

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Mepolizumab (Nucala) som  
tilleggsbehandling ved alvorlig  
refraktær eosinofil astma hos  
voksne

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 Nucala (mepolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Nucala i henhold til bestilling ID2016\_089: «Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline (GSK).

### Bakgrunn

Nucala er et legemiddel til behandling av alvorlig eosinofil astma. Den generelle kliniske effekten ved behandling av eosinofil astma er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Mellom 500-2 000 pasienter er aktuelle for behandling med Nucala 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; Nucala (mepolizumab), Fasentra (benralizumab) og Cinqaero (reslizumab). Nucala 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 Nucala, Fasentra 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 Nucala står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Nucala som tillegg til standard astmabehandling (SoC) er sammenlignet med SoC alene i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

I firmaets hovedanalyse er merkostnad for Nucala + SoC sammenliknet med SoC alene, med dagens legemiddelpriser (maks AUP):

896 512 NOK per vunnet QALY.

1 286 690 NOK per vunnet leveår.

Merkostnaden per vunnet QALY ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Dette kan endre seg med rabattert pris.

Legemiddelverket har også gjort en kostnadsminimeringsanalyse av de tre anti-IL-5-behandlingene Nucala, Fasenra og Cinqero. Analysen inkluderer kostnader for legemiddel og administrasjon samt reise og tidsbruk for pasienten. Denne er nærmere beskrevet i hurtig metodevurdering av Fasenra (benralizumab) (1). Kostnadsminimeringsanalysen viser at Nucala er noe rimeligere enn både Cinqero og Fasenra med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

### **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 Nucala (mepolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av mepolizumab i henhold til bestilling ID2016\_089: «Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær 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 mepolizumab 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) (2). 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 IL-5-hemmere på markedet, til bruk i behandlingen av pasienter med alvorlig, eosinofil astma; mepolizumab (Nucala), benralizumab (Fasenra) og reslizumab (Cinqaero). Nucala gis i tillegg til standard astmabehandling, og har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på reduksjon i astmaforverringer og steroidbruk. Legemiddelverket har også vurdert dokumentasjon for å belyse den relative effekten av mepolizumab vs. benralizumab vs. reslizumab. I mangel av direkte sammenliknende studier er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Legemiddelverket vurderer at det via innlevert dokumentasjon, tilgjengelig litteratur og gjennom konsultasjon med norske klinikere, kan antas sammenlignbar klinisk effekt og sikkerhet mellom de tre anti-IL-5-behandlingene. Nye data vil kunne endre på dette.

## Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene var hodepine og nasofaryngitt. De hyppigst rapporterte bivirkningene som av studielegene ble vurdert å ha sammenheng med studielegemiddel var hodepine og reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hevelse, kløe og en brennende følelse).

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av mepolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen til GSK er følgende:

Tabell 1: Resultater fra GSK sin analyse

	<b>Mepolizumab</b>	<b>SoC</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	991 274 NOK	247 568 NOK	743 707 NOK
Totale QALYs	12,42	11,59	0,83
Totale leveår	16,42	15,85	0,58
Merkostnad per vunnet QALY			896 512
Merkostnad per vunnet leveår			1 286 690

Merkostnad for mepolizumab sammenliknet med SoC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

896 512 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1 286 690 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverket mener det er relevant med en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner de tre anti-IL-5-behandlingene mepolizumab, benralizumab og reslizumab. Legemiddelverket har laget ulike scenarioer, og resultatene fra en av disse analysene er gjengitt i tabellen under. Forutsetningene er nærmere beskrevet i kapittel 5.

Tabell 2: Resultater fra kostnadsminimeringsanalyse - Scenario 1

	<b>Benralizumab</b>	<b>Mepolizumab</b>	<b>Differanse benralizumab vs. mepolizumab</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**

Den innleverte kostnad-per-QALY-analysen har i GSK sin hovedanalyse resultater som ligger i samme område som resultatene i hurtig metodevurdering av reslizumab (3). Usikkerheten i analysen dreier seg i stor grad om hvilken pasientpopulasjon som vil få legemidlet i klinisk praksis.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Dette kan endre seg ved rabattert pris.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDSFORTEGNELSE .....	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 .....	15
1.4.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	15
1.4.2 <i>Behandling med mepolizumab</i> .....	17
1.4.3 <i>Behandling med annen anti-IL-5</i> .....	17
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>20</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	20
<b>3 PICO.....</b>	<b>24</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	24
3.2 INTERVENSJON .....	26
3.3 KOMPARATOR .....	27
3.4 UTFALLSMÅL .....	28
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	28
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	32
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	33
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>35</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	35
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	36
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	36



4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	39
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	40
5	KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE AV ANTI-IL-5-BEHANDLING.....	41
5.1.1	<i>Resultater</i> .....	46
5.1.2	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	47
6	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	48
6.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	48
6.2	BUDSJETTVIRKNING .....	49
7	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	50
	REFERANSER.....	52
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	54
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	58
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	62

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr 2016_089: Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	GlaxoSmithKline (GSK)
<b>Preparat:</b>	Nucala
<b>Virkestoff:</b>	Mepolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne.
<b>ATC-nr:</b>	R03DX09
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-10-2016 (Overført til sykehusfinansiering 01.01.2018)
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-02-2018
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:	146 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Fredrik Holmboe Elin Bjørnhaug Anette Grøvan
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 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

---

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	Adverse event (uønsket medisinsk hendelse)
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
GSK	GlaxoSmithKline
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Inkrementell kost-effektivitetsratio
ICS	Inhalerte kortikosteroider (Inhalasjonskortikosteroider)
IgE	Immunglobulin 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
LTA	Leukotrien-antagonist
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
SAE	Serious adverse event (alvorlig uønsket medisinsk hendelse)
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 mepolizumab (Nucala). Mepolizumab er et virkestoff i legemiddelgruppen anti-IL-5 behandling med indikasjon som tilleggshandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne pasienter (4).

GlaxoSmithKline (GSK) har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en sammenligning av mepolizumab som tillegg til standard astmabehandling mot standard astmabehandling alene hos pasienter med alvorlig, ukontrollert eosinofil astma. Behandlingene er sammenlignet i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

Det er i løpet av kort tid kommet tre legemidler i gruppen med anti-IL-5 legemidler, med sammenfallende indikasjoner; reslizumab (Cinqaero) (3) ble ferdig metodevurdert i desember 2017 og benralizumab (Fasenra) (5) er under vurdering. Anti-IL-5-behandlingene representerer et behandlingstilbud til pasientgruppen med alvorlig eosinofil astma. Mepolizumab har siden desember 2015 hatt markedsføringstillatelse og har blitt benyttet i økende omfang i klinisk praksis. Det er nå ca. 240 pasienter som bruker mepolizumab. Oppstart av disse mepolizumab-behandlingene ble hovedsakelig finansiert via individuell stønad over folketrygdens budsjett. 1. januar 2018 ble finansieringsansvaret for legemidlet overført til de regionale helseforetakene (RHFene) (sykehusfinansiering). I desember 2017 vedtok RHFene en begrenset innføring av reslizumab, som da var ferdig metodevurdert, og forskrivning av mepolizumab til nye pasienter skulle opphøre inntil også denne var metodevurdert.

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 firmaene selv 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.

Legemiddelverket har derfor, i denne metodevurderingen, i tillegg til en kort og noe forenklet vurdering av innlevert CUA, gjort en nøyere vurderinger av kostnadsbildet ved bruk av mepolizumab sammenlignet med de to andre anti-IL-5 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 anfallsvisse forverrelser, kalt eksaserbasjoner, til tross for bruk av beste tilgjengelige behandling (2).

Helsedirektoratet opplyser at astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne (6). Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og som vil være aktuelle for behandling med mepolizumab. 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 om lag 1700 pasienter årlig, basert på publisert litteratur og kliniske data. GSK mener imidlertid at dette kan være en overestimering, og at det reelle tallet er mye lavere. De begrunner dette med at deres egne salgstall etter nærmere to år på markedet viser at det nå er ca. 240 pasienter som bruker mepolizumab, noe som er langt under dette. Pasientantallet som anslås av de ulike produsentene av anti-IL-5-legemidler og av klinikere varierer fra ca. 500 til 2000. 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 kvantifisert alvorlighetsgraden av alvorlig eosinofil astma ved å beregne absolutt prognosetap (APT). Disse finnes i Appendix 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6 -8 QALY. Beregningene er i overensstemmelse med beregningene i reslizumab-rapporten, der absolutt prognosetap ble anslått til ca. 7,5 QALY (7). Forskjellen kan forklares med variasjon i pasientgruppene.

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) (2). Astma kan ikke kureres, behandlingen tar sikte på å redusere pasientens daglige plager, risiko for fremtidig forverring av sykdommen, skader i respirasjonssystemet og bivirkninger av legemiddelbruk.

Legemiddelbehandling av astma deles inn i tre hovedkategorier (8):

1. **Legemidler som benyttes som kontinuerlig vedlikeholdsbehandling:** Disse legemidlene reduserer inflammasjonen i luftveiene, kontrollerer symptomene og reduserer risikoen for fremtidige eksaserbasjoner og forverring 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 (2, 6):
  - 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-behandling 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.

