

Hurtig metodevurdering

Stivarga (regorafenib) til behandling av ikke operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

18-10-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål:

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

Bakgrunn

Stivarga er et legemiddel til behandling av ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (heretter GIST). Den generelle kliniske effekten ved behandling av GIST er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 30 pasienter med ikke-operable eller metastaserende GIST som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib er aktuelle for behandling med Stivarga hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for den kliniske effekten av regorafenib i omsøkt pasient populasjon er basert på studien GRID. Det er effekt av palliativ behandling som er blitt vurdert i denne søknaden.

Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.

Langvarighet

Legemiddelverket mener at GIST oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at GIST oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at GIST for denne populasjonen behandlet med best supportive care (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 95 %.

Kostnadseffektivitet

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

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

447 787,- NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

322 651,- NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets totalvurdering

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

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Stivarga innvilges forhåndsgodkjentrefusjon som følger:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
ICPC			ICD				
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår		
-54	Risiko for tilbakefall av ondartet kreftsykdom		-54	Risiko for tilbakefall av ondartet kreftsykdom			
D74	Ondartet svulst magesekk		C15	Ondartet svulst i spiserør			
D75	Ondartet svulst tykktarm/endetarm		C16	Ondartet svulst i magesekk			
D77	Ondartet svulst fordøyelsesyst IKA		C17	Ondartet svulst i tynntarm			
L71	Ondartet svulst muskel-skj-syst		C18	Ondartet svulst i tykktarm			
S77	Ondartet svulst hud		C19	Ondartet svulst i overgang mellom sigmoideum og endetarm			
			C20	Ondartet svulst i endetarm			
			C21	Ondartet svulst i endetarmsåpning og analkanal			
			C44	Andre ondartede svulster i hud			
			C48	Ondartet svulst i retroperitoneum og bukhinne			
			C49	Ondartet svulst i annet bindevev og bløtvev			
			C78	Metastase i åndedretsorganer og fordøyelsesorganer			
			C79	Metastase med annen og uspesifisert lokalisasjon			
<u>Vilkår:</u> Ingen							

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Stivarga (regorafenib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av regorafenib etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bayer.

Pasientgrunnlag i Norge

Stivarga er et legemiddel til behandling av ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (heretter GIST). Den generelle kliniske effekten ved behandling av GIST er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 30 pasienter med ikke-operable eller metastaserende GIST som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib er aktuelle for behandling med Stivarga hvert år i Norge.

Langvarighet

Legemiddelverket mener at GIST oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at GIST oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at GIST for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 95 %.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes både nasjonale (1) og internasjonale(2) retningslinjer for behandling av sarkom (GIST er en type bløtvev sarkom). Det refereres ikke til regorafenib som behandlingsalternativ i de nasjonale eller internasjonale retningslinjer fra 2015.

Regorafenib kan kun brukes hos pasienter med ikke-operable eller metastaserende GIST som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib. Sunitinib har ikke forhåndsgodkjent refusjon for GIST.

Det finnes ikke andre legemidler i det norske markedet som har indikasjon som tredjelinje behandling (etter imatinib og sunitinib).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det er slik at regorafenib kun har indikasjon hos pasienter som tidligere har brukt både imatinib og sunitinib. Legemiddelverket antar at pasienter som har progrediert på imatinib vil forsøke høydose imatinib før det brukes en annen generasjon TKI. Legemiddelverket antar at dersom pasientene behandles med en annen generasjon TKI før imatinib høydose forsøkes, vil ikke disse pasientene

tilbake til høydose imatinib dersom annengenerasjon TKI ikke er effektivt. Legemiddelverket anser BSC som mest relevant komparator for denne metodevurderingen. Det er den kliniske studien GRID som legges til grunn for å dokumentere effekten mot BSC.

Sikkerhet

Sikkerhet er godt dokumentert gjennom prosessen som ledet frem til innvilgelse av markedsføringstillatelse.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Bayer, med unntak av å benytte fullparametrisering av OS og PFS med Weibull-funksjon.

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

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Regorafenib	BSC	Differanse
Totale kostnader	578 219	297 494	280 725
Totale QALYs	1,45	0,83	0,63
Totale leveår	2,04	1,17	0,87
Merkostnad per vunnet QALY			447 787
Merkostnad per vunnet leveår			322 651

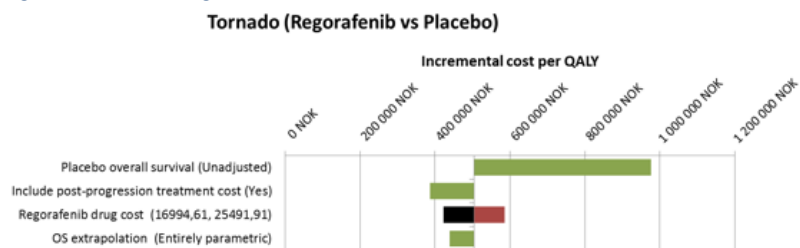
Merkostnad for regorafenib sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelet (maks AUP) er:

447 787,- NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

322 651,- NOK per vunnet leveår.

Variablene som i størst grad slår ut på resultatet av analysen vises i figuren under.

Figur 1: Tornado-diagram



Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for folketrygden ved å ta i bruk regorafenib ved behandling av GIST vil være om lag 3 millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

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

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	8
SØKNADSLOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 GASTROINTESTINALE STROMALE TUMORER (GIST).....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	12
1.3 BEHANDLING	13
1.3.1 <i>Behandling med regorafenib</i>	13
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
3 PICO	19
3.1 PASIENTPOPULASJONEN.....	19
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.4 UTFALLSMÅL.....	21
3.4.1 <i>Effekt</i>	21
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	23
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	23
4 ØKONOMISK ANALYSE	25
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	25
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	26
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i>	27
4.2 RESULTATER	29
4.2.1 <i>Bayers analyse</i>	29

4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	29
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	29
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	30
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	32
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	32
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	33
5.3	BUDSJETTVIRKNING	33
6	DISKUSJON	34
6.1	REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	34
7	KONKLUSJON	34
	REFERANSER	36
	APPENDIKS 1 ALVORLIGHETSBEREGNINGER	38
	APPENDIKS 2 PÅGÅENDE STUDIER	39
	APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	41

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Bayer AS
Preparat:	Stivarga
Virkestoff:	Regorafenib
Indikasjon:	til behandling av voksne pasienter med ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib.
ATC-nr:	L01XE21
Søknadsprosess	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-10-2015
Saksbehandling startet	05-11-2015
Opphold i saksbehandlingen	60 dager
Vedtak fattet	18-10-2016
Saksbehandlingstid:	288 dager
Saksutredere:	Pilar Martin Vivaldi Fredrik Holmboe
Kliniske eksperter:	Ingen

ORDLISTE

AIC – Akaike information criterion

APT – Absolutt prognosetap

BSC – Best supportive care

DRG – Diagnoserelaterte grupper

FAS - Full analysis set

GIST – Gastrointestinal Stromal Tumors

GRID – GIST – Regorafenib in Progressive Disease

IPE – Iterative parameter estimation

ISF – Innsatsstyrt finansiering

OS – Overall survival

PFS – Progression-free survival

PS – Performance Status

RPSFT – Rank-preserving structural failure time

RPT – Relativt prognosetap

TKI –Tyrosine kinase inhibitor

TTP - Tid til progresjon

1 BAKGRUNN

1.1 GASTROINTESTINALE STROMALE TUMORER (GIST)

GIST er en cellerik stromal tumor i gastrointestinal traktus, det er en type sarkom. Det er den vanligste mesenkymale tumor i GI-traktus, men utgjør kun 2,2 % av alle GI-svulster og 13,9 % av alle tynntarmssvulster.

