom de ulike helsetilstandene.

Tabell 18: Kostnader for ressurser i de ulike helsestadiene.

| | Unit cost | Resource utilization per month | | | Total monthly cost per health state | | |
|--|-----------|--------------------------------|---------|-------------|-------------------------------------|---------|-------------|
| | | Response | Stable | Progressive | Response | Stable | Progressive |
| | | | Disease | Disease | | Disease | Disease |
| Physician visits | 2906.03 | 0.96 | 0.79 | 1.07 | 2792 | 2296 | 3112 |
| Disease-associated | 1198.44 | 0.09 | 0.10 | 0.66 | 105 | 117 | 787 |
| Treatment associated (side effects) | 1198.44 | 0.03 | 0.09 | 1.40 | 37 | 105 | 1678 |
| Hospitalization days used in the model | 1198.44 | 0.09 | 0.10 | 0.66 | 105 | 117 | 787 |
| Total Cost | | | | | 2897 | 2413 | 3899 |

I tillegg ble det antatt at pasienters to siste leveuker hadde ti liggedøgn på sykehus og to legebesøk tilsvarende tabellen under.

Tabell 19: Kostnader knyttet til liggedøgn på sykehus og to legebesøk.

| | Unit Costs | Utilization | Total Costs |
|----------------------|------------|-------------|--------------|
| Physician visits | 2906.03 | 2.00 | 5812 |
| Hospitalization days | 1198.44 | 10.00 | 11984 |
| Total Cost | | | 17797 |

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelkostnadene er endret fra modellversjon 1 til 2 som resultat av endring i dosering. Gjennomsnittsdosen i modell 2 er basert på hele modellforløpet og ikke bare siste del, slik som i modellversjon 1. Legemiddelverket er enig i at gjennomsnittsdosen for en pasient må beregnes på bakgrunn av hele forbruksperioden og ikke bare siste del.

Når det gjelder kostnader til etterfølgende behandling mener Legemiddelverket at dette er relevant å inkludere, men kun dersom også effekten av denne etterfølgende behandlingen modelleres. Legemiddelverket kan ikke se at dette er gjort i den helseøkonomiske analysen. I tillegg har kun to av legemidlene som utgjør systemisk terapi markedsføringstillatelse for indikasjonen.

Legemiddelverket mener derfor at det ikke er riktig å inkludere systemisk terapi for pasienter som progredierer på lenvatinib og sorafenib. Dette gjør at ICER for lenvatinib sammenlignet med sorafenib øker, mens ICER for lenvatinib sammenlignet med BSC reduseres. Legemiddelverket påpeker at i en sammenligning med BSC vil da «ingen behandling» heller enn systemisk terapi være mest relevant med bakgrunn i diskusjonen ovenfor.

Legemiddelverket har ikke nøye gjennomgått kostnader tilknyttet helsetilstander da disse har mindre å si for analysen.

Legemiddelverket godtar legemiddelkostnadene for lenvatinib og sorafenib, men ikke for BSC, og endrer denne til «ingen behandling». Legemiddelverket godtar ikke kostnader til etterfølgende behandling og endrer denne til «ingen behandling». Legemiddelverket har ikke nøye vurdert kostnader tilknyttet helsetilstander.

4.2 Resultater

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Firmaet har beregnet kostnadseffektiviteten av lenvatinib sammenlignet med sorafenib og Best Supportive Care. Resultatene er gjengitt avhengig av tidshorisont. Resultatene vist i tabellene under er presentert på bakgrunn av 10 års tidshorisont.

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

| | Lenvatinib (Lenvima) | Sorafenib (Nexavar) | Differanse |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Totale kostnader | 906 769 | 734 421 | 172 348 |
| Totale QALYs | 2,16 | 1,59 | 0,57 |
| Totale leveår | 3,48 | 2,87 | 0,61 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 304 875 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 283 354 |

| | Lenvatinib (Lenvima) | BSC | Differanse |
|---------------------------------|---------------------------------|------------|-------------------|
| Totale kostnader | 906 769 | 803 265 | 103 504 |
| Totale QALYs | 2,16 | 1,37 | 0,79 |
| Totale leveår | 3,48 | 2,40 | 1,08 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 131 290 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 96 329 |

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

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

- BSC defineres som «ingen behandling» og ikke som «systemisk behandling»
- Etterfølgende behandling defineres som «ingen behandling» og ikke som «systemisk behandling»
- Parametriseringsendringer som diskutert tidligere under 3.4.

