

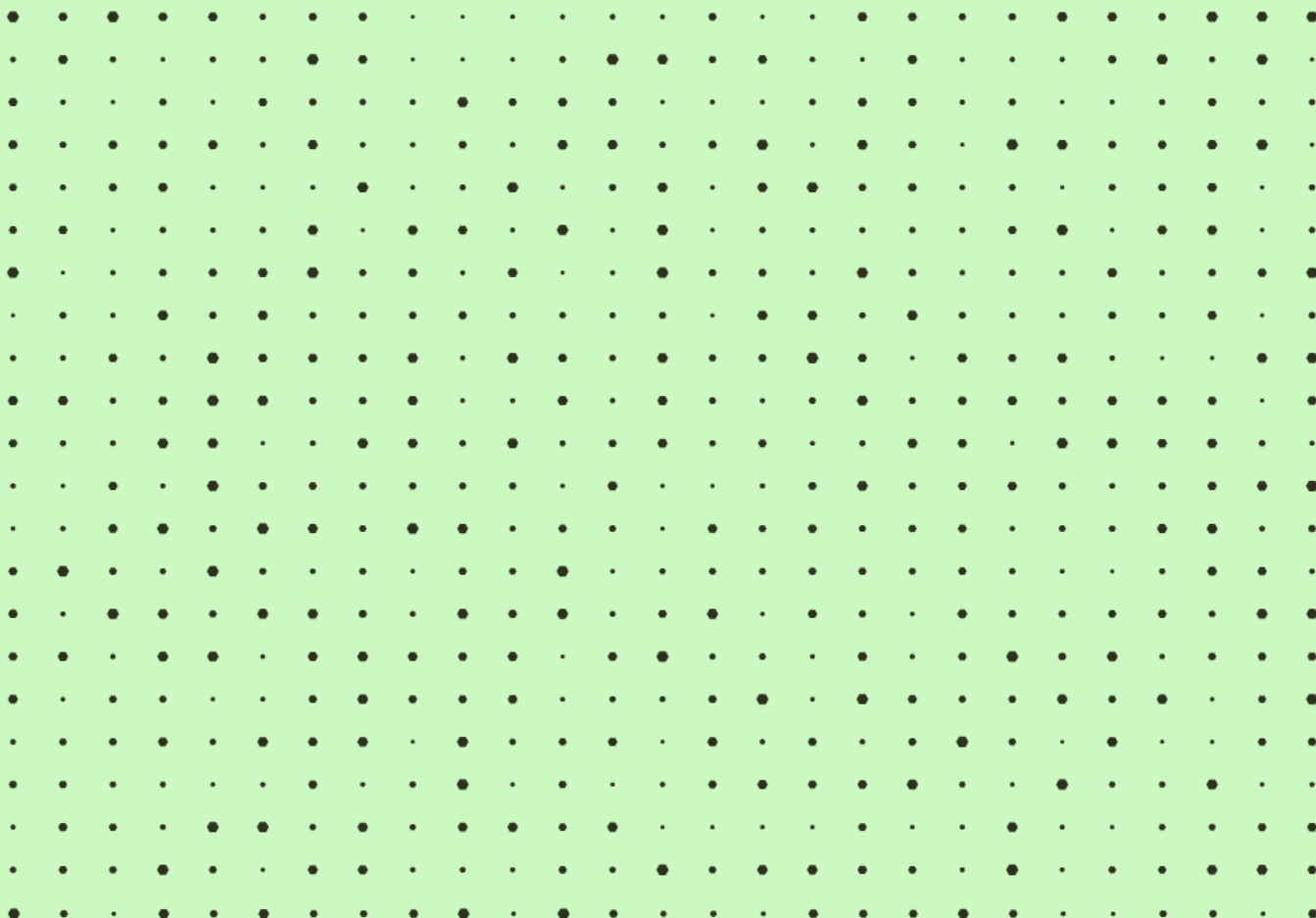
Vedlegg til metodevurdering utført gjennom det nordiske JNHB-samarbeidet, basert på norske priser og forhold.

Ivosidenib (Tibsovo)

i kombinasjon med azacitidin til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskjemoterapi

ID2022_128

18.12.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Tibsovo (ivosidenib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ivosidenib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i det Nordiske samarbeidet om helseøkonomiske vurderinger, Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB, tidligere kjent som FINOSE), se egen rapport på nyemetoder.no. Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Servier, samt konsultasjon med medisinske fageksperter.