De vanligste lokalisasjonene for GIST er i ventrikkel (55–65 %), tynntarm (30-35 %) og kolon/rektum (5–8 %). Mellom 20 og 30 prosent av gastrointestinale stromale tumorer er maligne.

Størsteparten av GIST (> 80 %) har aktiverende mutasjoner i KIT, som koder for tyrosinkinasereseptoren CD117. Kun 8% av GIST pasienter har PDGFRA mutasjonen. Mutasjon medfører ukontrollert cellevekst. 7% av GIST pasienter har den såkalt «wild GIST» uten verken KIT eller PDGFRA mutasjon.

Målsettingen med behandling av ikke-operabel og/eller metastatisk malign GIST er i første rekke å bremse sykdomsutviklingen. En pasient som behandles med første og annenlinje TKI kan over tid utvikle resistens. Kun pasienter som ikke responderer til første og andrelinje behandling er aktuelle for behandling med regorafenib. Det er om lag 30 pasienter i året som vil kunne behandles med regorafenib hvert år (Bayers anslag).

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (3):

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

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

Kriterium a

Legemiddelverket mener at regorafenib vil brukes til behandling av inoperabel metastaserende GIST, som anses som alvorlig.

Kriterium d

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

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY, og et relativt prognosetap på ca. 95 %.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med regorafenib

- Indikasjon

Stivarga er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- metastaserende kolorektalkreft (CRC) som tidligere er behandlet med eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger. Dette omfatter fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling.
- ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib.

Det er kun GIST indikasjonen som er relevant for denne søknaden. Det er kun imatinib som har forhåndsgodkjentrefusjon for GIST.

- *Virkningsmekanisme*

Regorafenib er en oral tumordeaktiverende agent som effektivt blokkerer multiple proteinkinaser, inkludert kinaser som er involvert i tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) og i tumorens mikromiljø (PDGFR, FGFR). Regorafenib hemmer særlig mutert KIT, som er en viktig faktor for utvikling av gastrointestinale stromale tumorer, og blokkerer dermed tumorcelleproliferasjon.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen er 160 mg regorafenib (4 tabletter med 40 mg) én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Denne 4 ukersperioden utgjør en behandlingssyklus. Dosering kan reduseres dersom bivirkningene/ toksisitet tilsier det. Behandling skal fortsette så lenge det observeres kliniske fordeler eller inntil det oppstår uakseptabel toksisitet. Laveste anbefalte daglige dose er 80 mg. Maksimal daglig dose er 160 mg.

- *Bivirkninger*

De alvorligste bivirkningene hos pasienter som bruker regorafenib er alvorlig leverskade, blødninger og gastrointestinal perforasjon. Disse er klassifisert som mindre vanlige. Regorafenib har, som de fleste av den gruppen legemidler en rekke bivirkninger som er klassifisert som svært vanlige. Noen av disse er hudlidelser (fot og hånd syndrom), tretthet, infeksjoner, stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer, diaré, stomatitt, kvalme, m.m. For en fullstendig oversikt over bivirkningene for regorafenib henvises det til norsk preparat omtale (4).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes både nasjonale (1) og internasjonale (2) retningslinjer for behandling av sarkom (GIST er en type bløtvev sarkom). Det refereres ikke til regorafenib som behandlingsalternativ i de nasjonale eller internasjonale retningslinjer fra 2015.

Legemiddelverket mener at vurdering om forhåndsgodkjentrefusjon for regorafenib ikke vil være i strid med de nasjonale anbefalingene. Dette er fordi regorafenib kun vil brukes som tredjelinje behandling. Det finnes ikke andre legemidler i det norske markedet som har indikasjon som tredjelinje behandling (etter imatinib og sunitinib). Imatinib i høydose (800 mg daglig) kan brukes dersom pasienter har tegn på sykdomsprogresjon

Regorafenib kan kun brukes hos pasienter med ikke-operable eller metastaserende GIST som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib. Sunitinib har ikke forhåndsgodkjentrefusjon for GIST.

Legemiddelverket antar at pasienter som har progrediert på imatinib vil forsøke høydose imatinib før det brukes en annen generasjon TKI. Legemiddelverket antar at dersom pasientene behandles med en annen generasjon TKI før imatinib høydose forsøkes, vil ikke disse pasientene tilbake til høydose imatinib dersom annengenerasjon TKI ikke er effektivt. Legemiddelverket anser BSC som mest relevant komparator for denne metodevurderingen.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

Bayer baserer sin effektdokumentasjon hovedsakelig på den kliniske studien som ble anvendt for å søke markedsføringstillatelse (GRID studien (5)).

Bayer har ikke gjennomført/levert dokumentasjon for systematiske litteratursøk i relevante databaser. Bayer har brukt RIGHT studien for å gjennomføre en indirekte sammenlikning mellom regorafenib og imatinib høydose. Dette for å finne effektforskjeller i total overlevelse og progresjonsfri overlevelse. Protokollen for den indirekte sammenligningen ble etterspurt av Legemiddelverket, men dette ble ikke levert av Bayer.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Basert på kapittel 1.3.2 mener legemiddelverket at det kun er pasienter som har forsøkt høydose imatinib og sunitinib som er relevante for denne søknaden. Legemiddelverket anser derfor GRID studien som den eneste relevante for metodevurderingen og vil derfor kun beskrive GRID studien.

GRID studien var en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie hos pasienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som tidligere er behandlet med 2 tyrosinkinasehemmere (imatinib og sunitinib).

Analysen av det primære effektendepunktet (PFS) ble utført etter 144 PFS-hendelser (sentral, blindet vurdering). Sekundære endepunkter, inkludert tid til progresjon (TTP) og total overlevelse (OS) (interimanalyse), ble også målt.

Totalt ble 199 pasienter med GIST randomisert 2:1 til å motta enten 160 mg regorafenib pluss «Best Supportive Care» (BSC; N=133) oralt én gang daglig eller tilsvarende placebo pluss BSC (N=66) i 3 uker etterfulgt av 1 uke uten behandling. Gjennomsnittlig daglig regorafenibdose var 139 mg.

Pasientene fortsatte behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som fikk placebo og som opplevde sykdomsprogresjon, ble tilbudt åpen regorafenib (cross-over alternativ). Pasienter som fikk regorafenib og som opplevde sykdomsprogresjon og som utprøveren mente hadde klinisk nytte av regorafenib, ble tilbudt muligheten til å fortsette med åpen regorafenib.

Hos de 199 randomiserte pasientene var gjennomsnittsalderen 58 år, 64 % var menn, 68 % var kaukasiske, og alle pasientene hadde baseline ECOG PS på 0 eller 1. Den totale mediantiden siden siste progresjon eller tilbakefall til randomisering var 6 uker.

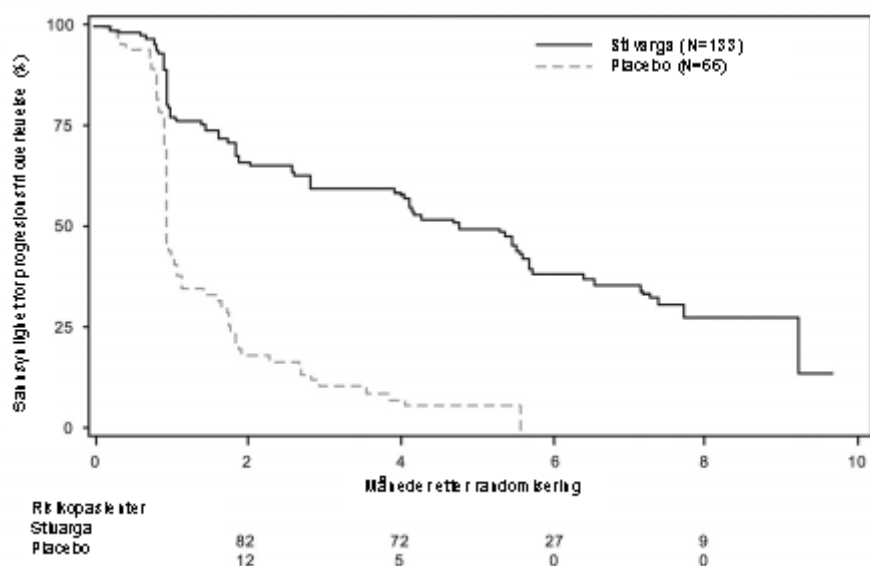
Resultatene etter 144 uker i FAS (full analysis set) populasjonen er presentert i tabellen under.