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

| | Lenvatinib (Lenvima) | Sorafenib (Nexavar) | Differanse |
|------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Totale kostnader | 869 066 | 346 661 | 522 405 |
| Totale QALYs | 2,13 | 1,46 | 0,67 |

| | | | |
|------------------------------|------|------|---------|
| Totale leveår | 3,28 | 2,63 | 0,65 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 780 715 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 802 542 |

| | Lenvatinib (Lenvima) | BSC | Differanse |
|------------------------------|----------------------|---------|------------|
| Totale kostnader | 869 066 | 100 377 | 768 689 |
| Totale QALYs | 2,13 | 1,10 | 1,03 |
| Totale leveår | 3,28 | 1,91 | 1,37 |
| Merkostnad per vunnet QALY | | | 750 914 |
| Merkostnad per vunnet leveår | | | 560 239 |

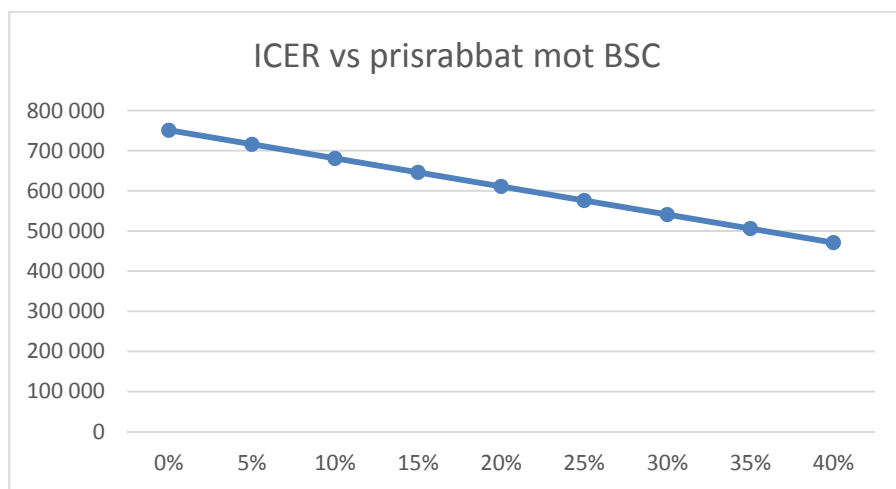
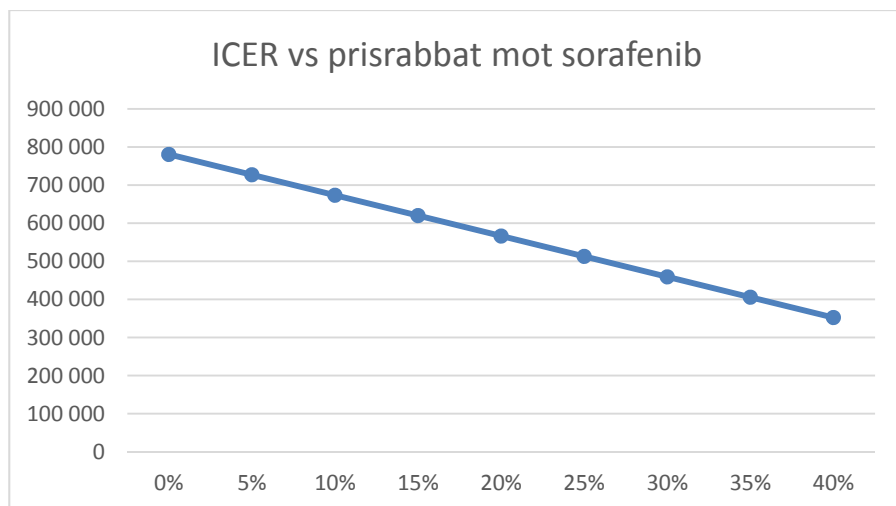
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har undersøkt hvordan ulike parametere påvirker kostnadseffektiviteten. Endringene er gjort på legemiddelverkets base case. Disse er presentert i tabellen under:

Tabell 22: påvirkning av ulike parametere på kostnadseffektiviteten.

| Parameter | ICER |
|---|-----------|
| Legemiddelverkets base case mot sorafenib | 780 715 |
| Legemiddelverkets base case mot BSC | 750 914 |
| Tidshorisont 5 år mot sorafenib | 927 469 |
| Tidshorisont 5 år mot BSC | 925 548 |
| Tidshorisont studielengde mot sorafenib | 1 067 426 |
| Tidshorisont studielengde mot BSC | 1 227 552 |
| Clinical trial data mot sorafenib | 818 950 |
| Clinical trial data mot BSC | 767 656 |
| Second cut w/Weibull mot sorafenib | 826 476 |
| Second cut w/Weibull mot BSC | 828 039 |

Legemiddelverket har også undersøkt hvordan legemiddelkostnader påvirker ICER vist i figur 7 under.

Figur 7: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base-case.

4.3 Legemiddelverkets konklusjon vedrørende kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverkes hovedanalyse er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for lenvatinib sammenlignet med sorafenib og BSC henholdsvis 780 715 og 750 914 NOK med dagens legemiddelpriser.

Legemiddelverket har vurdert at kostnadene ved bruk av Lenvima ikke står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for Lenvima.

5.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Eisai har beregnet antall pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med Lenvima. De antar en gradvis økning fra ■ inneværende år og opp mot ■ om fem år. Disse tallene baseres på at ca. halvparten av TKI-pasienter vil være relevant for behandling. Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at det vil være om lag 10 pasienter som vil være aktuelle for behandling med Lenvima dersom denne innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

5.2 Estimat av kostnadsutviklingen

Det er forventet at dersom Lenvima innvilges forhåndsgodkjent refusjon, vil salg gå på bekostning av Nexavar. Det er også sannsynlig at pasienter indisert for Lenvima, vil få dette på individuell stønad, dersom Lenvima ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon. Dette er salg som skal trekkes ifra i estimering av kostnadsutviklingen.

5.3 Budsjettvirkning

Det er ikke forventet at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for Lenvima vil føre til økte utgifter for trygdebudsjettet, da det er forventet at de samme (ca. 10) pasientene vil få tilbud om denne behandlingen gjennom individuell refusjon dersom Lenvima ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Lenvima vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 0 NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

Lenvatinib har vist en klinisk relevant effekt for voksne pasienter med progressiv, lokalt avansert eller metastaserende, differensiert (papillær/follikulær/Hürthle-celle) thyreoideakarsinom (DTC), som er refraktær overfor radioaktivt jod (RAI). Kliniske dokumentasjon innsendt fra firmaet sammenligner lenvatinib med placebo i en direkte studie (SELECT-studien) og med sorafenib i en indirekte sammenligning. Studiene viser at total overlevelse, responsrate og progresjonsfri overlevelse var signifikant bedre med lenvatinib enn med placebo og sorafenib. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god.

Når det gjelder kostnader til etterfølgende behandling mener Legemiddelverket at dette er relevant å inkludere, men kun dersom også effekten av denne etterfølgende behandlingen modelleres. Legemiddelverket kan ikke se at dette er gjort i den helseøkonomiske analysen. I tillegg har kun to av legemidlene som utgjør systemisk terapi markedsføringstillatelse for indikasjonen. Legemiddelverket mener derfor at det ikke er riktig å inkludere systemisk terapi for pasienter som progredierer på lenvatinib og sorafenib. Dette gjør at ICER for lenvatinib sammenlignet med sorafenib øker.