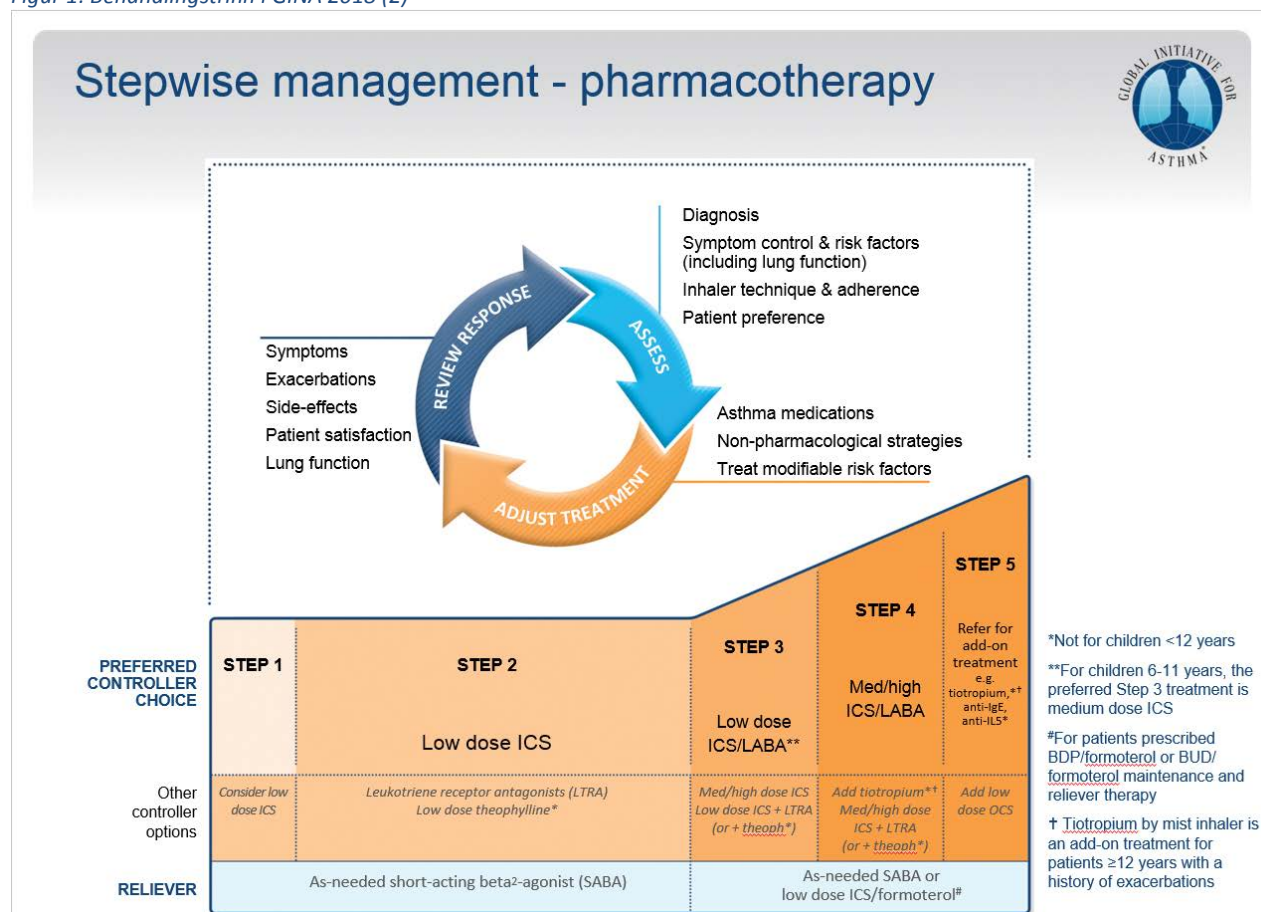
Eventuelt:

- 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 (2). 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 (2)



Mepolizumab er inkludert i GINA-retningslinjene 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



fortrenges om mepolizumab 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:

- Standardbehandling (Soc), inkludert perorale steroider
- Reslizumab
- Benralizumab

#### **1.4.2 Behandling med mepolizumab**

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

- 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 subkutan 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, rygg smerter, overfølsomhetsreaksjoner, samt lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

#### **1.4.3 Behandling med annen anti-IL-5**

##### **1.4.3.1 Behandling med benralizumab**

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

- 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 en 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.

#### **1.4.3.2 Behandling med reslizumab**

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om reslizumab henvises det til preparatomtalen for Cinquaero (3).

- **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.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Klinisk effekt av mepolizumab 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 mepolizumab. EMA har vurdert at mepolizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk i tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig eosinofil astma (9).

De tre studiene er oppsummert i Tabell 3, Tabell 4 og Tabell 5 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.

GSK har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en sammenlikning av mepolizumab som tillegg til standard astmabehandling mot standard astmabehandling alene hos pasienter med alvorlig, ukontrollert eosinofil astma. Behandlingene er sammenliknet i en kostnad-per-QALY-analyse.

Legemiddelverket mener at MENSA-studien er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien er dosering av mepolizumab i tråd med godkjent preparatomtale, og det er i hovedsak effektdata fra denne studien som inngår i den helseøkonomiske analysen. Det er derfor MENSA-studien som i hovedsak beskrives og vurderes videre.

I tillegg til dokumentasjon som er innsendt av GSK, har Legemiddelverket også vurdert dokumentasjon for å belyse den relative effekten av mepolizumab vs. hhv. benralizumab og reslizumab. I mangel av direkte sammenliknende studier er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Dette er gjort for å vurdere om effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for mepolizumab og komparatorerne benralizumab og reslizumab, og om det dermed er grunnlag for en kostnadsminimerings-analyse. Legemiddelverket henviser til hurtig metodevurdering av benralizumab (1) for utfyllende informasjon om denne vurderingen.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over DREAM-studien

<b>Studie 1</b>	<b>DREAM (MEA112997); fase IIb/III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01000506) (10)</b>
<b>Populasjon</b>	Menn og kvinner i alderen $\geq 12$ år med alvorlig refraktær astma og tegn på sannsynlig eosinofil inflammasjon (f.eks. eosinofiltall i blodet $\geq 300$ celler/ $\mu$ l, eosinofiler i sputum $\geq 3\%$ ). Pasientene måtte ha $\geq 2$ eksaserbasjoner som krevde systemisk kortikosteroid-behandling (OCS) eller en midlertidig økning i pasientens ordinære OCS vedlikeholdsdose, til tross for behandling med høydose ICS (daglig dose $\geq 880$ $\mu$ g flutikason eller ekvivalent) og tillegg av annen astmabehandling (LABA, LTA eller teofyllin), med eller uten tillegg av OCS, i det forutgående året før inklusjon. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> $< 80\%$ av forventet verdi, og post-bronkodilator reversibilitet i FEV <sub>1</sub> på $\geq 12\%$ og $\geq 200$ ml forut for inklusjon. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling med stabil dosering gjennom studien.
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1:1:1) til behandling med én av tre ulike doser mepolizumab (75 mg, 250 mg, 750 mg) eller til placebo administrert som intravenøs infusjon hver 4. uke. Behandlingen ble gitt over 52 uker (totalt 13 infusjoner).
<b>Sammenlikning/kontrollarmen</b>	Placebo
<b>Primært utfallsmål</b>	Årlig astma eksaserbasjonsrate over 52 uker
<b>Sekundære utfallsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Andelen eksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på legevakt</li> <li>-Endring i pre- og post-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (fra baseline til uke 52)</li> <li>-Endring i ACQ-6 (fra baseline til uke 52)</li> <li>-Endring i AQLQ (fra baseline til uke 52)</li> <li>-Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet</li> </ul>

ACQ-6: Asthma Control Questionnaire (seks-spørsmålsversjon); AQLQ: Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire; FEV<sub>1</sub>: forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; LTA: leukotrien-antagonist; OCS: orale kortikosteroider.