Denne rapporten oppsummerer JNHB-vurderingene, og inneholder i tillegg følgende momenter som er relevante for norske forhold:

- Resultater fra den helseøkonomiske analysen med norsk pris for ivosidenib, alle andre legemidler og enhetskostnader knyttet til ressursbruk og bivirkninger og med diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_128: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for Ivosidenib (Tibsovo) i kombinasjon med azacitidin til behandling voksne med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonskjemoterapi.
Legemiddelfirma	Servier
Preparat	Tibsovo
Virkestoff	Ivosidenib
ATC-kode	L01XX62
Aktuell indikasjon	Tibsovo i kombinasjon med azacitidin er indisert for behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132- mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonsterapi
Virkningsmekanisme	Ivosidenib er en hemmer av det mutante IDH1-enzymet. Mutant IDH1 konverterer alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroksyglutarat (2-HG) som blokkerer celledifferensiering og fremmer kreftdannelse. Utover evnen til å redusere 2-HG og gjenopprette celledifferensiering er virkningsmekanismen ikke fullt ut forstått.

Dosering	Den anbefalte dosen er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) tatt oralt én gang daglig. Ivosidenib skal startes ved syklus 1 dag 1 i kombinasjon med azacitidin 75 mg/m ² kroppsareal, intravenøst eller subkutant, én gang daglig på dag 1–7 i hver 28-dagers syklus. Den første behandlingssyklusen med azacitidin bør gis med 100 % av dosen. Det anbefales at pasienter behandles i minst 6 sykluser.
Helseøkonomisk analyse vurdert av JNBH	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY, kostnadssammenstilling* Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

*Servier har levert in kostnad-per-QALY analyse. JNBH/DMP har valgt å presentere en kostnadssammenstilling i tillegg

Akutt myelogen leukemi

Nylig diagnostisert IDH1-mutert AML som er uegnet for intensiv induksjonsbehandling	
Om sykdommen	Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udiffereensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg ukontrollert noe som fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Årlig diagnostiseres om 150-200 pasienter med AML i Norge, og median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år (1). AML er en heterogen sykdom med ulike genetiske endringer som påvirker prognose. Antall pasienter med IDH1 mutasjon i Norge er omtrent 12 % basert på innspill fra en av de rekrutterte medisinske fagekspertene, som igjen referer til tall fra OUS.
Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fagekspertene anslår at omtrent 6-10 pasienter kan være aktuelle for metoden årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Hos yngre pasienter med AML vil behandlingen i hovedsak være et intensivt kjemoterapiregime, eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon (kurativ intensjon). Ikke-intensiv behandling er ofte det beste alternativ til eldre pasienter og pasienter som forventes ikke å tåle intensiv behandling, dvs. har en uakseptabelt høy risiko for behandlingsrelatert mortalitet. Kombinasjonsbehandling med venetoklaks pluss azacitidin regnes som førstevalg til pasienter som ikke ansees å tåle intensiv behandling, og inkluderer også pasienter med IDH1 mutasjon. Medisinske fagekspertene bekrefter at venetoklaks pluss azacitidin er relevant komparator for metoden.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen JNBH/DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med en isocitrat dehydrogenase-1 (IDH1) R132- mutasjon som ikke er kvalifiserte til å motta standard induksjonsterapi.
Intervensjon	Ivosidenib pluss azacitidin (IVO + AZA)

Komparator	Venetoklaks pluss azacitidin (VEN + AZA)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	<u>AGILE</u> : randomisert, dobbeltblindet fase 3 studie med ivosidenib + azacitidin som intervensjon og placebo + azacitidin som komparator <u>VIALE-A</u> : randomisert dobbeltblindet fase 3 studie med venetoklaks + azacitidin som intervensjon og placebo + azacitidin som komparator. Relativ effekt baserer seg på en indirekte sammenligning av AGILE og VIALE-A
Analyseperspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 25 år

JNHB har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Servier og forutsetningene for denne.

Forutsetningene JNHB har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Servier, bortsett fra følgende:

- Antagelse om kurasjon er fjernet
- OS-ekstrapolering med gjennomsnitt av eksponentiell- og Weibull-funksjon
- EFS og behandlingsvarighet ekstrapolering med Weibull-funksjon
- Nyttevekter er endret til 0,769 i EFS med CR/CRi, 0,629 i EFS uten CR/CRi, og 0,57 i PD
- Behandlingsstopp ved 3 år er fjernet
- Medisinkostnadene i analysen inkluderer svinn
- Relativ doseintensitet for venetoklaks er endret til 60 %
- Innleggelse den første behandlingsmåneden er endret til 5 dager for behandling med ivosidenib og 7 dager for behandling med venetoklaks
- Endret frekvens knyttet til monitorering

Kost-nytte analysen til JNHB er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. DMPs analyse legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB, men resultatene er basert på:

- Norske priser for legemidler
- Norske enhetskostnader for ressursbruk
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer

Resultatene fra analysen som legger til grunn mereffekt av IVO + AZA basert på resultater fra den indirekte effektsammenligningen, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	IVO + AZA	VEN + AZA	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 025 727	2 398 826	3 626 902
Totale QALYs	2.10	1.44	0.66
Totale leveår	3.08	2.21	0.87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			5 515 000
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 190 000

Dersom det ikke legges til grunn en mereffekt av IVO + AZA sammenlignet med VEN + AZA, vil en ren kostnadssammenstilling være mer relevant enn en kostnad-nytte-analyse. Gjennomsnittlig

legemiddelkostnad i kostnadssammenstillingen som presenteres av JNHB/DMP er 3,6 millioner NOK mer per pasient behandlet med IVO + AZA enn per pasient behandlet med VEN + AZA.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av ivosidenib i kombinasjon med azacitidin (IVO + AZA) sammenlignet med placebo + acacitidin (placebo + AZA) er dokumentert i den randomiserte, dobbeltblindede, kontrollerte fase 3 studien AGILE (2). Studien inkluderte voksne pasienter med nydiagnostisert AML med IDH1 R132 mutasjon uegnet for intensiv induksjonsbehandling.

Ved median oppfølging på 28,6 måneder hadde 37 (50,7 %) pasienter i IVO + AZA armen og 77,3 % (58) pasienter i placebo + AZA armen en PFS hendelse. Ved 24 måneder var OS-raten 53,1 % (50,4-73) i IVO + AZA armen og 17,4 % (27-49,5) i placebo + AZA armen.

Handlingsprogrammet anbefaler venetoklaks + azacitidin (VEN + AZA) som førstevalg til pasienter som er vurdert til å ikke tåle intensiv behandling (1). Dette bekreftes av de tre medisinske fageksperter rekruttert til å gi innspill til metodevurderingen. VEN + AZA anses som relevant komparator i den helseøkonomiske analysen. Azacitidin monoterapi benyttes sjelden for denne pasientgruppen og DMP vurderer at den ikke er relevant komparator for metoden.

Rekrutterte medisinske fageksperter beskriver et klart klinisk behov for metoden. De nevner at dagens standardbehandling, VEN + AZA, vil være for toksisk for noen pasienter. I tillegg kan metoden være interessant for pasienter med IDH1 mutasjon som er refraktære eller har relapsert etter VEN + AZA og for pasienter med transformert myeloproliferativ tilstand (dvs. pasienter som har AML etter tidligere myeloproliferativ sykdom, MPN).

I mangler på en direkte sammenlignende studie av IVO + AZA mot VEN + AZA har Servier gjort en indirekte sammenligning ved å benytte nettverk metaanalyse (NMA), som sammenligner AGILE med VIALE-A studien for EFS og OS. VIALE-A er en randomisert dobbeltblindet fase 3 studie med VEN + AZA som intervensjon og placebo + AZA som komparator. Studien inkluderte pasienter med nydiagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi. VEN + AZA viste økt median PFS og OS mot azacitidin monoterapi VIALE-A studien.

Det er vesentlige forskjeller i pasientpopulasjonene mellom de to studiene. Mens AGILE kun inkluderte pasienter med IDH1 mutasjon var ikke dette et inklusjonskriterium i VIALE-A og kun en mindre subgruppe (~6%) i studien hadde denne mutasjonen. Punktestimater fra den indirekte sammenligningen (0.62 [KI: 0.36-1.07] for EFS og 0,74 [KI: 0,46-1,18] for OS) av de to populasjonene uavhengig av IDH mutasjon kan indikere at ivosidenib er bedre enn venetoklaks, men konfindensintervallene er brede for begge utfallsmålene og det begrenser muligheten for en pålitelig tolking av effektestimatene mellom IVO + AZA og VEN + AZA. JNHB/DMP vurderer at dokumentasjonen som foreligger ikke gir grunnlag for å konkludere om hvorvidt IVO + AZA resulterer i en mereffekt sammenlignet med VEN + AZA, og det kan heller ikke utelukkes at IVO + AZA har en dårligere effekt enn VEN + AZA.

Sikkerhetsdata fra de to studiene kan tyde på at IVO + AZA tolereres noe bedre enn VEN + AZA, spesielt for hematologiske hendelser. Dette bekreftes av de rekrutterte fageksperter som blant annet beskriver utfordringer med beinmargstoksisitet og langvarig cytopeni.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med IVO + AZA er om lag 178 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen som legger til grunn mereffekt av IVO+AZA er det også inkludert kostnader forbundet med subkutan administrasjon av legemidler, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase og påfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med IVO + AZA, beregnet med utgangspunkt i den helseøkonomiske analysen, er ca. 6 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 3,6 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med VEN + AZA.