Effektparameter	Hasardratio* (95 % KI)	P-verdi (ensidig)	Median (95 % KI)	
			Stivarga pluss BSC [§] (N=133)	Placebo pluss BSC [§] (N=66)
Progresjonsfri overlevelse	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 måneder (4,0; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
Tid til progresjon	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 måneder (4,1; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
Total overlevelse	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

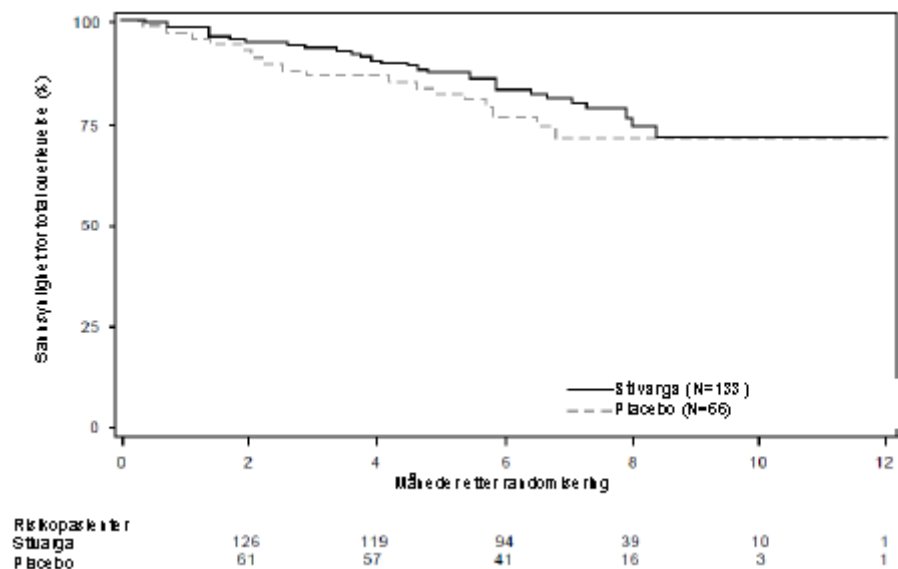
[§] Beste støttebehandling
 * Hasardratio <1 i favør av Stivarga
 ** NR: ikke nådd

Figurene under viser til Kaplan-Meier kurvene for PFS og OS

Figur 2 Kaplan-Meier estimatene for PFS



Figur 3 Kaplan-Meier estimatene for OS



56 pasienter som fikk placebo pluss BSC, fikk dessuten åpen regorafenib etter crossover etter sykdomsprogresjon, og totalt 41 av pasientene som fikk regorafenib pluss BSC fortsatte behandling med regorafenib etter sykdomsprogresjon. Median sekundær PFS (bestemt ut fra utprøverens vurdering) var henholdsvis 5,0 og 4,5 måneder.

Utfallsmålet OS ble korrigert for crossover ved hjelp av to statistiske metoder (rank preserving structural failure time, RPSFTM, og iterative parameter estimation, IPE, metodene). Ikke korrigert og korrigert vises i tabellen under:

	Regorafenib + BSC group (N=133)	Placebo + BSC group (N=66)
Number of patients with event (%)	29 (21.8)	17 (25.8)
HR (95% CI): uncorrected	0.772 (0.423, 1.408)	
p value (one-sided from log rank test)	0.198896	
HR (95% CI): corrected for crossover, RPSFT correction method*	0.537 (0.286, 1.007)	
p value (one-sided from log rank test)	0.024725	
HR (95% CI): corrected for crossover, IPE correction method**	0.565 (0.302, 1.055)	
p value (one-sided from log rank test)	0.034931	

Oppdatert data for OS korrigert for cross over er blitt publisert i ASCO 2015 (6).

For en mer fullstendig oversikt over studien og bivirkningsprofil henvises det til (4, 7).

Pågående studier

En oversikt over pågående studier finnes i Appendiks 2 pågående studier.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener GRID studien er relevant for å belyse effekten av regorafenib mot BSC. Videre i rapporten er det kun effektdata og resultater mot BSC som beskrives og vurderes.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt sammenligning mot imatinib høydose nærmere. Modell og inputdata for denne sammenligningen er ikke validert av Legemiddelverket og kan ikke refereres til i fremtidige utredninger før dette er gjort.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

- Norsk klinisk praksis
Basert på tidligere metodevurderinger (8) antar Legemiddelverket at denne pasientpopulasjonen har en gjennomsnittsalder på 58-60 år. Det er en viss usikkerhet rundt hva pasientens Performance Status (PS) er hos disse pasientene men det kan antas at en del pasienter kan ha en PS \geq 2, med flere enn 3 tumor lokasjoner. Behandlingen med imatinib og en annen generasjon TKI (sunitinib) skal være forsøkt.
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Den kliniske studien effektdata hentes fra (GRID studien) gjenspeiler den pasientpopulasjonen som antas vil bli behandlet med regorafenib. Allikevel ser Legemiddelverket at pasienter med livskvalitetsstatus 2 (PS) eller høyere ble ekskludert fra de kliniske studiene. Det er begrensede data fra pasienter med PS \geq 2. I tillegg hadde pasientene blitt behandlet med Imatinib i over 18 måneder og deretter med sunitinib.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Populasjonen som benyttes i modellen er basert på pasientpopulasjonen i GRID.
- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket mener det er god sammenheng mellom pasientpopulasjonen som er relevant i norsk klinisk praksis, i effektdokumentasjon som metodevurderingen baseres på og den innsendte modellen. Pasienter med livskvalitetsstatus 2 (PS) eller høyere ble ekskludert fra de kliniske studiene. Dette kan medføre en viss usikkerhet når man overfører de kliniske data til norsk klinisk praksis når det gjelder effektestimater og/eller livskvalitetsvekter. I hvilken grad er vanskelig å anslå. Det er usikkert om de norske pasientene er behandlet med imatinib i 18 måneder, men Legemiddelverket antar at en kortere behandlingstid ikke vil påvirke resultatene i særlig grad.
- Legemiddelverket godtar Bayers tilnærming, men tar forbehold om i hvilken grad eksklusjon av pasienter med PS \geq 2 kan påvirke resultatene. Sensitivitetsanalyser i forhold til lavere effekt og/eller dårligere livskvalitetsvekter vil belyse betydningen av denne usikkerheten for resultatene.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.2 INTERVENSJON

- Norsk klinisk praksis
Det er ingen grunn til å anta at norsk klinisk praksis vil avvike fra doseringsregimet angitt i SPCen eller å ikke følge forsiktighetsreglene dersom toksisitet/ bivirkninger.
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
I den innsendte studien finnes det en andel pasienter som, grunnet toksisitet og /eller bivirkninger må redusere eller seponere regorafenib. Den dosereduksjonen eller seponeringen kan være midlertidig eller varig. Gjennomsnittsdosering i studien var 139 mg, noe som gjenspeiler at noen pasienter kan ha behov for en midlertidig /varig dosereduksjon eller seponering.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
I den innsendte modellen behandles pasientene med regorafenib 139 mg i 3 uker med en ukers pause, i fire ukers sykluser.
- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon og modell er i overens med norsk klinisk praksis.
- Legemiddelverket godtar Bayers tilnærming når det gjelder intervensjonen.