Tabell 4: Oversikt over MENSA-studien

<b>Studie 2</b>	<b>MENSA (MEA115588); fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01691521) (11)</b>
<b>Populasjon</b>	Menn og kvinner i alderen $\geq 12$ år med dokumentert eller sannsynlig eosinofil astma. Pasientene måtte ha $\geq 2$ eksaserbasjoner som krevde systemisk OCS eller en midlertidig økning i pasientens ordinære OCS vedlikeholdsdose, til tross for behandling med høydose ICS (pasienter $\geq 18$ år: daglig dose $\geq 880$ $\mu$ g flutikason eller ekvivalent; pasienter 12-17 år: daglig dose $\geq 440$ $\mu$ g flutikason eller ekvivalent) og tillegg av annen astmabehandling (LABA, LTA eller teofyllin), med eller uten tillegg av OCS, i det forutgående året før inklusjon. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> $< 80\%$ av forventet verdi ( $< 90\%$ forventet for pasienter i alderen 12-17 år). Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling gjennom studien.
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1:1) til behandling med enten mepolizumab 75 mg intravenøst eller 100 mg subkutan, eller til placebo (administrert både som intravenøs infusjon og subkutan injeksjon pga. double-dummy design) administrert hver 4. uke. Behandlingen ble gitt over 32 uker (totalt 8 doser).
<b>Sammenlikning/kontrollarmen</b>	Placebo
<b>Primært utfallsmål</b>	Årlig astma eksaserbasjonsrate over 32 uker
<b>Sekundære utfallsmål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Andelen eksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse og/eller besøk på legevakt</li> <li>-Endring i pre-bronkodilator FEV<sub>1</sub> (fra baseline til uke 32)</li> <li>-Endring i ACQ-5 (fra baseline til uke 32)</li> <li>-Endring i SGRQ (fra baseline til uke 32)</li> <li>-Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet</li> </ul>

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon); FEV<sub>1</sub>: forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; LTA: leukotrien-antagonist; OCS: orale kortikosteroider; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

Tabell 5: Oversikt over SIRIUS-studien

<b>Studie 3</b>	<b>SIRIUS (MEA115575); fase III, randomisert, parallell, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie (NCT01691508) (12)</b>
<b>Populasjon</b>	Menn og kvinner i alderen $\geq 12$ år med dokumentert eller sannsynlig eosinofil astma. Pasientene måtte ha dokumentert behandling med høydose ICS (pasienter $\geq 18$ år: daglig dose $\geq 880$ $\mu\text{g}$ flutikason eller ekvivalent; pasienter 12-17 år: daglig dose $\geq 440$ $\mu\text{g}$ flutikason eller ekvivalent) og behandling med OCS (dose ekvivalent til 5-35 mg/dag prednison), i de forutgående 6 månedene før inklusjon, samt tillegg av annen astmabehandling (LABA, LTA eller teofyllin) i $\geq 3$ måneder forut for inklusjon. Andre inklusjonskriterier var pre-bronkodilator FEV <sub>1</sub> $< 80$ % av forventet verdi. Pasientene fortsatte med sin allerede igangsatte astmabehandling gjennom studien (unntatt OCS).
<b>Intervensjon</b>	Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med enten mepolizumab 100 mg eller til placebo, administrert som subkutan injeksjon hver 4. uke. Behandlingen ble gitt over 24 uker (totalt 6 doser). Alle pasientene fikk OCS-dosen redusert i henhold til et titrerings skjema hver 4. uke fra uke 4 til uke 20 i studien, 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 20-24
<b>Sekundære utfallsmål</b>	-Andel pasienter med ulike nivåer (% , mg) reduksjon i OCS-dose -Årlig astma eksaserbasjonsrate over 24 uker -Endring i pre- og post-bronkodilator FEV <sub>1</sub> (fra baseline til uke 24) -Endring i ACQ-5 (fra baseline til uke 24) -Evaluering av sikkerhet og tolerabilitet

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire (fem-spørsmålsversjon); FEV<sub>1</sub>: forsert ekspiratorisk volum i det første sekundet; ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; LTA: leukotrien-antagonist; OCS: orale kortikosteroider.

Resultater fra studiene er oppsummert under kapittel 3.

### Pågående studier

Det pågår for tiden en rekke studier som undersøker effekt og sikkerhet av mepolizumab til behandling av ulike indikasjoner/medisinske tilstander, herunder også i behandling av pasienter med astma.

En av disse studiene (MEA201810; NCT02555371) (13) undersøker hva som skjer hos pasienter ( $\geq 12$  år) med alvorlig eosinofil astma som har mottatt langvarig behandling med mepolizumab når denne behandlingen seponeres. Studien gjennomføres i regi av GSK, og er en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallellgruppe, fase III-studie som sammenlikner en gruppe pasienter som fortsatt mottar behandling med mepolizumab med en gruppe pasienter som seponerer denne behandlingen. Pasientene som inkluderes i denne studien har vært inkludert i tidligere studier med mepolizumab. Pasienter som har fullført minst 3 års behandling med mepolizumab vil i studien bli randomisert til fortsatt behandling med mepolizumab (100 mg administrert subkutan hver 4. uke) eller til placebo (administrert subkutan hver 4. uke), og behandlingen blir gitt over 52 uker. I tilfelle det oppstår en klinisk signifikant (alvorlig) astma-eksaserbasjon underveis, vil pasientene kunne gå over til en valgfri, åpen behandling med mepolizumab (100 mg administrert subkutan hver 4. uke) ut resten av studien (opp til 52 uker etter randomisering). Primært endepunkt er tid til første kliniske signifikante (alvorlige) astma-

eksaserbasjon (dvs. som krever behandling med oral/systemisk kortikosteroid-behandling og/eller sykehusinnleggelse og/eller legevaktbesøk). Det er flere sekundære endepunkt i studien, bl.a. tid til nedsatt astmakontroll, målt som en økning fra baseline i ACQ-5 skåren<sup>1</sup> på  $\geq 0,5$  enheter. Det foreligger ikke resultater fra studien på nåværende tidspunkt.

For en oversikt over øvrige pågående studier henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov).

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

DREAM-, MENSA- og SIRIUS-studiene lå alle til grunn for innvilgelsen av markedsføringstillatelsen og er vurdert som tilstrekkelige til å dokumentere den kliniske nytten av mepolizumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig eosinofil astma.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studiene. Eksaserbasjonsrate, forsert ekspiratorisk volum ( $FEV_1$ ) og symptomkontroll-evalueringsverktøy som ACQ, AQLQ og SGRQ synes å være velbrukte mål for estimering av astmakontroll og monitorering av sykdomsutviklingen (2). For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3. Legemiddelverket mener at den kliniske nytten av mepolizumab er dokumentert.

I hurtig metodevurdering av benralizumab (1) er de tre legemidlene benralizumab, mepolizumab og reslizumab sammenlignet, og Legemiddelverket mener det gjennom innlevert dokumentasjon i den vurderingen er sannsynliggjort at mepolizumab ikke er mindre effektiv enn komparatorene benralizumab og reslizumab. 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. Dette medfører at det vil være usikkerhet knyttet til å vurdere relativ effekt mellom de tre legemidlene. På bakgrunn av vurdering av innsendt dokumentasjon i hurtig metodevurdering av benralizumab (1) og reslizumab (7), en indirekte sammenligning utført av Medicinrådet i Danmark (14) og uttalelser fra klinikere, mener Legemiddelverket det er 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 mepolizumab ikke er et dårligere alternativ enn behandling med reslizumab og benralizumab. En antagelse om sammenlignbar effekt og sikkerhet gjør det mulig å sammenligne legemidlene i en kostnadsminimeringsanalyse mellom de tre legemidlene. Denne er nærmere beskrevet i kapittel 5.

---

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

## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Norske klinikere, som Legemiddelverket tidligere har vært i kontakt med, beskriver den aktuelle pasientpopulasjonen 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 ICS (over 500 µg flutikasonpropionat per døgn).

Årlig antall eksaserbasjoner hos pasienter som vurderes som kandidater for tilleggsbehandling med mepolizumab anslås til å være flere enn to. Dette er basert på innspill fra klinikere i forbindelse med en tidligere hurtig metodevurdering (7).

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)

MENSA-studien inkluderte pasienter i alderen  $\geq 12$  år som ikke hadde tilstrekkelig kontrollert astma, til tross for behandling med høye doser ICS og tillegg av annen astmabehandling (LABA, LTR eller teofyllin). Gjennomsnittsalderen ved studiestart var 50,1 (variasjon: 12-82) år, og 57 % av pasientene var kvinner. Flesteparten av pasientene (76 %) hadde hatt astmadiagnosen i  $\geq 10$  år og 31 % hadde hatt astmadiagnosen i  $\geq 25$  år. 24 % av pasientene mottok fast OCS vedlikeholdsbehandling; gjennomsnittlig OCS-dose (prednisolon-ekvivalent) ved baseline var 13,2 (variasjon: 1-80) mg/dag. I henhold til inklusjonskriteriene skulle pasientene ha minst to dokumenterte astma-eksaserbasjoner i de siste 12 månedene før inklusjon i studien; 43 % av pasientene hadde hatt to, 24 % hadde hatt tre, 13 % hadde hatt 4 og 20 % hadde hatt flere enn fire astma-eksaserbasjoner i året før inklusjon i studien.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