Ved å legge til grunn mereffekt av IVO + AZA basert på resultater fra den indirekte effektsammenligningen, har DMP estimert at merkostnad for IVO + AZA sammenliknet med VEN + AZA basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
5,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
4,2 millioner NOK per vunnet leveår

Dersom det ikke legges til grunn en mereffekt av IVO + AZA sammenlignet med VEN + AZA, vil en ren kostnadssammenstilling være mer relevant enn en kostnad-nytte-analyse. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for et behandlingsløp er ca. 4,6 millioner NOK per pasient (diskontert) behandlet med IVO + AZA. Dette er 2,8 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med legemiddelkostnadene estimert for behandling med VEN + AZA.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at AML for denne populasjonen behandlet med venetoklaks + azacitidin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk ivosidenib + azacitidin ved behandling av nydiagnostisert AML vil være om lag 34 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP anslår at 9 nye pasienter per år vil være aktuelle for behandling med ivosidenib. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

I AGILE er effekt og sikkerhet av IVO + AZA sammenlignet med placebo + AZA. Siden AZA ikke er en relevant komparator i norsk klinisk praksis har Servier levert en indirekte sammenligning av AGILE mot VIALE-A. Det er vesentlige ulikheter i studiepopulasjonene fra AGILE og VIALE-A som utfordrer antagelsen om sammenlignbarhet. Den største forskjellen er knyttet til IDH1 mutasjonsstatus. Selv om IDH1 ikke er en prognostisk faktor for AML etter de prognostiske verktøy som benyttes i dag (3), så indikerer post-hoc analyser fra VIALE-A en økt relativ effekt av VEN + AZA sammenlignet med AZA i IDH1 mutert subgruppe. På grunn av størrelsen på denne subgruppen (~6 % av totalpopulasjonen i VIALE-A) og mangel på baseline karakteristika er det ikke gjort en indirekte sammenligning av denne mot AGILE-populasjonen. Dette er en stor svakhet og usikkerhet i analysen som med stor sannsynlighet vil føre til skjevhet i resultatet og trekker IKER i ukjent retning.

Servier la til grunn en antagelse om kurasjon etter tre år i remisjon og introduserte samtidig en stoppregel for behandling etter 3 år i sin grunnanalyse. Tilbakemeldingen fra de rekrutterte medisinske fagekspertene rundt antagelser om kurasjon varierer, men utelukker ikke at kurasjon kan være mulig ved behandling med IVO + AZA. AGILE studiedata er umodne og JNHB/DMP mener at dataene ikke støtter at det kan modelleres kurasjon i den helseøkonomiske analysen og ekskluderer antagelsen om kurasjon fra analysen og med det

stoppregel for behandling etter 3 år. Det å fjerne stoppregel for behandling ved år 3 øker IKER betydelig og i en scenarioanalyse av JNHB/DMP sin hovedanalyse vil stoppregel for behandling etter 3 år redusere IKER med omtrent 2,3 mill.

Det er også knyttet betydelig usikkerhet til punkttestimatene for hasardratio (HR) fra den indirekte analysen, både for OS og PFS. Servier antar en konstant HR og det å variere HR med konfidensintervallet har svært stor innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene for både EFS og OS. Inkrementell nytte for EFS varierer fra en gevinst på 0,80 QALYs til 0,50 QALYs og IKER varierer følgelig fra 5,4 millioner til 8,1 millioner. Inkrementell nytte for OS varierer fra en gevinst på 1,23 QALYs til et tap på 0,15 QALYs og IKER varierer følgelig fra 3,9 millioner til at ivosidenib domineres (lavere nytte og høyere kostnader enn komparator).

I tillegg er HR for både EFS og OS ikke nødvendigvis representativ for den relative effekten av ivosidenib, da PH-antagelsen er usikker. Servier har ikke levert dokumentasjon som gjør det mulig å utforske uavhengig modellering. Dette utfordrer også valg av framskrivingskurve for begge utfallsmålene og IKER påvirkes betydelig av valg av kurve.

Samlet sett er det knyttet svært stor usikkerhet til flere av antagelsene som ligger til grunn for den indirekte sammenligningen som den helseøkonomiske analysen bygger på. DMP mener at hovedutfordringen er knyttet til om populasjonene faktisk er sammenlignbare nok til å benyttes i en helseøkonomisk analyse. Basert på tilgjengelige data og de analysene som er gjort er det ikke mulig å konkludere om IVO + AZA resulterer i en mereffekt sammenlignet med VEN + AZA, og på grunn av brede konfidensintervaller i den indirekte analysen (ITC) som strekker seg over 1, kan det heller ikke utelukkes at IVO + AZA har en dårligere effekt enn VEN + AZA. JNHB/DMP presenterer derfor to analyser. En helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY) basert på den indirekte sammenligningen og som legger til grunn antagelse om mereffekt av IVO + AZA, og en analyse som legger til grunn lik effekt og mellom de to intervensjonene (kostnadssammenstilling).