3.3 KOMPARATOR

- Norsk klinisk praksis
Regorafenib kan kun brukes hos pasienter med ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib. Sunitinib har ikke forhåndsgodkjent refusjon for GIST.

Det finnes ikke andre legemidler i det norske markedet som har indikasjon som tredjelinje-behandling (etter imatinib og sunitinib). Imatinib i høydose (800 mg daglig) kan brukes dersom pasienter har tegn på sykdomsprogresjon.

Regorafenib har kun indikasjon hos pasienter som tidligere har brukt både imatinib og sunitinib. Legemiddelverket antar at pasienter som har progrediert på imatinib vil forsøke høydose imatinib før det brukes sunitinib. Legemiddelverket antar at dersom pasientene behandles med en annen generasjon TKI før imatinib høydose forsøkes, vil ikke disse pasientene tilbake til høydose imatinib dersom annengenerasjon TKI ikke er effektivt. Legemiddelverket anser BSC som mest relevant komparator for denne metodevurderingen.

- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Bayer har sendt dokumentasjon for både BSC og imatinib høydose som komparator. Dokumentasjon mot BSC er basert på GRID studien. Dokumentasjon mot imatinib høydose er basert på en indirekte sammenligning.

- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Modellens base case er basert på effektforskjeller sammenlignet mot BSC.
- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket anser BSC som mest relevant komparator. Innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig for å dokumentere effektforskjeller mellom regorafenib og BSC brukt i metodevurderingen.
- Legemiddelverket godtar kun BSC som komparator. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt sammenligning mot imatinib høydose nærmere. Modell og inputdata for denne sammenligningen er ikke validert av Legemiddelverket.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

- Innsendt klinisk dokumentasjon
Effektdata baseres hovedsakelig på GRID studien. Utfallsmålene fra studien og relevante for søknaden er: PFS, OS (korrigert for crossover og oppdatert data fra ASCO 2015), tid til progresjon (TTP), objektiv respons rate (ORR), HRQoL (anvendte instrumenter er (EORTC QLA-C30 versjon 3.0 og Euro Qol EQ-5D) samt bivirkninger.
Utfallsmålet PFS var primært endepunkt og det anses som et relevant endepunkt i klinisk praksis. Sekundær endepunkt var OS. Det antas at et bedre estimat for PFS vil være korrelert med en høyere OS. Det er noen artikler som tyder på dette, men man kan ikke fastslå denne korrelasjonen på generelt grunnlag. Allikevel tyder oppdaterte data på at pasientene fra GRID studien har bedre OS sammenlignet med BSC (langtidsdata korrigert for cross-over). Disse data er foreløpig usikre (svært få pasienter).
- Innsendt modell.
Effektdata for PFS estimatene er hentet fra FAS-populasjonen i studien (GRID), det vil si alle randomiserte pasienter. Effektestimaterne for OS er hentet fra en oppdatert analyse som ble publisert under ASCO i 2015 (6). I modellen kan det også benyttes andre utfallsmål, som TTP.

For å ekstrapolere disse effektestimaterne over lang tid i modellen benyttes det en kombinasjon av Kaplan-Meier-kurver og parametrisering basert på studiedata fra GRID. Bayer har valgt å benytte Kaplan-Meier kurver der data er tilgjengelig, og ekstrapolert utover dette ved parametrisering fra siste tilgjengelige data-punkt.

Data som ligger til grunn for Kaplan-Meier- og parametriseringskurvene for å modellere andel pasienter i PFS og OS er fra GRID. For PFS er dataene benyttet direkte i Kaplan-Meier-kurvene. For OS ligger også data fra GRID til grunn, men det var tillatt med crossover i studien ved progresjon. Dette medførte at 85 % av pasientene i BSC-armen i studien ble behandlet med regorafenib ved progresjon. Dette er forsøkt justert for ved hjelp av to metoder, henholdsvis Iterative Parameter Estimation (IPE) (9) og Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) (10). Bayer valgte justering ved IPE i sin base case.

Valg av parametriseringsfunksjon er basert på summen av AIC for de to armene, dvs. den parametriseringen som i sum har lavest AIC. Dette medførte funksjonsvalgene log-normal for PFS, og eksponensiell for OS. Weibull ble testet i en scenario-analyse fordi den ble vurdert som mest klinisk relevant av kliniske eksperter.

Bayer har forsøkt å validere dataene eksternt ved å sammenligne med historiske data. En sammenligning av de estimerte overlevelseskurvene synes å stemme godt med de som er basert på GRID. Å benytte disse dataene er lagt inn som et valg-alternativ for kilde til OS i modellen. Det er også mulig å velge å benytte en gitt hazard ratio (fra studien eller selvvalgt) i modellen.

- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket mener det er benyttet relevante utfallsmål i både klinisk dokumentasjon og i modellen og disse er i samsvar med klinisk praksis.

Legemiddelverket mener det er riktig å korrigere for crossover og at IPE er mest korrekt i dette tilfellet. Videre mener Legemiddelverket at det er bedre å fullparametrisere i dette tilfellet. Å ekstrapolere fra siste datapunkt ser tilsynelatende ut til å feilestimere etter median overlevelse, og etter hvert forholdsvis mye. En fullparametrisert kurve gir ikke store utslag i resultatene, men modellerer disse ujevnhetene bedre.

Hvilken parametrisisk funksjon som benyttes er godt diskutert, men Legemiddelverket mener den kliniske vurderingen av realismen i kurvene er svært viktig i tillegg til den tekniske vurderingen basert på AIC. Dersom den parametriske funksjonen antyder en vedvarende overlevelse for en andel av pasientene som ikke virker rimelig i en klinisk vurdering så er det verd å revurdere valg av funksjon. Legemiddelverket mener det er rimelig å benytte Weibull som den beste parametriske tilnærmingen når man ser både på AIC og vurderer resultatene visuelt. Valg av parametrisisk funksjon gir ingen avgjørende utslag for resultatet av analysen.
- Legemiddelverket godtar PFS og OS som relevante utfallsmål. Legemiddelverket godtar korrigerende for crossover ved IPE. Legemiddelverket endrer metode for ekstrapolering til Weibull-funksjon både for PFS og for OS for både intervensjon og komparator og velger å fullparametrisere overlevelseskurvene.

3.4.2 Bivirkninger

- Innsendt klinisk dokumentasjon
Bivirkningene er dokumentert under MT prosessen og en fullstendig oversikt over disse finnes i regorafenibs preparatomtale (4).
- Innsendt modell
I modellen er det kun grad 3-4 bivirkninger som forekom i mer enn 2% av pasientene som er inkludert. Dette er i henhold til artikkelen fra Demetri et al (5). Artikkelen rapporterer kun bivirkninger som hender i minst 10% av den totale pasientpopulasjonen.
- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket etterspurte en forklaring på hvorfor de mest alvorlige bivirkninger (som er mindre sjeldne enn 3 %, men ikke svært sjeldne) ikke er inkludert i modellen. Dette gjelder for eksempel alvorlig leverskade, blødninger og gastrointestinal perforasjon. Alternativt en diskusjon og bedre begrunnelse for hvorfor dette ikke er relevant. Legemiddelverket mener at å henvise til enkeltartikler når data fra RTC og MT foreligger for å utelate relevante bivirkninger ikke er akseptabelt. Legemiddelverket mener at hvorvidt bivirkningene inkluderes eller ikke i modellen bør baseres på data fra RTCene når disse finnes og at en konkret redegjørelse for hvorfor noen bivirkninger inkluderes eller ikke bør fremlegges fremfor å henvise til andre artikler uten videre.