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

Characteristic	Placebo (N=191)	Mepolizumab	
		Intravenous (N=191)	Subcutaneous (N=194)
Mean age (range) — yr	49 (12–76)	50 (13–82)	51 (12–81)
Female sex — no. (%)	107 (56)	106 (55)	116 (60)
Body-mass index†	28.0±5.6	27.7±5.7	27.6±6.2
Former smoker — no. (%)	57 (30)	52 (27)	50 (26)
Duration of asthma — yr	19.5±14.6	19.8±14.0	20.5±12.9
Use of oral glucocorticoids			
Maintenance use — no. (%)	44 (23)	48 (25)	52 (27)
Mean daily dose (range) — mg‡	15.1 (5–80)	12.0 (1–40)	12.6 (2–50)
Allergic rhinitis — no. (%)	95 (50)	91 (48)	95 (49)
FEV <sub>1</sub>			
Before bronchodilation — liters§	1.86±0.63	1.86±0.70	1.73±0.66
Percent of predicted value before bronchodilation¶	62.4±18.1	61.4±18.3	59.3±17.5
Reversibility — %	27.4±20.8	25.4±19.6	27.9±24.0
FEV <sub>1</sub> :FVC ratio — %	64±13	64±13	63±13
Morning peak expiratory flow — liters/min	277±106	269±112	255±108
Score on Asthma Control Questionnaire**	2.28±1.19	2.12±1.13	2.26±1.27
Score on St. George's Respiratory Questionnaire††	46.9±19.8	44.4±19.4	47.9±19.4
Geometric mean IgE on log <sub>e</sub> scale — U/ml	150±1.5	180±1.5	150±1.5
Geometric mean blood eosinophil count on log <sub>e</sub> scale — cells/μl‡‡	320±938	280±987	290±1050
Asthma exacerbations			
Severe episodes in previous year — no./patient	3.6±2.8	3.5±2.2	3.8±2.7
Necessitating hospitalization in previous year — no. (%)	35 (18)	41 (21)	33 (17)
History of asthma-related intubation — no. (%)	3 (2)	10 (5)	8 (4)

Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene. Det var ikke noe krav om at pasientene skulle benytte LABA som tillegg til høydose ICS-behandling ved inklusjon i studien, også annen astmabehandling var tillatt (f.eks. LTA, teofyllin). De fleste brukte likevel LABA som en del av sitt behandlingsregime forut for inklusjon. Ved randomisering var det ca. 90 % av pasientene som benyttet kombinasjonen ICS/LABA, og ca. 50 % av disse pasientene benyttet kombinasjonen salmeterol + flutikason.

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

I innsendt modell er det i hovedanalysen valgt hele studiepopulasjonen fra MENSA-studien. Det er også mulig å velge subgrupper basert på nivå av eosinofile, eksaserbasjoner og/eller ACQ-nivå.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir at pasientene som er aktuelle for behandling med mepolizumab vil være ukontrollert på GINA nivå 4 eller på nivå 5. Legemiddelverket forutsetter at pasienter i studien 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 MENSA-studien (50,1 år) er representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen. Aldersgjennomsnittet ser ut til å stemme rimelig godt overens med aldersoversikt fra andre studier (15, 16) og støttes av norske klinikere som Legemiddelverket har kontaktet. Med utgangspunkt i at det er effektdata fra MENSA-studien som inngår i den helse-økonomiske analysen, har Legemiddelverket benyttet 50 år i sine beregninger av alvorlighet, se kapittel 1.3 og Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

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 i hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med mepolizumab i norsk klinisk praksis.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det forventes at mepolizumab vil bli benyttet i henhold til godkjent preparatomtale mht. godkjent indikasjon og dosering. Anbefalt dosering er 100 mg mepolizumab administrert subkutant én gang hver 4. uke. Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandlingen bør vurderes av lege minst en gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av kontroll med eksaserbasjoner.

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

I de innsendte studiene ble både ulike doser (DREAM-studien) og ulike doseringsregimer (intravenøs infusjon og subkutan injeksjon) (MENSA-studien) undersøkt. Behandlingen med mepolizumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien (høydose ICS og tillegg av annen astmabehandling [f.eks. LABA, LTA, teofyllin] og med ev. tillegg av OCS). Dette er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. På bakgrunn av resultater fra de kliniske studiene, er den anbefalte doseringen for mepolizumab 100 mg administrert subkutant én gang hver fjerde uke.

Behandlingen i studiene ble gitt over 52 uker (DREAM-studien), 32 uker (MENSA-studien) og 24 uker (SIRIUS-studien). 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 mepolizumab- og placebo-gruppene. I MENSA-studien var det  $<1$  % av pasientene som fikk behandling med mepolizumab 100 mg subkutant og 2 % av pasientene som fikk placebo som seponerte

behandlingen som følge av uønskede medisinske hendelser. I SIRIUS-studien var de tilsvarende tallene 4 % for mepolizumab 100 mg subkutant, og 5 % for placebo-gruppa.

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

I modellen er sykluslengden (4 uker) satt for å stemme overens med doseringsregimet for mepolizumab. Dette innebærer at det administreres én enhet (100 mg) per syklus til en legemiddelkostnad (maks AUP ekskl. mva.) på 11 126,16 NOK.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Dosering av mepolizumab i klinisk dokumentasjon og innsendt modell anses å være representativ for behandlingen 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 (2) (se Box 3-14). Pasienter på GINA-nivå 4 eller 5 som har ustabil astma med hyppige eksaserbasjoner har behov for tilleggsbehandling. Fram 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)**

Mepolizumab er i innlevert dokumentasjon sammenliknet med placebo i fase III studiene som ligger til grunn for legemidlets markedsføringstillatelse. Behandlingen med mepolizumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien (høydose ICS og tillegg av annen astmabehandling [f.eks. LABA, LTA, teofyllin] og med ev. tillegg av OCS). Innsendt klinisk dokumentasjon bygger således på en sammenlikning mellom mepolizumab og standardbehandling (SoC) vs. SoC alene. Dette er i tråd med preparatomtalen, hvor mepolizumab skal benyttes som tillegg til annen (standard) vedlikeholdsbehandling.

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

I modellen sammenlignes mepolizumab + SoC med SoC alene. For SoC har GSK benyttet data for behandling fra MENSA-studien og dette behandlingsregimet i modellen består derfor av ulike legemidler. Se nærmere beskrivelse i kapittel 4.1.2.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Komparator (SoC) brukt i modellen synes i hovedsak å være relevant for norsk klinisk praksis når det gjelder å vurdere om behandling med IL-5-hemmere er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med en behandlingspraksis uten bruk av IL-5-hemmere. Behandling med IL-5-hemmere (reslizumab) er imidlertid allerede innført i spesialisthelsetjenesten, noe som tilsier at andre IL-5-hemmere er relevante

komparatorer i henhold norsk klinisk praksis. I kostnadsminimeringsanalysen (se kapittel 5) som Legemiddelverket har utført, sammenlignes mepolizumab med benralizumab og reslizumab basert på relativ effekt fra indirekte sammenligninger, se hurtig metodevurdering for benralizumab, kapittel 2.2 (1).

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I DREAM-studien ble det funnet at to variabler var assosiert med effekten av mepolizumab (dvs. reduksjon i klinisk signifikante astma-eksaserbasjoner); disse var eosinofiltall i perifert blod ved baseline, og forekomst av eksaserbasjoner i det forutgående året før inklusjon i studien. Disse forholdene ble tatt i betraktning i forbindelse med MENSA-studien.

#### *Reduksjon av eksaserbasjoner – MENSA*

Studien evaluerte effekt og sikkerhet av mepolizumab som tilleggsbehandling hos 576 pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma, definert som eosinofiltall i perifert blod  $\geq 150$  celler/ $\mu\text{l}$  ved behandlingsstart, eller  $\geq 300$  celler/ $\mu\text{l}$  innenfor de siste 12 månedene forut for inklusjon i studien. Pasientene fikk mepolizumab 100 mg subkutant, mepolizumab 75 mg intravenøst eller placebo, administrert én gang hver fjerde uke i 32 uker.

Den kliniske effekten av mepolizumab versus placebo ble i MENSA-studien målt ved hjelp av monitorering av endringer i eksaserbasjonsrate (primært utfallsmål) og FEV<sub>1</sub> (sekundært 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 mepolizumab målt ved observasjon av endring i skår på ulike skjema for selvrapporing av grad av astmasymptomer og hvordan sykdommen påvirker dagligliv og pasientens oppfattelse av livskvalitet (sekundære utfallsmål); Asthma Control Questionnaire (ACQ) og St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Tabell 7 viser resultatene for primært endepunkt og sekundære endepunkter for pasienter behandlet med mepolizumab subkutant eller placebo.

Tabell 7: Resultater for primært og sekundære endepunkter ved uke 32 i "intent to treat"-populasjonen i MENSA-studien

	<b>Mepolizumab 100 mg subkutant (n=194)</b>	<b>Placebo (n=191)</b>
<b>Primært endepunkt</b>		
<b>Frekvens av klinisk signifikante astma-eksaserbasjoner</b>		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,83	1,74
Prosentvis reduksjon	53 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,47 (0,35-0,64)	
p-verdi	<0,001	
<b>Sekundære endepunkter</b>		
<b>Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse eller legevaktbesøk</b>		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,08	0,20
Prosentvis reduksjon	61 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,39 (0,18-0,83)	
p-verdi	0,015	
<b>Frekvens av eksaserbasjoner som har krevd sykehusinnleggelse</b>		
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,03	0,10
Prosentvis reduksjon	69 %	-
Frekvensratio (95 % KI)	0,31 (0,11-0,91)	
p-verdi	0,034	
<b>Pre-bronkodilator FEV1 (ml) ved uke 32</b>		
Baseline (SD)	1730 (±659)	1860 (±631)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	183 (±31)	86 (±31)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	98	
95 % KI	(11-184)	
p-verdi	0,028	
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ved uke 32</b>		
Baseline (SD)	47,9 (±19,5)	46,9 (±19,8)
Gjennomsnittlig forandring fra baseline (SE)	-16,0 (±1,1)	-9,0 (±1,2)
Forskjell (mepolizumab vs. placebo)	-7,0	
95 % KI	(-10,2-(-3,8))	
p-verdi	<0,001	

*Reduksjon i frekvensen av eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall*

Tabell 8 viser resultater fra en kombinert analyse av DREAM og MENSA sortert etter baseline eosinofiltall. Frekvensen av eksaserbasjoner i placebogruppen økte ved økende eosinofiltall i blodet ved baseline. Reduksjonen ved behandling med mepolizumab var større hos pasienter med høyere eosinofiltall i blodet.