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Akutt myelogen leukemi	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	11
Logg	12
Forkortelser	14
1. Helseøkonomisk analyse.....	15
1.1 DMPs hovedanalyse	15
1.2 Scenarioanalyser	19
1.3 Sammenstilling av legemiddelkostnader.....	20
2. Alvorlighetsgrad og prognosetap	22
3. Budsjettberegninger	23
3.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Tibsovo + azacitidin ved nydiagnostisert AML i Norge.....	23
3.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	23
3.3 Budsjettkonsekvenser	24
3.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	24
Referanser	25
Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger	26

Liste over tabeller

Tabell 1. Legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ...	15
Tabell 2. Enhetskostnader	16
Tabell 3. Kostnader knyttet til uønskede hendelser.....	17
Tabell 4. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	18
Tabell 5. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Serviers grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	18
Tabell 6. Scenarioanalyser på JNHB/DMP sin hovedanalyse.....	19
Tabell 7. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva. Per pasient. Diskonterte tall)	21
Tabell 8. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	22
Tabell 9. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	23
Tabell 10. Legemiddelutgifter per pasient for Tibsovo + Azacitidin og Venclyxto + Azacitidin. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	24
Tabell 11. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo + azacitidin til behandling av AML (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	24

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	04-05-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-10-2022
Felles nordisk metodevurdering (JNHB). Dokumentasjon mottatt hos DMP	29-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	03-06-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	07-05-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	22-05-2024 ¹
Rapport ferdigstilt	18-12-2024
Total tid hos DMP ²	233 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	110 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	123 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	34 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	8 dager

¹ Involvering av og kontakt med medisinske fageksperter starter før alle fagekspertene var rekruttert til saken pga stramme tidslinjer.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma.

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Mats Irgen Olsen	Helse Nord
Anne Sophie Von Krogh	Helse Midt-Norge
Tor Henrik Anderson Tvedt	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
JNHB (Danmark og Sverige)	Saksutredere	
Beatriz Luís	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Randi Krøntveit	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
IDH-1	Isocitrat dehydrogenase-1
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JNHB	Joint Nordic HTA Bodies
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTD	Time to treatment discontinuation

1. Helseøkonomisk analyse

1.1 DMPs hovedanalyse

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Servier og forutsetninger for denne. JNHB har endret parametriseringen av OS, EFS og behandlingsvarighet, samt nyttevekter og RDI for venetoklaks, justert antall innleggelsesdager, lagt til kostnader til svinn for legemidler, og fjernet antagelse om kurasjon og behandlingsstopp ved år 3. Utfyllende beskrivelse av JNHBs hovedanalyse finnes i JNHB-rapporten (kapittel 4.2.2), publisert på nyemetoder.no.

Hovedanalysen til JNHB er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB, men resultatene er basert på:

- Norske priser for legemidler
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer (dvs. 4 % for både helsegevinster og kostnader i år 0-39)
- Norske enhetskostnader for ressursbruk

DMP har ikke endret dødelighetsraten til de norske livstabellene da dette har en ubetydelig effekt på resultatene gitt kort forventet levealder.

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisene er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Tabell 1 oppsummerer forutsetningene for beregning av legemiddelkostnad av IVO + AZA og VEN + AZA og påfølgende behandling (cytarabin).

Tabell 1. Legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Tibsovo (Ivosidenib)	Flaske 60 stk, tablett, filmdrasjert	250	168 619*	89,2 %	140 397
Azacitidin	Hetteglass 100 mg, Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	100	3 155	85,9 %	37 918
Venetoklaks	Blisterpakning 4x28 stk, Tablett, filmdrasjert	100	62 998	60 %**	56 200
Cytarabin	Hetteglass 1x10 ml, Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning	100	206	-	41

*Prisen brukt i Serviers innsending var 176 367

**RDI brukt i Serviers innsending var 89,2 %.

Enhetskostnader

Enhetskostnader for ressursbruk i modellen er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2. Enhetskostnader