Legemiddelverket etterspurte utdypende informasjon om dette, og Bayer redegjorde for grunnen for å ikke inkludere overnevnte alvorlige men sjeldne bivirkninger. Legemiddelverket har godtatt redegjørelsen levert av Bayer.

- Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon om bivirkninger og måten disse er anvendt på i denne modellen.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

- Innsendt dokumentasjon
Helsenytte ble målt direkte i GRID studien ved det sykdomsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D (11). En analyse med EQ-5D fra GRID ble publisert i 2015 (12). Bayers analyse viste ingen forskjell mellom regorafenib+BSC og placebo+BSC ved EORTC QLQ-C30. Det var heller ingen signifikant forskjell i helsenytte mellom regorafenib+BSC og placebo+BSC målt ved EQ-5D (12). Det var derimot forskjell i helsenytte avhengig av om pasienten forble i progresjonsfri tilstand eller fikk sykdomsprogresjon. Det ble gjennomført et litteratursøk etter norske data for livskvalitet, men søket ga ingen treff. Bayer mente data for livskvalitet fra GRID studien var tilstrekkelig og har derfor ikke innhentet data fra litteraturen.

- Innsendt modell

I Bayers analyse er det benyttet UK-tariff for EQ-5D data fra GRID, Dolan et al (13). Bayer har også undersøkt resultatene dersom det benyttes svensk tariff, Burström (14). Nyttevektene i de to tilfellene er som vist i tabell under:

Tabell 2: Nyttevekter benyttet i modellen

	UK tariff	Svensk tariff
Progresjonsfri	0,743	0,850
Progrediert	0,703	0,814
Død	0	0

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er bra at det er innhentet livskvalitetsdata i studien. Dette er alltid en fordel selv i tilfeller der det likevel benyttes eksterne kilder for helsenyttedata. Det er bra det er gjort et litteratursøk etter norske nyttevekter. Det ga ingen treff, og det kunne da med fordel vært gjort et bredere søk for å validere vektene. I hvilken grad diskontinuering og avblinding av studien påvirket EQ-5D vektene som ble funnet er usikkert. Dette bidrar til usikkerhet, men Legemiddelverket aksepterer bruken av livskvalitetsdata fra studien.

Det er relativt stor forskjell i vektene avhengig av hvilken tariff som benyttes. Dette er ikke avgjørende i denne saken så Legemiddelverket har ikke gått nærmere inn i dette. Både britiske og svenske data anses ofte som representative for en tilsvarende norsk populasjon i mangel av norske data. Burström gir i dette tilfellet nyttevekter for både PFS og progresjon som kan virke høye. Å basere analysen på UK-tariff gir litt dårligere resultater og er derfor mer konservativt. Legemiddelverket velger å akseptere Bayers bruk av britisk tariff.

- Legemiddelverket godtar Bayers helsenyttedata slik de er benyttet i modellen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes regorafenib med BSC.

Bayer har sendt inn analyser både mot BSC, og mot høydose imatinib. Som tidligere beskrevet (3.3) mener Legemiddelverket det er analysen mot BSC som er relevant å vurdere. Analysen mot imatinib er derfor ikke beskrevet eller vurdert nærmere her.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

- Modellbeskrivelse

Bayer har sendt inn en arealet under kurven-modell med tre tilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri (PF), progresjon og død. Pasientene som starter i modellen (i PF) er i progresjon etter tidligere behandling. Tilstanden progresjonsfri reflekterer derfor den tilstanden pasientene er i når de starter/ville startet behandling med regorafenib.

Modellen er analog til en Markov-modell (som vist i figur 4), men der tid til hendelse-kurvener definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid. Pasientene starter i PF tilstand og kan over tid enten bli værende, de kan få progresjon eller de kan dø. PF er også delt i på og av behandling. Hvor mange pasienter og hvor lenge er man i PF status i behandling eller i PF status, men har midlertidig seponert behandling, er hentet fra data fra studien.

Pasientene kan modelleres direkte fra PF status til død eller fra PF status via progredierte status og deretter videre til død. Dette avhenger av et valg i modellen der man kan velge en PF- eller tid til progresjon (TTP)-tilnærming, derfor er denne overgangen stiplet i Figur 4. Pasienter som har progrediert kan enten forbli i tilstanden progresjon eller kan dø men kan ikke reversere til ikke-progredierte status.

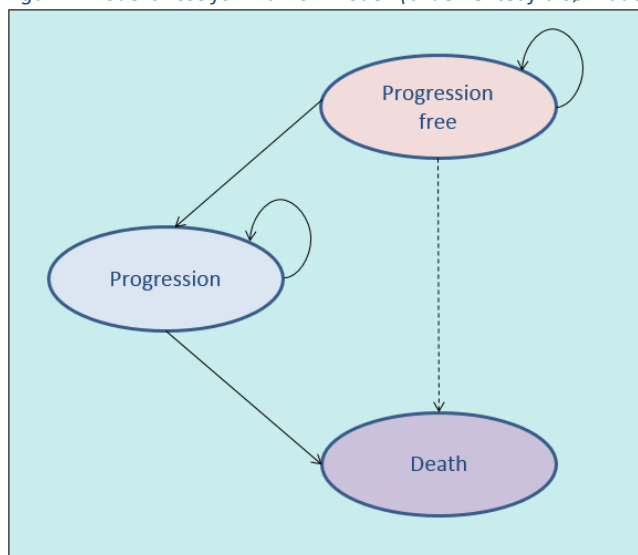
Andelen pasienter i progredierte tilstand er differansen mellom PF og død. For nærmere om parametrisering og ekstrapolering se avsnitt 3.4.1.

Tilstanden død i modellen er en absorberende tilstand.

Modellen har 28-dagers sykluser, og for hver syklus summeres kostnader og helsegevinst på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand og behandlingen de får. I progredierte tilstand har Bayer lagt til grunn at pasientene vil få videre behandling med andre TKI'er (de fleste av dem utenfor indikasjon).

Bivirkninger er inkludert i modellen som engangskostnader ved oppståtte hendelser.

Figur 4: Modellskisse for Markov-modell (bilde hentet fra søknaden)



- Legemiddelverkets vurdering
Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er både transparent, oversiktlig og viktige forutsetninger er enkle å endre. Legemiddelverket mener det er fordelaktig at det tilrettelegges for enkelt å kunne endre sentrale forutsetninger som variable og parametere, og velge forskjellige parametriseringer.

Når det gjelder videre medikamentell behandling av progredierte pasienter med annen generasjon TKler er Legemiddelverket uenige i måten Bayer har redegjort for bruken av andre TKler og hvordan denne bruken er anvendt i modellen. Hva som anvendes og i hvilken grad vil i varierende grad påvirke ICER. Legemiddelverket har ikke utredet bruken nærmere, og anvendelsen av TKler etter progresjon med regorafenib slik det er gjort i modellen er derfor ikke validert slik at det kan benyttes uten videre i andre søknader. Legemiddelverket har i sensitivitetsanalyser undersøkt i hvilken grad dette påvirker beslutningen.

- Legemiddelverket godtar i hovedsak Bayers forutsetninger og den innsendte modellen, men velger (som beskrevet over i avsnitt 3.4.1) fullparametrisering ved Weibull-funksjonen for overlevelseskurvene både for PFS og OS.

4.1.1 Analyseperspektiv

- Innsendt dokumentasjon
Hovedanalysen er gjort i et begrenset samfunnspektiv uten indirekte kostnader. Indirekte kostnader er inkludert i en scenarioanalyse.

Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4 %.

Bayer har valgt en tidshorison på 10 år. Dette er begrunnet med at da vil de fleste pasientene være døde i modellen.

- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket mener perspektiv, diskontering og tidshorison er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (15). Tidshorisonen bør være så lang at alle forskjeller mellom legemidlene fanges opp, og dersom legemidlene påvirker overlevelsen så skal et livstidsperspektiv brukes. Pasienter som behandles for GIST har dårlig prognose, og i modellen er kun halvparten av pasientene som behandles med regorafenib i live etter omtrent 1,5 år. Etter 5 år vil det i modellen kun være omtrent 10 % av pasientene på regorafenib som er i live, 9 % av imatinib-pasientene og under 0,5 % av pasientene i BSC-armen. I hvilken grad tidshorisonen påvirker resultatene er nærmere undersøkt i sensitivitetsanalyser, avsnitt. Legemiddelverket mener Bayers valg er rimelige.
- Legemiddelverket godtar Bayers valg av perspektiv for hovedanalysen.

4.1.2 **Kostnader (input data)**

Direkte kostnader

- Innsendt dokumentasjon
Bayer sendte en prissøknad på oppfordring fra Legemiddelverket, da prisen var over et år gammel ved søknadstidspunktet. Legemiddelkostnadene for komparator og for TKI'ene er også endret. Oppdaterte maksimalpriser er benyttet i modellen.

Bayer har gjort anslag på rutinebehandling av pasientene. Dette er gjort med utgangspunkt i behandlingsretningslinjene (1), og deretter kontrollert av klinisk ekspert. Rutinebehandling inkluderer bl.a. CT-scan, blodprøver/blodtelling, T4, TSH, Kreatinine, leverfunksjon og røntgen og er anslått å koste 3 224 NOK per syklus. Kostnader til behandling ved livets slutfase er basert på refusjonsrapporten til Zytiga (16) og er satt til 65 220 NOK.

Det er også anslått kostnader for de inkluderte bivirkningene HFSR, diaré og hypertensjon. Det er gjort forutsetninger for fordeling av behandling i og utenfor sykehus med henholdsvis 1 % i sykehus og 99 % utenfor sykehus. Behandling utenfor sykehus innbefatter legebesøk og legemidler, mens behandling i sykehus er basert på DRG-satser fra ISF. Dette gir satser på 1 417 NOK, 911 NOK og 839 NOK for henholdsvis HFSR, hypertensjon og diaré.

- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket mener Bayer har beskrevet metodene som ligger til grunn for kostnadsberegningene godt. Det er benyttet rimelige data der de finnes, men det er lagt en del antagelser til grunn i mangel av bedre data. Resultatene er vurdert av klinisk ekspert, men dette vil likevel medføre usikkerhet. Det er for eksempel ikke gjort noe forsøk på å sannsynliggjøre at kostnader i livets slutfase for prostatakreft pasienter (Zytiga, (16)) er representative for GIST pasienter. Samtidig så er kostnadene like for intervensjon og komparator, unntatt for selve legemidlene, og det er dermed frekvensen av de forskjellige

hendelsene som medfører eventuelle forskjeller. For rutinebehandling og behandling i livets slutfase er det ingen forskjell i frekvens ettersom alle pasientene vil ende opp i tilstanden død i løpet av analysens varighet. En relativt kort tidshorisont medfører at heller ikke eventuell forskjell i tidspunkt for hendelsene har særlig påvirkning på resultatet som følge av diskontering. Kostnader i livets slutfase påvirker totalkostnadene for både regorafenib og BSC, men selv når de settes til 0 NOK eller 150 000 NOK så endres ikke IKER mer enn noen tusen opp eller ned. Legemiddelverket aksepterer derfor disse kostnadene fordi de har liten påvirkning på resultatet, men har ikke validert kostnadene slik at de uten videre kan legges til grunn i andre sammenhenger.

Det gjør at når det gjelder kostnader så er det i hovedsak legemiddelkostnader som driver resultatene. Resultatet ved variasjon av kostnaden for regorafenib fra 10-120 % av dagens kostnad er vist i avsnitt 4.2.3. Når det gjelder bruken av annen medikamentellbehandling etter progresjon, har Legemiddelverket valgt å ikke endre dette i modellen da det i sensitivitetsanalyser ikke virker avgjørende for resultatet.

- Legemiddelverket godtar kostnadene som Bayer har benyttet i analysen.

Indirekte kostnader

- Innsendt dokumentasjon
Bayer har gjort beregninger i et begrenset samfunnsperspektiv både med og uten produksjonsvirkninger. Resultatene er først presentert uten produksjonsvirkninger, og deretter er det vist hva resultatet blir dersom produksjonsvirkninger inkluderes i en scenarioanalyse. Det er antatt at 10 % av pasienter som er i hhv. progresjonsfri- og i progrediert tilstand er i arbeid, og Bayer har basert dette på klinisk ekspertuttalelse.

Det er tatt utgangspunkt i gjennomsnittslønn for kvinner og menn fra SSB (17) og arbeidsgiverutgifter på 13,2 %.

- Legemiddelverkets vurdering
Bayers forutsetninger for indirekte kostnader er gjort tilstrekkelig rede for. Inkludering av produksjonsvirkninger påvirker IKER ved å redusere denne med i overkant av 60 000 NOK. Legemiddelverket mener det er usikkerhet i å kun basere anslagene på ekspertvurdering, men i dette tilfellet er det ikke avgjørende for resultatene og det er derfor ikke hensiktsmessig, i forhold til innsatsen det trolig vil kreve, å skaffe ytterligere informasjon.

Bayers beregninger av lønn er også rimelige, men av hensyn til prinsippet om likebehandling er det ikke ønskelig å skille mellom lønn for menn og kvinner. Felles gjennomsnittslønn er derfor tilstrekkelig. Legemiddelverket har publisert forslag til beregninger tidligere og der er det lagt inn en arbeidsgiveravgiftssats for å ta høyde for faktiske kostnader som er høyere enn Bayers 13,2 %.

- Legemiddelverket godtar på bakgrunn av ovennevnte merknader Bayers metode for å beregne indirekte kostnader. Legemiddelverket mener anslaget for andel pasienter som

kunne være i arbeidet er for usikker og har ikke validert det. Legemiddelverket godtar derfor denne analysen kun som en scenarioanalyse og uten å legge vesentlig vekt på resultatet.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Bayers analyse

Tabell 3: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Regorafenib	BSC	Differanse
Totale kostnader	574 787	339 644	235 143
Totale QALYs	1,45	0,95	0,50
Totale leveår	2,03	1,35	0,69
Merkostnad per vunnet QALY			470 311
Merkostnad per vunnet leveår			343 045

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

Fullparametriserte overlevelseskurver.

Weibull for både PFS og OS.

Resultater Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under.