Tabell 8: Kombinert analyse av frekvensen av klinisk signifikante eksaserbasjoner sortert etter baseline eosinofiltall i blodet hos pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma (DREAM + MENSA)

	<b>Mepolizumab 75 mg i.v./100 mg s.c. n=538</b>	<b>Placebo n=346</b>
<b>DREAM + MENSA</b>		
<b>&lt;150 eosinofile celler/<math>\mu</math>l</b>		
n	123	66
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,16	1,73
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,67 (0,46-0,98)	-
<b>150 til &lt;300 eosinofile celler/<math>\mu</math>l</b>		
n	139	86
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,01	1,41
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,72 (0,47-1,10)	-
<b>300 til &lt;500 eosinofile celler/<math>\mu</math>l</b>		
n	109	76
Frekvens av eksaserbasjoner per år	1,02	1,64
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,62 (0,41-0,93)	-
<b><math>\geq</math>500 eosinofile celler/<math>\mu</math>l</b>		
n	162	116
Frekvens av eksaserbasjoner per år	0,67	2,49
Mepolizumab vs. placebo		
Frekvensratio (95 % KI)	0,27 (0,19-0,37)	-

#### Studie på reduksjon i oral kortikosteroid-dose – SIRIUS

Studien evaluerte effekten av mepolizumab på reduksjon av behov for OCS-vedlikeholdsbehandling. Studien inkluderte totalt 135 pasienter (55 % kvinner, gjennomsnittsalder 50 år) som sto på daglig OCS-behandling (gjennomsnittlig prednison-ekvivalent dose ved baseline var omtrent 13 mg daglig, 48 % hadde stått på OCS-behandling i minst fem år) i tillegg til høydose ICS og en annen vedlikeholdsbehandling. Alle pasientene fikk OCS-dosen redusert i henhold til et titreringsskjema, der OCS ble titrert til laveste effektive dose uten å miste astmakontroll. Mepolizumab viste en statistisk signifikant reduksjon i daglig steroidbruk sammenlignet med placebo ( $p=0,008$ ), samtidig som astmakontroll ble beholdt (primært endepunkt).

#### Innsendt modell

Effektdata i modellen baserer seg hovedsakelig på data fra MENSA.

#### Legemiddelverkets vurdering

Den kliniske effektdokumentasjonen vurderes av Legemiddelverket til å være relevant for norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket mener bruken av effektdata fra MENSA-studien i modellen er rimelig.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelt var forekomsten av uønskede medisinske hendelser (AE) hos pasienter som fikk mepolizumab sammenfallende med den som ble observert i placebo-gruppa; 79 % av pasientene som fikk behandling med mepolizumab 100 mg subkutant og 82 % av pasientene som fikk placebo, opplevde en eller annen form for AE. De hyppigst rapporterte AE var hodepine og nasofaryngitt. De hyppigst rapporterte AE som av studielegene ble vurdert å ha sammenheng med studielegemiddel var hodepine og reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. smerte, erytem, hevelse, kløe og en brennende følelse).

Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) forekom hos 6 % av pasientene som fikk behandling med mepolizumab 100 mg subkutant og 15 % av pasientene som fikk placebo. Den hyppigst rapporterte SAE var forverrelse av astmasymptomer; 2 % av pasientene som fikk behandling med mepolizumab 100 mg subkutant og 9 % av pasientene som fikk placebo, rapporterte dette.

Andelen pasienter som seponerte behandlingen som følge av AE var generelt relativt lav. Tall fra MENSA-studien viste at 1/194 [ $<1$  %] av pasientene som fikk behandling med mepolizumab 100 mg subkutant og 4/191 [2 %] av pasientene som fikk placebo, seponerte behandlingen som følge av AE.

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidterapeutika, kan det forekomme at pasienter utvikler antistoffer mot mepolizumab som følge av behandlingen. I de placebo-kontrollerte studiene utviklet 15 av 260 pasienter (6 %) behandlet med mepolizumab 100 mg subkutant antistoffer mot mepolizumab etter å ha fått minst én dose. Nøytraliserende antistoffer ble påvist hos én pasient. Antistoffer mot mepolizumab hadde ikke merkbar påvirkning på mepolizumabs farmakokinetikk og farmakodynamikk hos flertallet av pasientene, og det var ingen tegn på sammenheng mellom antistoff-titre og endring i eosinofiltall i blodet.

#### Innsendt modell

Bivirkninger er ikke inkludert i modellen direkte, men det benyttes ulike nytte-vekter avhengig av om pasienten gis behandling med SoC eller mepolizumab.

#### Legemiddelverkets vurdering

Ettersom sikkerhetsprofilen til mepolizumab og placebo generelt var sammenfallende, godtar Legemiddelverket at bivirkninger og kostnader forbundet med disse ikke er tatt inn i modellen.

Det er grunn til å bemerke at langvarig bruk av orale/systemiske kortikosteroider kan gi alvorlige bivirkninger, blant annet i form av osteoporose, smerter i muskler og skjelett (f.eks. myopati med muskelatrofi), psykiske plager, vektøkning, med mer (17). Kostnader og nyttetap ved bivirkninger fra bruk av steroider kan trolig reduseres noe ved innføring av mepolizumab. Dette gjør at antakelsen om å ikke modellere bivirkninger kan være konservativ. Eventuelle ukjente langtidsbivirkninger av mepolizumab kan kunne virke i motsatt retning.



### 3.4.3 Helsenyttel/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble målt ved det generiske instrumentet EQ-5D i DREAM-studien, og med det sykdomsspesifikke instrumentet St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) i MENSA-studien. GSK har valgt å mappe data fra SGRQ fra MENSA til EQ-5D, ettersom modellen er basert på data fra MENSA. Mappingen er gjort ved en metode basert på pasienter med KOLS (18). Dataene for helsenyttel viser at mepolizumab har konsekvent bedre helserelatert livskvalitet enn SoC i tillegg til bedre effekt på eksaserbasjoner. GSK mener dette skyldes effekt også på daglige symptomer som nattesøvn, pust og deltakelse i aktiviteter. Helsenyttel varierer også etter hvilken subgruppe som analyseres.

Ved eksaserbasjoner er det lagt inn et nyttetap basert på Lloyd (2007) (19). Lloyd rapporterte et gjennomsnittlig nyttetap på 0,1 for eksaserbasjoner som krevde bruk av orale kortikosteroider og et tap på 0,2 for eksaserbasjoner som medførte sykehusinnleggelse. I innsendt modell er det også lagt inn en tilstand for eksaserbasjoner som medfører legevaktbesøk, og GSK har lagt inn en antagelse om likt nyttetap (0,1) som for bruk av orale kortikosteroider. Reduksjon i helsenyttel som følge av eksaserbasjoner i modellen er som vist i tabellen under.

Varighet av eksaserbasjoner er basert på data fra MENSA-studien, se tabell under. Alternativt er det også lagt inn en mulighet for å benytte en varighet på 28 dager per eksaserbasjon basert på Lloyd (2007).

Livskvalitetsvektene er aldersjustert i modellen.

#### Innsendt modell

Helsenyttel som er benyttet i modellen er som vist i tabellene under.

Tabell 9: Helsenyttel benyttet i modellen

	Helsenyttel
SoC	0,738
Mepolizumab (syklus 1-13, alle)	0,796
Mepolizumab (syklus 14- , pasienter som fortsetter behandling)	0,806

Kilde: MENSA

Tabell 10: Reduksjon i helserelatert livskvalitet som følge av eksaserbasjoner

	Reduksjon i helsenyttel	Kilde
Eksaserbasjoner (kortikosteroider)	-0,1	Lloyd (2007)
Eksaserbasjoner (legevaktbesøk)	-0,1	Antagelse
Eksaserbasjoner (sykehusinnleggelse)	-0,2	Lloyd (2007)

Tabell 11: Varighet av eksaserbasjoner

	Varighet eksaserbasjoner (dager)
Eksaserbasjoner (kortikosteroider)	12,68
Eksaserbasjoner (legevaktbesøk)	10,41
Eksaserbasjoner (sykehusinnleggelse)	20,70

Kilde: MENSA

**Legemiddelverkets vurdering**

Å benytte data fra MENSA-studien er en fordel, men det må veies mot ulempen i at mapping medfører ekstra usikkerhet. Legemiddelverket foretrekker normalt direkte målinger av helsenytte når dette foreligger, fremfor mapping. Resultatene av den helseøkonomiske analysen som er innlevert av GSK samsvarer godt med resultatene fra analysen i hurtig metodevurdering av reslizumab (7).