Ressurs	Kostnad (NOK)	Kilde
Intravenøs administrasjon	3 555	Enhetskostnadsdatabase V1.4 (2024). Infusjon, administrasjon - intravenøs. Tilgjengelig fra: legemiddelverket.no. Hentet: 02-01-2024. Justert for inflasjon fra 2018 til 2023-kostnad
Subkutan administrasjon	262	Enhetskostnadsdatabase V1.4 (2024) Infusjon, administrasjon - subkutan. Tilgjengelig fra: legemiddelverket.no. Hentet: 02-01-2024. Justert for inflasjon fra 2018 til 2023-kostnad
Allogen SCT	1 152 591	Helsedirektoratet - Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. DRG-liste 2024, DRG code: 481B 'Allogen stamcelletransplantasjon >17 år'
Kostnader forbundet med livets slutfase	62 907	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter (DRG: 959W)
Hematolog	3 762	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 (DRG code: 916O), Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet.
Sykepleier	687	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, Spesialsykepleier, 2024.
Fastlege	965	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, 1 time Lege (Allmennpraktiserende), 2024.
Legevakt	720	Legevaktbesøk Normaltariffen 2023-2024 "Tillegg for deltakelse i kommunalt organisert legevakt I"
Innleggelse	9 091	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 - Innleggelse uten overnatting for andre tilstander, (DRG code: 981X).
Radiologiske prosedyrer (Imaging procedures)	1 617	LOVdata, Refusjonskategori fra "Radiologiske prosedyrer som har rett til refusjon" (imaging procedures) og Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4. Beregnet som 2*CT4, ettersom refusjonen er 50 % av totalkostnaden + én konsultasjon hos spesialsykepleier for CT (2*559 NOK + 499 NOK).
Beinmargsbiopsi	1 933	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 (DRG code: 817S), Fullblods tapping, eller uttak av beinmarg.
Spinalpunksjon	249	Fastlegetariffen 2023-2024 Spinalpunksjon med tapping av spinalveske til videre undersøkelse.
Transfusjon av røde blodlegemer	5 695	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 (DRG code: 816R). Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer.
Transfusjon av blodplater	6 009	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 (DRG code: 816P). Transfusjon av andre blodkomponenter
Transfusjon av plasma	6 009	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 (DRG code: 816P). Transfusjon av andre blodkomponenter

Intensivdøgn	68 809	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, Liggedøgn - Intensivdøgn (24 timer i intensivenhet), Justert for inflasjon til 2023.
--------------	--------	--

I modellen har firmaet benyttet en annen utregning for kostnader forbundet med livets slutfase enn hva DMP normalt bruker. DMP endrer derfor kostnaden til 68 809 kr i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase.

Tabell 3. Kostnader knyttet til uønskede hendelser.

Bivirkning	Kostnad (NOK)	Kilde
Anemi	9 823	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Pasientadministrert legemiddelbehandling med anemilegemidler (DRG: RS04).
Redusert appetitt	965	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, 1 time Lege (Allmennpraktiserende), 2023.
Diaré	965	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, 1 time Lege (Allmennpraktiserende), 2023.
Forlenget QT-intervall på elektrokardiogram	1 269	Priser hos fastlege (GP prices), EKG 102 NOK og Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4 2023, Legebesøk 949 NOK.
Fatigue	965	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, 1 time Lege (Allmennpraktiserende), 2023.
Febril nøytropeni	16 772	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (DRG: 916O) og Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (DRG: 856R).
Hypokalemi	13 010	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (DRG: 856R).
Hyponatremi	20 883	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, Liggedøgn – Generelt. Inflated to 2023
Hypotensjon	786	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, 1 time Lege (Allmennpraktiserende), 2023.
Andre infeksjoner (ikke pneumonia)	2 090	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 - Gjennomsnittlig antall kreftrelaterte besøk (DRG: 904C, 906A, 909C, 911B, 912A, 913A, 917A, 930A).
Leukopeni	20 883	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, Liggedøgn - Generelt. Justert for inflasjon til 2023
Nøytropeni	20 883	Statens legemiddelverk - Enhetskostnadsdatabase V1.4, Liggedøgn - Generelt. Justert for inflasjon til 2023
Reduksjon i neutrofil tall	13 010	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk (DRG: 856R).
Reduksjon i platetall	13 010	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (DRG: 856R).

Pneumonia	2 612	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024 - Lungebetennelse og pleuritt >17 år u/bk, (DRG: 904O).
Sepsis	141 435	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Sepsis ved sykdommer i HDG 18 >17 år (DRG: 416N).
Trombocytopeni	16 772	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (DRG: 916O) og Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (DRG: 856R).
Differensieringssyndrom	16 772	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF), "DRG-liste somatikk" 2024. Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (DRG: 916O) og Poliklinisk medikamentell behandling av kreft i bloddannende organer og lymfatisk vev (DRG: 856R).

Kostnadene knyttet til bivirkninger er beregnet basert på DRG-koder eller liggedøgn og legebesøk som er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. DMP vurderer at disse kostnadene kan brukes for å beregne kostnaden av de ulike tilfellene av bivirkninger.

Resultater

Resultatene fra analysen JNHB/DMP som legger til grunn mereffekt av IVO + AZA basert på resultater fra den indirekte effektsammenligningen og gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for ivosidenib.