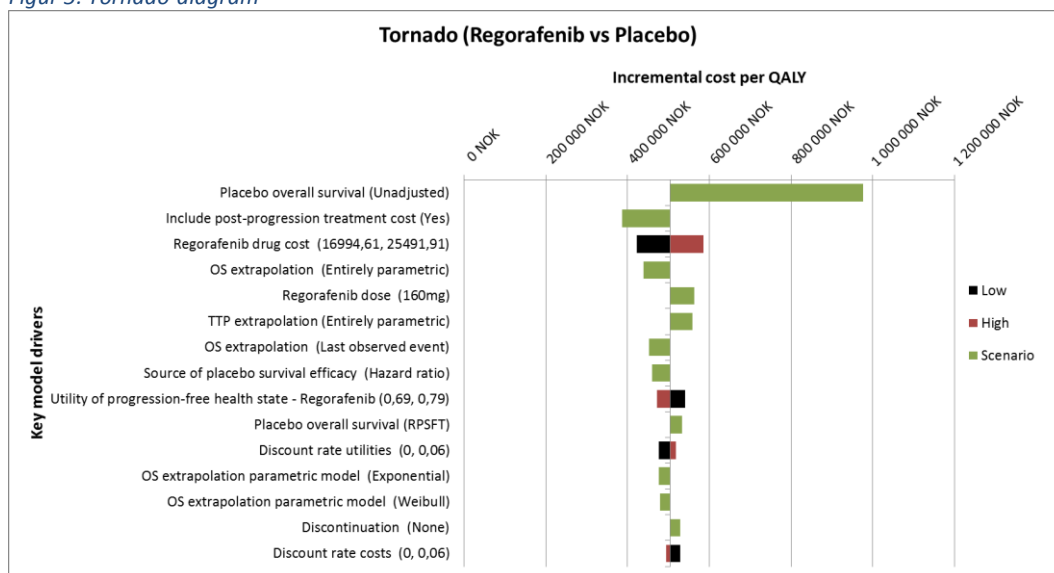
Tabell 4: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Regorafenib	BSC	Differanse
Totale kostnader	578 219	297 494	280 725
Totale QALYs	1,45	0,83	0,63
Totale leveår	2,04	1,17	0,87
Merkostnad per vunnet QALY			447 787
Merkostnad per vunnet leveår			322 651

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

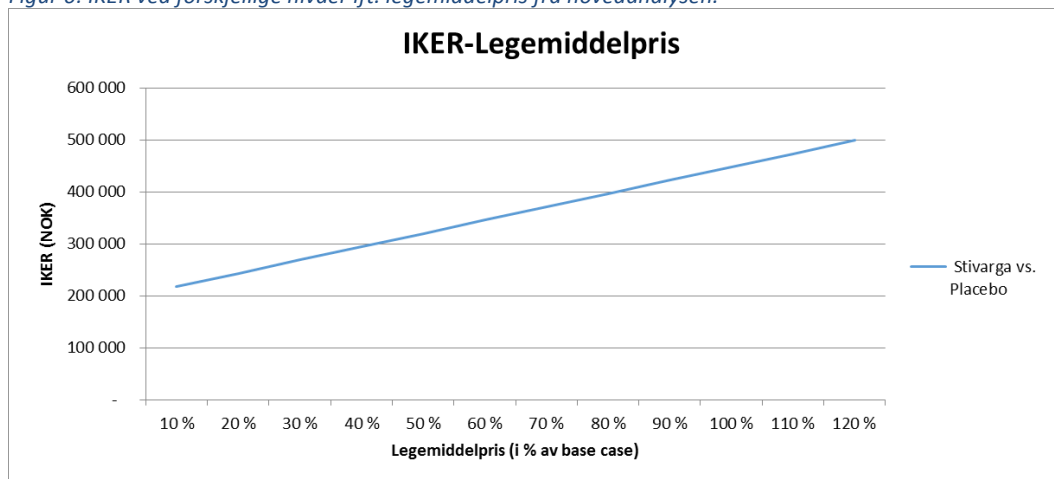
Enveis sensitivitetsanalyser er vist i figur under. Resultatene indikerer at crossover-justeringen betyr mest for modellresultatene, og er den eneste parameteren som varierer nok til å kunne påvirke beslutningen.

Figur 5: Tornado-diagram



Legemiddelkostnad påvirker også IKER. Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer er vist i figur under.

Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra hovedanalysen.



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

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

I hovedanalysen er merkostnad for regorafenib, sammenlignet med BSC:

447 787 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

322 651 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av regorafenib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet samt usikkerhet så er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår for regorafenib i hovedanalysen innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling for GIST.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at preparatet får refusjon. En ser derfor på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Bayer har tatt utgangspunkt i totalpopulasjonen i Norge og årlig vekst hentet fra SSB (18). Deretter har de på bakgrunn av insidens på 0,0014 % for GIST fra Sandvik et al. 2011 (19) funnet en total GIST-populasjon. Av disse er det forutsatt at 50 % er inoperable / metastaserende Sandvik et al. 2011. Av disse er det antatt at 80 % er behandlet med imatinib Revheim 2014 (20), og av disse igjen er det antatt at 92,5 % er behandlet med imatinib og sunitinib. Av disse vil 92,5 % være aktuelle for behandling med regorafenib (Stivarga). Dette gir en potensiell pasientpopulasjon for behandling med regorafenib på i underkant av 30 per år.

Antall pasienter som Bayer forventer vil bli behandlet med regorafenib i de første fem årene er presentert i tabell 5. Dersom regorafenib ikke får forhåndsgodkjent refusjon er antall pasienter som anslått av Bayer vist i tabell 6. Som følge av anslagene over og at det er relativt få pasienter er det benyttet desimaler i beregningene under.

Tabell 5: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med regorafenib over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Stivarga (regorafenib)	18,36	21,24	23,37	24,20	24,76
Glivec (imatinib)	5,25	2,65	0,81	0,27	-
Sutent (sunitinib)	-	-	-	-	-
Nexavar (sorafenib)	-	-	-	-	-
BSC	2,62	2,65	2,69	2,72	2,75
Kliniske studier	-	-	-	-	-
Totalt	26,23	26,55	26,86	27,19	27,51

Tabell 6: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med regorafenib den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Stivarga (regorafenib)	-	-	-	-	-
Glivec (imatinib)	10,49	10,62	10,75	10,87	11,00
Sutent (sunitinib)	-	-	-	-	-
Nexavar (sorafenib)	2,62	2,65	2,69	2,72	2,75
BSC	2,62	2,65	2,69	2,72	2,75
Kliniske studier	10,49	10,62	10,75	10,87	11,00
Totalt	26,23	26,55	26,86	27,19	27,51

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelkostnadene er de samme som er benyttet i den helseøkonomiske modellen men inkludert mva. I tredjelinje er behandlingens lengden for regorafenib hentet fra registrert behandlingstid i GRID, mens det er antatt at den er lik for sorafenib. For imatinib er median PFS fra RIGHT (21) benyttet.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

Dersom regorafenib får refusjon anslår Bayer at de overtar nesten hele markedet, mens dersom refusjon ikke innvilges vil det ikke selges noe. Salget vil da fordeles mellom imatinib og sorafenib. Bayers estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning av regorafenib ved GIST.

	2017	2018	2019	2020	2021
Stivarga (regorafenib) får refusjon	3 068 513	3 387 098	3 627 344	3 728 585	3 802 531
Stivarga (regorafenib) ikke refundert	991 643	1 003 543	1 015 585	1 027 772	1 040 106
Budsjettvirkning av anbefaling	2 076 869	2 383 555	2 611 759	2 700 813	2 762 426

Budsjettvirkningene er usikre, men det er relativt få pasienter så er det begrenset hvor store budsjettvirkningene kan bli selv om estimatene er feil. Samtidig er det anslått null salg av Stivarga dersom det ikke innvilges refusjon, det er trolig konservativt. Det er heller ikke gjort fradrag for eventuelt salg på individuell refusjon eller for egenandeler, dette vil også redusere budsjettvirkningene. Legemiddelverket har derfor akseptert Bayers estimer og har ikke vurdert den anslåtte markedsutviklingen nærmere.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med regorafenib (Stivarga) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på i underkant av 3 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det er senere i saksbehandlingen kommet en søknad for regorafenib til behandling av mCRC. Denne vil ha større budsjettvirkninger, men selv med begge indikasjonene til sammen er det lite trolig at budsjettvirkningene vil være over bagatellgrensen.