Legemiddelverket har derfor gjort en noe forenklet vurdering av forutsetningene i den innsendte modellen, og har ikke vurdert hvilke av de innsendte data for helsenytte som er best egnet. Disse kan derfor ikke nødvendigvis legges til grunn i framtidige metodevurderinger.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes mepolizumab + standardbehandling (SoC) med SoC alene hos pasienter med alvorlig eosinofil astma.

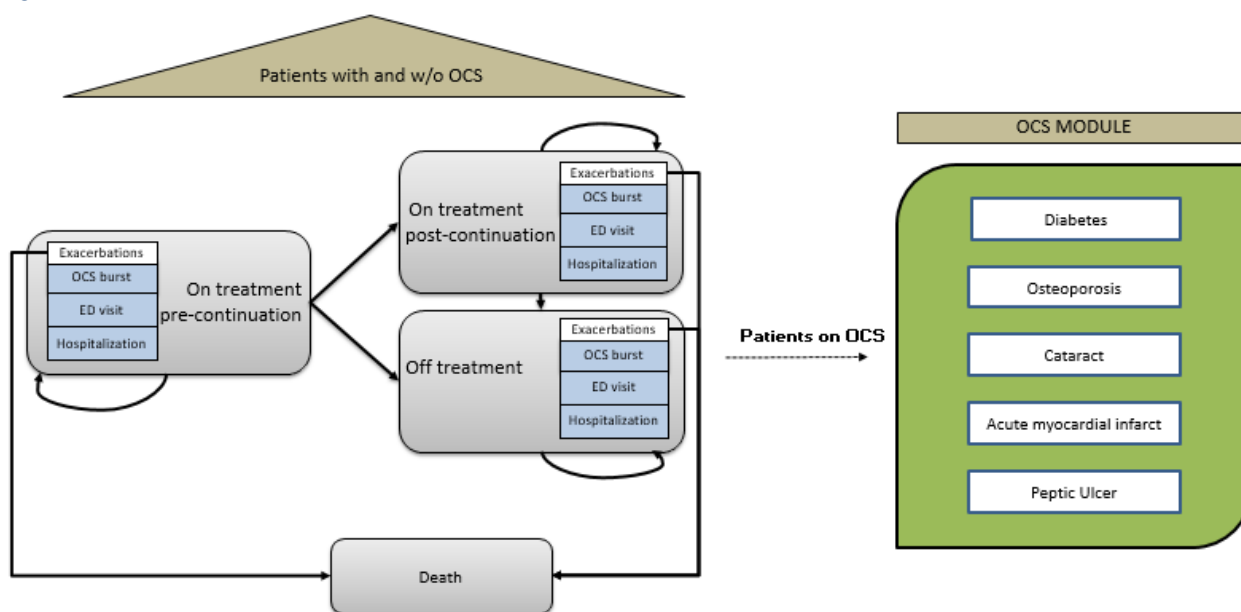
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

GSK har levert inn en Markov-modell utviklet i Excel. Modellen er laget for å simulere en kohort med alvorlig eosinofil astma som enten får behandling med mepolizumab + SoC eller SoC alene. Modellen har 4-ukers sykluser og starter ved alder 50,1 år basert på alder fra MENSA-studien.

Tilstander i modellen er «på behandling pre-continuation», «på behandling post-continuation», «av behandling», eller «død» (bakgrunsmortalitet og astma-relatert død), se modellskisse i figur under. Det er lagt inn at det etter ett år vil gjøres en vurdering om å fortsette behandling (etter 13-sykluser, 12 mnd.). Ved modellens start vil alle pasientene få behandling, men etter et år vil noen tas av behandling slik at gruppen deles inn i de som fortsetter behandling og de som avslutter (og kun mottar SoC). Eksaserbasjoner er ikke egne tilstander, men hendelser som kan inntreffe i de ulike tilstandene, disse er derfor tegnet inn i tilknytning til hver av tilstandene i modellen.

Figur 2: Modellskisse



Død er en egen absorberende tilstand i modellen. Bakgrunsmortalitet er lagt inn i alle tilstandene, mens astma-relatert mortalitet er en risiko for de pasientene som opplever eksaserbasjoner. Modellen analyserer i utgangspunktet ikke gevinster av potensiell reduksjon/seponering av orale kortikosteroider, men det er laget en tilleggsmodul som kan inkludere dette i analysen.

Pga. korte sykluser i modellen har GSK valgt å ikke inkludere «half-cycle correction».

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellen er godt beskrevet i innsendt dokumentasjon, den er transparent og det er mulig å endre sentrale parametere. Modelltypen er godt beskrevet i litteraturen, og Legemiddelverket mener en Markov-modell er hensiktsmessig for denne analysen. Resultatene av den helseøkonomiske analysen som er innlevert av GSK samsvarer godt med resultatene fra analysen i hurtig metodevurdering av reslizumab. Legemiddelverket har derfor gjort en noe forenklet vurdering av forutsetningene i den innsendte modellen, og modellen er ikke fullt ut validert.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Det er benyttet et utvidet helsetjeneste-perspektiv for analysen. Modellen har i utgangspunktet en livslang tidshorisont, men dette kan justeres. Det er benyttet 4 % diskonteringsrate for både kostnader og helsenytte.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Analyseperspektivet er i tråd med gjeldende retningslinjer (20). Når det gjelder forutsetningene for perspektiv så er resultatene av analysen sensitiv for endringer i tidshorisont (se kap. 4.2.3).

#### **4.1.2 Kostnader (input data)**

##### **Direkte kostnader**

##### **Innsendt dokumentasjon**

##### *Legemiddelkostnader*

For mepolizumab har GSK benyttet maks AUP ekskl. mva. på 11 126,16 NOK per hetteglass. Dette tilsvarer derfor legemiddelkostnaden per syklus i modellen.

For SoC har GSK benyttet data for behandling fra MENSA-studien og maks AUP ekskl. mva. Behandlingsbruk og -kostnad per syklus for SoC er som vist i tabellen under.

Tabell 12: Kostnader for SoC

	Andel bruk	AUP ekskl. mva (NOK)	Antall enheter	Styrke	Dose per dag	Kostnad (NOK) per syklus (fire uker)
ICS/LABA: Seretide diskus 50/500µg	100 %	903,60	180	50/500µg	2000µg	562,24
SABA: Ventoline inhalasjonsaerosol	56,1 %	50,90	200	100µg	800µg	31,98
LTA: Montelukast*	49,7 %	413,40	98	10mg	10mg	58,70
Teofyllin: Theo-Dur®	16 %	187,30	100	200mg	400mg	16,78
OCS: Prednisolon	24 %	66,90	100	5mg	13,2mg	11,87
Totalt						681,58

ICS: inhalasjonskortikosteroider; LABA: langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister; LTA: leukotrien-antagonist; OCS: orale kortikosteroider; SABA: kortidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister.

\* Har trinnpris. Ikke endret i modellen da det ikke påvirker resultatet i særlig grad.

#### Administrasjonskostnader

Mepolizumab gis som en subkutan injeksjon som må administreres av helsepersonell. GSK antar at dette gjøres av en spesialsykepleier og har anslått 15 minutters tidsbruk for dette. En timelønn (KPI-justert) for en spesialsykepleier er satt til 471 NOK, slik at administrasjonskostnaden per syklus for mepolizumab er anslått til 117,75 NOK.

#### Kostnader tilknyttet eksaserbasjoner

Data for ressursbruk fra DREAM- og MENSA-studiene ligger til grunn for estimater for kostnader tilknyttet de ulike gradene av eksaserbasjoner. Ressursbruken som inngår er anslått å være som i tabellen under.

Tabell 13: Ressursbruk ved eksaserbasjoner (andel av pasientene som benyttet ressursen per type eksaserbasjon).

	OCS (kortikosteroider)	Legevaktbesøk	Sykehusinnleggelse
Telefonkonsultasjon lege	0,554	0,258	0,708
Hjemmebesøk lege - dag	0,018	0,000	0,047
Hjemmebesøk lege - kveld	0,004	0,000	0,000
Legebesøk	0,523	0,344	0,500
Poliklinikk	0,072	0,118	0,066
Legevaktbesøk	-	1,129	0,623
Sykehusinnleggelse	-	-	1,000

Kilde: DREAM/MENSA-studiene

Basert på GINA (8) og Cochrane (21) er det estimert OCS-bruk på hhv. 350mg, 491mg og 759mg prednison for de tre eksaserbasjonstypene (kortikosteroid-behandling, legevaktbesøk og sykehusinnleggelse).

Enhetskostnadene som er benyttet for ressursbruken ved eksaserbasjoner er som angitt i tabellen under.