Tabell 4. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	IVO + AZA	VEN + AZA	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 025 727	2 398 826	3 626 902
Totale QALYs	2.10	1.44	0.66
Totale leveår	3.08	2.21	0.87
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			5 515 800
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 190 000

Serviers grunnanalyse avviker fra JNHB/DMP sin analyse. Resultatene fra Serviers grunnanalyse er vist i Tabell 5**Feil! Fant ikke referansekilden..**

Tabell 5. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Serviers grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	IVO + AZA	VEN + AZA	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 200 863	3 600 057	1 600 806
Totale QALYs	3.38	2.45	0.93
Totale leveår	5.06	3.79	1.27
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 720 504
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 260 658

1.2 Scenarioanalyser

I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser fra JNHB sin vurdering og med utgangspunkt i JNHB/DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 6. Scenarioanalyser på JNHB/DMP sin hovedanalyse.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (NOK)
DMPs hovedanalyse				5 514 898
1	Ekstrapolering av EFS	Weibull	Gamma	5 402 763
			Nedre KI for HR (0,36)	4 525 456
			Øvre KI for HR (1,06)	8 105 416
2	Ekstrapolering av OS	Gjennomsnitt av eksponentiell/Weibull	Ekspontentiell	6 420 642
			Weibull	5 035 289
			Nedre KI for HR (0,47)	3 914 740
			Øvre KI for HR (1,18)	Dominert
3	Nyttevekt i EFS, CR/CRi	0,769	0,711	5 986 619
			0,827	5 112 086
4	Nyttevekt i EFS, uten CR/CRi	0,629	0,679	5 510 971
			0,579	5 518 831
5	Nyttevekt i PD	0,570	0,620	5 545 862
			0,520	5 484 397
6	Regel om behandlingsstopp	Ingen behandlingsstopp	3 år	3 189 155
			4 år	3 815 675
			5 år	4 274 553
7	Antagelse om kurasjon	Ingen kurasjon	Kurasjon etter tre år i remisjon	2 140 302
8	Antall administrasjoner av azacitidin per syklus	7	5	5 515 824

Beskrivelse av scenarioanalyser

Ekstrapolering av EFS: I hovedanalysen ekstrapoleres EFS med Weibull. Framskrivning med gammafunksjon utforskes i et alternativt scenario, og IKER påvirkes lite av å endre framskrivingsfunksjon til gamma. I hovedanalysen er konstant HR på 0,62 brukt i ekstrapolering av EFS. Siden estimatet fra

Serviers indirekte behandlingssammenligning er usikkert, varieres HR med nedre og øvre konfidensintervall i en scenarioanalyse.

Ekstrapolering av OS: I hovedanalysen ekstrapoleres OS som et gjennomsnitt av eksponentiell og Weibull. De to framskrivingskurvene gjenspeiler et mindre og et mer konservativt scenario og utforskes hver for seg i scenarioanalyser. IKER endres som en konsekvens av endring i både kostnader og nytte (QALY). I hovedanalysen er konstant HR på 0,74 brukt i ekstrapolering av OS. Siden estimatet fra Serviers indirekte behandlingssammenligning er usikkert, varieres HR med nedre og øvre konfidensintervall i en scenarioanalyse.

Nyttevekter: JNHB/DMP har utforsket andre nyttevekter ($\pm 0,05$) i scenarioanalyser for de ulike helsetilstandene. Å endre nyttevekter påvirker IKER lite.

Regel om behandlingsstopp: Det å fjerne stoppregel for behandling øker IKER betydelig, og i en scenarioanalyse av JNHB/DMP sin hovedanalyse utforskes stoppregel for behandling etter 3 år, 4 år og 5 år. Kostnader reduseres når behandlingsstopp inkluderes i analysen, og ved å sette behandlingsstopp ved år 3 reduseres IKER betydelig.

Antagelse om kurasjon: Når modellen forutsetter kurasjon etter tre år i remisjon, øker de inkrementelle QALYs. Samtidig medfører kurasjon en behandlingsstopp etter 3 år, noe som reduserer de inkrementelle kostnadene. Dette resulterer i en betydelig reduksjon i IKER.

Antall administrasjoner av azacitidin per syklus: JNHB medisinske fageksperter har spilt inn at azacitidin kan administreres hver dag i 7 dager i en 28-dagers syklus, alternativt hver dag i fem dager i en 28-dagers syklus. Betydningen dette har for kostnader og IKER belyses i en scenarioanalyse.

1.3 Sammenstilling av legemiddelkostnader

JNHB/DMP presenterer også en kostnadssammenstilling som legger til grunn lik effekt av IVO + AZA og VEN + AZA.