6 DISKUSJON

6.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Legemiddelverket vurderer at GIST oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften.
- *Kriteriet for langvarighet er oppfylt*
Legemiddelverket mener at GIST oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Innsendt dokumentasjon har en variabel kvalitet, men Legemiddelverket mener den er god nok til å kunne dokumentere effektforskjeller mellom regorafenib og BSC. Legemiddelverket, godtar innsendt dokumentasjon for å belyse den relative effekten mot BSC men ikke mot imatinib høydose.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av regorafenib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig tilsier at kriteriet for at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen er oppfylt.

7 KONKLUSJON

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

Statens legemiddelverk, 18-10-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

seksjonssjef

Fredrik Holmboe

Pilar Martin Vivaldi

Saksutredere

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av sarkom. In: Helsedirektoratet, editor. 2015.
2. Group EESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. . Ann Oncol, 2014 25 Suppl 3: p. iii21-6.
3. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften). Lovdata.no.
4. Preparatomtale (SPC). European Medicines Agency.
5. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2013;381(9863):295-302.
6. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Joensuu H, Schaefer KB, et al., editors. An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID). ASCO Annual Meeting Proceedings; 2015.
7. European public assessment report (EPAR) for Stivarga. European Medicines Agency.
8. Refusjonsrapport imatinib (Glivec) preparat til behandling av kronisk myelogen leukemi (KML) og gastrointestinale stromale tumorer (GIST). Statens Legemiddelverk; 2010.
9. Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. Statistics in medicine. 2002;21(17):2449-63.
10. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Communications in Statistics-Theory and Methods. 1991;20(8):2609-31.
11. Bayer. Amended Clinical Study Report GRID. 2012.
12. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. Gastric Cancer. 2014;18(3):627-34.
13. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey: Centre for Health Economics University of York, UK; 1995.
14. Burström K, Sun S, Gerdtham U-G, Henriksson M, Johannesson M, Levin L-Å, et al. Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states. Quality of life research. 2014;23(2):431-42.
15. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Statens Legemiddelverk; 2012.
16. Refusjonsrapport Abirateronacetat (Zytiga) til 2.linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). Statens Legemiddelverk; 2012.
17. Gjennomsnittlig månedslønn og avtalt månedslønn for alle ansatte per heltidsekvivalent, etter kjønn og arbeidstid: Statistisk sentralbyrå; 2014.
18. Population and population change: Statistisk sentralbyrå; 2015. Available from: <https://www.ssb.no/statistikkbanken/SelectVarVal/Define.asp?MainTable=Rd1222Kv&KortNavnWeb=folkendrkv&PLanguage=1&checked=true>.
19. Sandvik OM, Søreide K, Kvaløy JT, Gudlaugsson E, Søreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. Cancer epidemiology. 2011;35(6):515-20.

20. Revheim M-E, Hole KH, Bruland ØS, Reitan E, Bjerkehagen B, Julsrud L, et al. Multimodal functional imaging for early response assessment in GIST patients treated with imatinib. *Acta Oncologica*. 2014;53(1):143-8.

21. Kang Y-K, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Kim HJ, Lee JJ, Yoo C, et al., editors. Randomized phase III trial of imatinib (IM) rechallenge versus placebo (PL) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of at least both IM and sunitinib (SU): RIGHT study. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2013.

APPENDIKS 1 ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med BSC etter imatinib og sunitinib.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventet kvalitetsjustert levetid (QALE) uten sykdommen). For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 8: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alvorlighetsberegning	
Alder	60 år
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	17,6
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	0,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	16,7
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	95 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17 QALY, og et relativt prognosetap på ca. 95 %.

APPENDIKS 2 PÅGÅENDE STUDIER

Study	Phase	Details (study outcomes and number of patients enrolled)
Regorafenib in GIST		
Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GIST	II	Active, not recruiting. Clinical Benefit as Defined by the Composite of Complete Response, Partial Response and Stable Disease Lasting 16 Weeks or More Per RECIST 1.1 as a Measure of Disease Control; Progression-free Survival (PFS). 34 patients enrolled.
Phase Ib Study of Sunitinib Alternating With Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GIST	I	Number of Participants with Serious and Non-Serious Adverse Events; Number of Participants with Clinical Benefit Rate of at least 30%; Median PFS (mPFS). 35 patients enrolled.
A Randomised Trial of Imatinib Alternating With Regorafenib Compared to Imatinib Alone for the First Line Treatment of Advanced GIST	II	PFS at 24 months (disease progression or death); Objective tumour response rate at 16 weeks; Clinical benefit rate at 16 weeks; Complete response rate; Time to treatment failure; Adverse Events; Overall survival. 240 patients enrolled.
Study of Regorafenib as a 3rd-line or Beyond Treatment for GIST	III	PFS; OS; TTP; Tumor Response; Objective Response Rate; Disease Control Rate (DCR); Duration of Response (DOR). 199 patients enrolled.
Regorafenib Post-marketing Surveillance in Japan	Observational	Number of patients with adverse drug reactions (ADRs), serious AE, and serious adverse drug reactions (SADRs) from the first administration of regorafenib. OS; time to treatment failure (TTF); tumour response; Integration analysis for safety in drug use investigations (DUIs) for both colorectal cancer and GIST. 135 patients enrolled.
Regorafenib in sarcoma		
Phase II Study of Regorafenib in Metastatic Soft Tissue Sarcoma (REGO-SARC)	II	Efficacy and safety of regorafenib in patients with histologically proven metastatic and/or unresectable Soft Tissue Sarcoma after failure or intolerance to doxorubicin (or other anthracycline). PFS Primary Outcome Measure. Patient enrolment (estimated) 192
Regorafenib in Patients With Refractory Liposarcoma, Osteogenic Sarcoma, and Ewing/Ewing-like Sarcomas	II	Primary Outcome Measure: PFS will be evaluated according to RECIST, up to 16 weeks and up to 3 years. 126 patient enrollment (estimated).

A Phase II Study Evaluating Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic Bone Sarcomas (REGO BONE)	II	The primary efficacy endpoint is PFS [defined using RECIST 1.1] after central radiological review. Estimated enrolment: 108 patients.
Daily Oral Regorafenib for Chemotherapy-Refractory, Metastatic and Locally Advanced Angiosarcoma	II	This study is for patients who have angiosarcoma that has gotten worse after they received chemotherapy. Primary Outcome Measure is Progression-Free Survival (PFS) at 4 months. Estimated enrolment: 31 patients.
Regorafenib in Patients With Metastatic Solid Tumors Who Have Progressed After Standard Therapy (RESOUND)	II	Objective is to evaluate the activity of regorafenib in patients with metastatic solid tumors (pancreatic cancer, ovarian cancer, melanoma, sarcoma) who have progressed after standard therapy. Primary Outcome Measure: activity of regorafenib screening, in terms of 2-months PFS rate. Estimated enrolment: 90 patients.
A Randomised Phase II Trial of Imatinib and regorafenib vs imatinib alone for the First Line Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST)	II	Primary Outcome Measure: Progression free survival at 24 months (disease progression or death). Estimated enrolment: 240 patients.

* there are other studies with regorafenib not listed here, as they were not relevant for GIST or sarcoma. Complete list of all trials with regorafenib can be found: www.clinicaltrials.gov

Source: regorafenib in GIST-related trials:

https://clinicaltrials.gov/ct2/results/displayOpt?flds=a&flds=b&flds=i&flds=f&flds=c&flds=j&flds=t&flds=g&flds=n&flds=o&flds=u&submit.fld_opt=on&term=regorafenib+AND+GIST&no_unk=Y&show.flds=Y

Source: regorafenib in sarcoma trials:

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=regorafenib+AND+sarcoma&no_unk=Y

APPENDIKS 3 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette

året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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