Tabell 14: Enhetskostnader ved eksaserbasjoner

	Enhetskostnad (NOK 2017)	Kilde
Telefonkonsultasjon lege	126	Normaltariff 2017-2018 og SLV retningslinjer
Hjemmebesøk lege - dag	690	Normaltariff 2017-2018 og SLV retningslinjer
Hjemmebesøk lege - kveld	1 536	Normaltariff 2017-2018 og SLV retningslinjer
Legebesøk	2 018	Normaltariff 2017-2018 og SLV retningslinjer
Poliklinikk	2 223	ISF 2017, poliklinisk konsultasjon astma og bronkitt, DRG 904A
Legevaktbesøk	690	Normaltariff 2017-2018 og SLV retningslinjer
Sykehusinnleggelse	43 715	ISF 2017, gjennomsnittskostnad DRG 96 og 97 (Bronkitt og astma >17 år)
OCS (kostnad per mg)	0,13	Basert på kostnad av prednisolon

Basert på estimert ressursbruk og oppgitte enhetskostnader over, er kostnadene for eksaserbasjoner av de ulike typene i modellen satt til:

- Eksaserbasjoner (kortikosteroider): 671,85 NOK
- Eksaserbasjoner (legevaktbesøk): 1 377,64 NOK
- Eksaserbasjoner (sykehusinnleggelse) 44 899,55 NOK

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener kostnadene som er benyttet er beskrevet tilstrekkelig.

Administrasjonskostnaden er beregnet tilsvarende som i hurtig metodevurdering av Cinquaero (reslizumab) (7), og det er kun lagt til grunn tidsbruk for sykepleier (inkl. arbeidsgiveravgift) ved administrasjon. Dette kan i noen tilfeller anses som rimelig hvis det kun er forskjell i tidsbruk som skal estimeres, eller man mener dette best representerer marginalkostnaden ved en subkutan injeksjon og at det er marginalkostnaden som er relevant. Å estimere kostnaden på denne måten vil underestimere de faktiske gjennomsnittskostnadene til sykehusene, og i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (20) kan det i en del tilfeller være rimelig å basere kostnaden for et gjennomsnittlig sykehusbesøk på DRG-estimer. En poliklinisk konsultasjon for astma på sykehus (DRG kode 904A) etter 2018 kodeverket (22) er 2 302 NOK. Det er ikke lagt inn kostnader for reise eller for pasientens tidsbruk, og disse vil også øke ICER noe. Legemiddelverket har beskrevet disse kostnadene nærmere i Kapittel 5 i denne rapporten.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 15: Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår.

	Mepolizumab	SoC	Differanse
Totale kostnader	991 274 NOK	247 568 NOK	743 707 NOK
Totale QALYs	12,42	11,59	0,83
Totale leveår	16,42	15,85	0,58
Merkostnad per vunnet QALY			896 512
Merkostnad per vunnet leveår			1 286 690

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Dokumentasjonsgrunnlaget og analysen som er presentert over, er beskrevet og vurdert noe forenklet. Legemiddelverket har valgt å ikke gjøre endringer i GSK sin analyse ettersom resultatene fra analysen stemmer rimelig godt overens med resultatene i hovedanalysen i hurtig metodevurdering av reslizumab (7). På bakgrunn av indirekte sammenligninger (se metodevurdering for benralizumab (1)), mener Legemiddelverket det er gode grunner for en kostnadsminimeringsanalyse av anti-IL-5-behandlinger og henviser til kapittel 5 i denne rapporten.

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Effekten av endringer i utvalgte forutsetninger i GSK sin analyse er vist i tabell under, og kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i figur under.

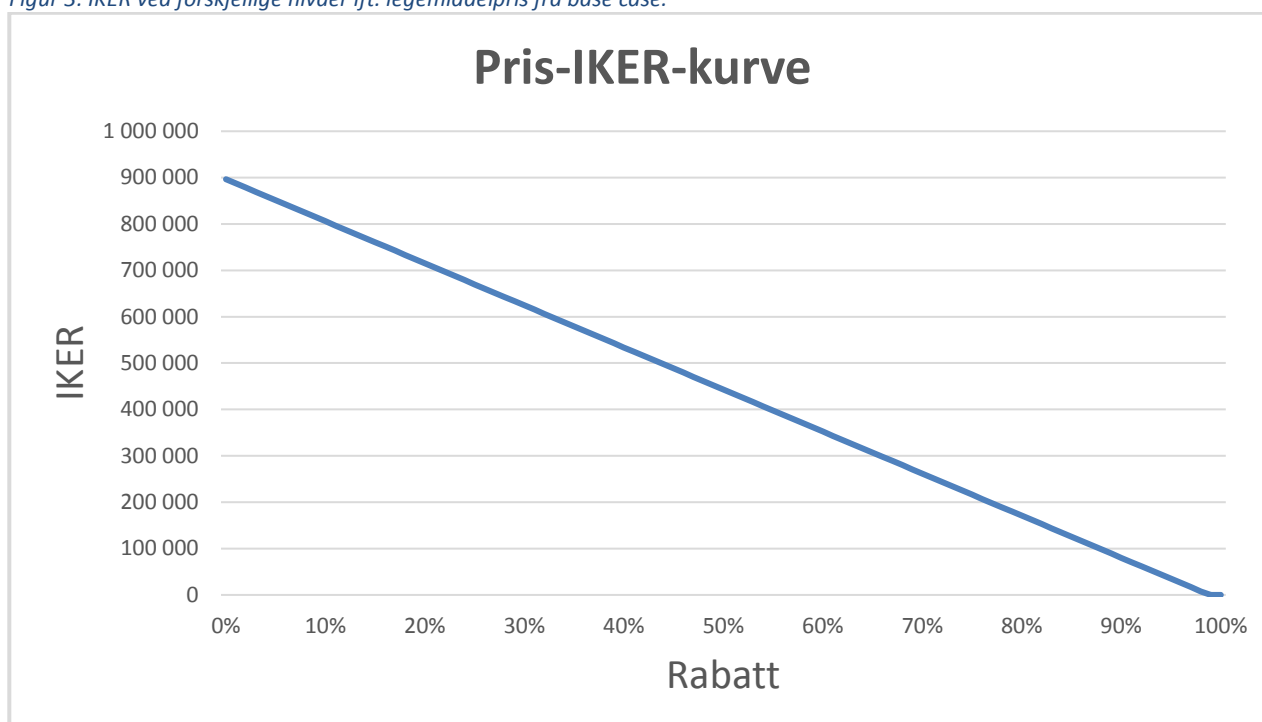
GSK har i modellen lagt inn 50 % pris-rabatt etter 8 år basert på forventning om konkurranse og tidspunkt for forventet patentutløp. Dersom dette ikke inkluderes, øker ICER med omtrent 150 000, alt annet likt, og ny ICER vil bli 1 047 852.

Tabell 16: Enveis sensitivitetsanalyser

	Forutsetning i GSKs analyse	Endring	ICER
<b>GSKs analyse</b>			<b>896 512</b>
Tidshorisont	Livslang	20 års tidshorisont	1 082 113
EQ-5D	SGRQ fra MENSA	EQ-5D Alle målinger DREAM	1 329 984
Diskontering	4 % kostnad	0 % kostnad	1 120 707
	4 % effekt	0 % effekt	524 691
	4 % kostnad og effekt	0 % kostnad og effekt	655 903
Populasjon	Studiepopulasjon	≥300 eosinofile celler	592 652
		≥4 eksaserbasjoner i historikk	502 807
		≥300 eosinofile celler og ≥4 eksaserbasjoner i historikk	324 440
Startalder	50,1 år	60 år	1 040 598
		40 år	1 071 830

Administrasjonskostnad	117,75 NOK	2 302 NOK	1 104 293
Reise og tidskostnad pasient	Ikke inkludert	479 NOK + 433 NOK	972 067
		Endret både administrasjon-, reise- og tidskostnad som over	1 191 048

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.



### 4.3 LEGEMIDDELVERKETETS VURDERING AV OM PRIORITETSKRITERIENE ER OPPFYLT

Den helseøkonomiske analysen som er innlevert av GSK viser en ICER på 896 512, og dette samsvarer godt med resultatene fra hurtig metodevurderingen av reslizumab. Vurderingen av CUA-analysen er derfor gjort noe forenklet.

I hovedanalysen til GSK er merkostnad for mepolizumab sammenlignet med SoC:

896 512 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

1 286 690 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av den helseøkonomiske modellen og dermed ikke validert alle input-parametere som benyttes i modellen eller selve modellen.



## 5 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE AV ANTI-IL-5-BEHANDLING

---

Legemiddelverket har i metodevurderingene av to andre IL-5-hemmere på markedet (benralizumab og reslizumab), ikke funnet støtte for at det er vesentlige ulikheter i effekt og sikkerhet mellom de tre legemidlene mepolizumab, benralizumab og reslizumab. Dette er basert på vurderinger av ulike indirekte sammenligninger (direkte sammenligninger mangler) og egne litteratursøk, og støttes også av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Situasjonen kan selvfølgelig endres dersom det tilkommer nye data. Etter det Legemiddelverket erfarer, er det altså ikke vist at det er forskjell i effekt og sikkerhet mellom de tre anti-IL-5-behandlingene, og det er relevant for beslutningstagerne å vurdere kostnadene for de ulike legemidlene opp mot hverandre.

Legemiddelverket har gjort en kostnadsminimeringsanalyse for benralizumab, mepolizumab og reslizumab. Denne analysen tar hensyn til forskjellene mellom legemidlene når det gjelder legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, transportkostnader, og kostnader for pasientens tidsbruk.