Ved innføring av VEN + AZA ble det lagt til grunn et sett med kriterier for bruk, mest relevant for en kostnadssammenstilling er kriteriene som beskriver følgende: 1) Hvis pasienten ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt i form av komplett remisjon (CR) eller komplett remisjon med ufullstendig normalisering av blodtall (CRi) etter to sykluser på 28 dager, bør behandling med venetoklaks seponeres. 2) Hvis pasienten har oppnådd varig CR eller CRi i 12 måneder, bør seponering av venetoklaks vurderes. DMP vurderer at dette er anbefalinger og ikke absolutte kriterier for seponering eller stopp som bekreftes av medisinske fageksperter. DMP tar derfor ikke hensyn til dette i analysen, og legger til grunn lik behandlingsvarighet mellom de to intervensjonene, noe som vil være å forvente dersom begge behandlingene gis til progresjon og det ikke antas forskjeller i effekt.

Basert på legemiddelprisene og RDI presentert i Tabell 1 har DMP beregnet følgende kostnader for de ulike behandlingsalternativene:

Tabell 7. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene (angitt i NOK, basert på maksimal AUP med og uten mva. Per pasient. Diskonterte tall)

Behandlingsregime	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)	Kommentar
IVO + AZA	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	222 893	178 314	Kostnader fra 1. syklus i modellen (100 % av pasientene på behandling)
	Kostnad for et behandlingsløp	5 712 534	4 570 027	Basert på behandlingsvarighet og RDI for IVO + AZA fra JNHB/DMP modell
VEN + AZA	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	86 447	69 157	Kostnader fra 1. syklus i modellen (100 % av pasientene på behandling)
	Kostnad for et behandlingsløp	2 215 552	1 772 441	Basert på behandlingsvarighet for IVO + AZA og RDI for VEN + AZA i JNHB/DMP modell

2. Alvorlighetsgrad og prognosetap

Medisinske fageksperter rekruttert til å bistå i metodevurderingen rapporter at median alder for denne pasientgruppen ligger mellom 70-73 år.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden ved dagens behandling for pasienter med nydiagnostisert AML. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Tabell 8. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	72
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	11,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	9,8

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 10 QALY.

3. Budsjettberegninger

3.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Tibsovo + azacitidin ved nydiagnostisert AML i Norge

De medisinske fagekspertene sine anslag for pasienter aktuelle for behandling med Tibsovo + azacitidin varierer fra 6-10 pasienter årlig. En av fagekspertene kommenterer at i tillegg kommer noen pasienter med transformert myeloproliferative neoplasmi (MPN) eller myelodysplastisk syndrom (MDS) til å kunne bli behandlet med metoden, hvilket kan gi totalt 8 til 15 pasienter per år i Norge. En annen av fagekspertene kommenterer at skillet mellom hvem som er kandidat for intensiv respektiv ikke-intensiv behandling er flytende, og etter innføring av lavintensiv behandling ser man en glidning fra intensiv kjemoterapi til lavintensiv kjemoterapi hos eldre pasienter.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 9 pasienter årlig vil få behandling med Tibsovo + azacitidin dersom metoden innføres, se tabell under. Servier har lagt til grunn samme anslag.

Tabell 9. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Tibsovo + azacitidin, dersom metoden blir innført	9	9	9	9	9
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Venclyxto + azacitidin, dersom Tibsovo + azacitidin blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Venclyxto + azacitidin, dersom Tibsovo + azacitidin IKKE blir innført	9	9	9	9	9

3.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Behandlingsvarighet for Tibsovo + Azacitidin og Venclyxto + Azacitidin er hentet fra JNHB/DMPs modell av kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Tabell 10. Legemiddelutgifter per pasient for Tibsovo + Azacitidin og Venclyxto + Azacitidin. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo + azacitidin	2 036 055	1 110 193	776 709	572 974	436 447
Venclyxto + azacitidin	653 267	241 399	126 230	71 764	42 335

3.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Tibsovo + azacitidin og Venclyxto + azacitidin i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

3.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 9, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 10.

Budsjettkonsekvenser er basert på data på behandlingsvarighet fra modellen som legger til grunn mereffekt av Tibsovo +azacitidin sammenlignet med Venclyxto + azacitidin

.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 11.

Tabell 11. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo + azacitidin til behandling av AML (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo + azacitidin blir innført	18 324 499	28 316 240	35 306 620	40 463 391	44 391 418
Tibsovo + azacitidin blir ikke innført	5 879 405	8 051 994	9 188 065	9 833 940	10 214 952
Budsjettvirkning av anbefaling	12 445 094	20 264 246	26 118 555	30 629 451	34 176 466

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 34 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram>].
2. EMA. Tibsovo - European Public Assessment Report.
3. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.
4. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med VEN + AZA. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er informasjon fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁶. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolute prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

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 sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁷ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁰.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (4), delt inn i aldersgruppene 19-30

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁷ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁸ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁹ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

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.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹¹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹² av rådata fra Stavem et al¹³. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁴. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹¹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹² I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹³ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁴ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics* : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730

28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			