Komparatorer i den helseøkonomiske modellen er sorafenib /Nexavar og BSC. Når det gjelder BSC i modellen kan man velge mellom systemisk terapi og ingen behandling. Valget «ingen behandling» gir en noe høyere QALY gevinst enn valget «systemisk terapi». Som sammenligningsalternativ for å vurdere kostnadseffektiviteten mener Legemiddelverket at både sorafenib og BSC er relevante. Legemiddelverket mener at for BSC er ingen behandling og er det beste valget. Dette er fordi systemisk terapi ikke ser ut til å ha blitt modellert med effekt, da valget «ingen behandling» har større QALY gevinst. I tillegg utgjøres valget «systemisk terapi» i modellen av en rekke andre legemidler (Tabell 9). Av disse er det kun lenvatinib og sorafenib som har markedsføringstillatelse (MT) for RR-DTC i Norge. Legemiddelverket mener derfor at i en sammenligning med BSC vil da «ingen behandling» heller enn systemisk terapi være mest relevant med bakgrunn i diskusjonen ovenfor.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket, med foreliggende dokumentasjon anser at:

RR-DTC er meget alvorlig sykdom. Pasienten taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen. Med Best Supportiv Care som komparator tapet tilsvarer 13,78 gode leveår, det vil si cirka 92 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen, og med sorafenib som komparator som komparator tapet tilsvarer 13,38 gode leveår, det vil si cirka 90 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Kriteriet for alvorlighet er oppfylt

RR-DTC er livstruende type av skjoldbruskkjertelkreft. Omtrent 60 % av pasienter som ikke responderer på behandling med radioaktivt jod utvikler fjernmetastaser, eksempelvis i lunge, ben hjerne eller lever. Det sentrale behandlingsmålet for pasienter med progressiv sykdom er å forsinke ytterligere progresjon og forlenge pasientens overlevelse.

Kriteriet for langvarig behandling er oppfylt

Effekten av lenvatinib sammenlignet med placebo har vist en statistisk signifikant forskjell i PFS, OS og ORR. Videre er det innsendt en indirekte sammenligning mot førstelinjebehandling (sorafenib) som viser en statistisk signifikant forskjell i PFS og OS.

Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt

I legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Lenvima sammenlignet med Nexavar og BSC henholdsvis 780 000 og 750 000 NOK med dagens legemiddelpriser. Legemiddelverket har vurdert at kostnadene ved bruk av Lenvima ikke står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Kriteriet for kostnadseffektivitet er ikke oppfylt.

Statens legemiddelverk, 26-05-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Ashkan Kourdalipour
Erik Sagdahl
Anja Schiel

REFERANSER

1. Ancelle D, Dalac A, Pochart J, Fieffe S, Schwartz C. Epidemiology of refractory thyroid cancer. 2012.
2. NORDCAN. Opplysninger om insidens (antall nye tilfeller), dødelighet, prevalens (antall personer som lever med en kreftdiagnose) og overlevelse de 50 største kreftformer i de nordiske land 2015. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>.
3. Helse- og omsorgsdepartementet. På ramme alvor (Alvorlighet og prioritering). 2015.
4. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *Journal of thyroid research*. 2012;2012.
5. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2014;6(6):267-79.
6. Dadu R, Cabanillas M. Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: current state of the art and future directions. *Minerva endocrinologica*. 2012;37(4):335.
7. European Medicines Agency. Assessment report Lenvima 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003727/WC500188676.pdf.
8. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(7):621-30.
9. The National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013 2013 [05.04.2016]. Available from: <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf>.
10. Kerr C, Fordham B, de Freitas H, Pelletier C, Lloyd A. Health State Utility Valuation in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC). *Value in Health*. 2014;17(7):A646.
11. Gallop K, Kerr C, Simmons S, McIver B, Cohen EE. A qualitative evaluation of the validity of published health utilities and generic health utility measures for capturing health-related quality of life (HRQL) impact of differentiated thyroid cancer (DTC) at different treatment phases. *Quality of Life Research*. 2015;24(2):325-38.
12. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
13. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G, Pelletier C, Forsythe A, Pomerantz D. Epidemiology And Treatment Of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer In The Eu5. *Value in Health*. 2015;3(18):A194.
14. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2123-32.
15. Gianoukakis A, Flores N, Pelletier C, DiBonaventura M, Forsythe A, Wolfe G, et al. Treatment Patterns and Health Outcomes Among Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the United States and Western Europe. *Value in Health*. 2014;17(7):A614.

VEDLEGG 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 behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenses 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):

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

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

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

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å

vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)