### Legemiddelkostnader

Etttersom det er et oppstartsregime for benralizumab med intensivt dosering de første tre månedene, velger Legemiddelverket å regne på total kostnader over 2 år. Legemiddelverket har regnet ut gjennomsnittlig antall doseringer per år basert på de to første årene og multiplisert med legemiddelkostnadene per administrasjon for å finne en gjennomsnittlig årskostnad per legemiddel.

Utregningen av legemiddelkostnadene er basert på den doseringen som er anbefalt i preparatomtalen og det er tatt utgangspunkt i gjennomsnittlig pasientvekt fra pivotalstudien til reslizumab (75,2 kg), fordi dette legemidlet doseres etter vekt. Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. i analysen.

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 per administrasjon er beregnet å være (maks AUP ekskl. mva.): benralizumab 27 319,12 NOK, mepolizumab 11 126,16 NOK og reslizumab 11 135,28 NOK.

### Administrasjonskostnader

Det er ulike administrasjonsmåter for de tre legemidlene, og dette vil generere ulike kostnader. Ifølge de tre legemidlenes preparatomtaler (3-5) skal de alle sammen forskrives av lege med erfaring i behandling av eosinofil astma. 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 scenarioer. 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 (20) kan det i en del tilfeller være rimelig å basere kostnaden for et gjennomsnittlig sykehusbesøk på DRG-estimer. 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 ulik tid med sykepleier/spesialsykepleier (Scenario 2).

#### *Scenario 1:*

I dette scenariet 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 som administreres som intravenøs infusjon, administreres 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 (22), som gir 2 302 NOK. Å basere anslag på slike kostnader på tariffen og på DRG-estimer er en mulig tilnærming når det mangler data på faktiske kostnader (20), men hvorvidt den store kostnadsforskjellen mellom behandling i sykehus og hos privatpraktiserende spesialist kan anses å være rimelig, kan diskuteres.

Tabell 17: Administrasjonskostnader avhengig av andel pasienter 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 18: 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 19: 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 20: 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-hemmere.

Det er etter Legemiddelverkets syn rimelig å legge til grunn femten minutters administrasjonstid for spesialsykepleier ved subkutan behandling, og 55 minutter i snitt for intravenøs behandling. Estimater for intravenøs behandling inkluderer forberedelser på 20 minutter og 35 minutter faktisk infusjonstid. Anslaget på infusjonstid er basert på gjennomsnittstid for anbefalt infusjonstid i preparatomtalen til reslizumab (3). I begge tilfeller skal pasienten observeres en tid etter at legemidlet er gitt, men vi antar for enkelthets 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 (24), 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 21: 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 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.

#### 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 (25), og alle pasientene vil bli behandlet på sykehus. I tidligere hurtige metodevurderinger (f.eks. Pradaxa 2012, (26)) har det vært lagt inn ulik reiselengde for pasienten til fastlege vs. til sykehus/spesialist, men det er ikke skilt på reiselengde spesialist vs. sykehus. I metodevurderingen av Pradaxa ble det estimert en kostnad tur/retur for reise til sykehus/spesialist på 424 NOK (2011) og til fastlege på 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 forskjell i reisevei til sykehus sammenlignet med til 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 22: 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>

#### 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 vs. de som får subkutan injeksjon. I Pradaxa 2012 (26) er det gitt et anslag på tidsbruk i forbindelse med INR-kontroller på 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 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 (3) 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 (24), KPI-justert (til 2017) til 217 NOK.

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

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

Tabell 23: 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>

### 5.1.1 Resultater

Basert på kostnadene over, har Legemiddelverket gjort en egen kostnadsanalyse. Forutsetningene er som følger:

- Samme reisekostnader for behandling på sykehus vs. privatpraktiserende spesialist
- 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 med behandling
- Legemiddelverket legger til grunn at av pasientene som behandles med mepolizumab og benralizumab er det kun er en andel som får behandlingen hos privatpraktiserende spesialist. Denne andelen er i Legemiddelverkets hovedanalyse satt til 50 %.
- Legemiddelverket har laget en scenarioanalyse der alle pasientene behandles på sykehus og der tiden med spesialsykepleier utgjør forskjellen i administrasjonskostnader mellom legemidlene.

Tabell 24: Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse Scenario 1 (andel benralizumab- og mepolizumab-pasienter som behandles på sykehus er satt til 50 %). Oppgis i gjennomsnittlig årskostnad for de to første årene.

	Benralizumab	Mepolizumab	Differanse benralizumab vs. mepolizimab	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 25: Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse Scenario 2 (alle pasienter behandles på sykehus). Oppgis i gjennomsnittlig årskostnad for de to første årene.

	Benralizumab	Mepolizumab	Differanse benralizumab vs. mepolizimab	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.

### 5.1.2 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. Tabell 17, Tabell 24 og Tabell 25 illustrerer dette godt.

## 6 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.

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

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med IL-5-hemmere, og anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000 (se kap. 1.2). Enkelte klinikere har også nevnt muligheten for enda noe høyere anslag, men populasjonen er vanskelig å anslå, så dette er usikkert. I hurtig metodevurdering av Cinqaero (reslizumab) (7) 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 forenklete budsjettberegninger, 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, da 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 26: 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.



## 6.2 BUDSJETTVERKNING

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 (27). 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 5). 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 forenklede.

## 7 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.

GSK har levert inn en CUA-analyse som sammenligner mepolizumab + standardbehandling med standardbehandling alene. Det er en del usikkerhet i dataene som informerer analysen, og Legemiddelverket har ikke validert modellen eller alle input-data som informerer denne. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår for mepolizumab ligger høyere enn det som vanligvis kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene med dagens maks AUP. Resultatene fra GSK sin analyse stemmer rimelig godt overens med resultatene i hovedanalysen i hurtig metodevurdering av Cinqaro (reslizumab) (7). 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 Cinqaro (reslizumab) (7). 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  $\geq 400^3$  celler/ $\mu$ l.
- 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.
- 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.

I tillegg til en forenklet vurdering av innsendt CUA har Legemiddelverket utført en kostnadssammenligning av de tre IL-5-hemmerne benralizumab, mepolizumab og reslizumab, med utgangspunkt i at klinisk effekt og sikkerhet mellom disse legemidlene antas å være sammenlignbare. Dersom behandlingen i fremtiden vil kunne gis av fastlege eller som hjemmebehandling, vil

---

<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.

forutsetningene i kostnadsanalysen endre seg. På nåværende tidspunkt er dette mest sannsynlig for benralizumab og evt. for mepolizumab pga. subkutan administrasjonsmåte.

Budsjettet som er beregnet er usikkert og spenner fra 90 til over 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 - Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma. Statens legemiddelverk; 2018 2018.
2. 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/>].
3. 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)].
4. 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)].
5. 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)].
6. 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>].
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Cinquaero (reslizumab) til behandling av alvorlig eosinofil astma hos voksne. Statens legemiddelverk; 2017 2017.
8. 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/>].
9. European Medicines Agency. Assessment report - Nucala London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2015 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003860/WC500198038.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf)].
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(13):1198-207.
12. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England journal of medicine*. 2014;371(13):1189-97.
13. U.S. National Library of Medicine: ClinicalTrials.gov. Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02555371?term=NCT02555371&rank=1>].
14. Medicinrådet Danmark. Medicinrådets behandlingsvejledning for biologiske lægemidler til svær astma. 2017.

15. 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.
16. 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.
17. Norsk legemiddelhåndbok. L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon [updated 04.04.2017. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/43999>.
18. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value in Health*. 2011;14(2):354-60.
19. Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*. 2007;16:22-7.
20. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/2018>.
21. Edmonds M, Camargo Jr C, Pollack Jr C, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3.
22. Helsedirektoratet. ISF-regelverket for 2018. 2018.
23. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018. 2017-2018.
24. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase [Available from: <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/soknad-om-refusjon/enhetskostnadsdatabase>.
25. Norge H. Oversikt over spesialister med HelseForetaks avtale [Available from: <https://helsenorge.no/behandlere/avtalespesialist>.
26. Statens Legemiddelverk. Dabigatran (Pradaxa) til forebygging av slag og systemisk emboli. <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurderinger/metodevurderingsrapporter-p2012>.
27. Farmastat. 2018 [Available from: <https://farmastat.no/>.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Alvorlighetsberegningene er basert på resultater fra den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket har ikke validert den innsendte modellen. Legemiddelverket har likevel valgt å benytte modellen for å gi et anslag på sykdommens alvorlighet for den aktuelle pasientgruppen. Siden modellen ikke er validert, er imidlertid alvorlighetsberegningen heftet med stor usikkerhet og er å betrakte som indikativ. Prinsippene for alvorlighetsberegningen er beskrevet under.

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

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er MENSA-studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>4</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>5</sup> og Burstrøm et al (2001)<sup>6</sup>. Tabell 28 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

---

<sup>4</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

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

<sup>6</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

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

Tabell 27: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	50
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$\text{QALY}_{SA}$	26,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	20,6 (18,6)
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>5,6 (7,6)</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 6-8 QALY.

### **Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.**

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

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>7</sup>.

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

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

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

---

<sup>7</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.



Tabell 28: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---