

Hurtig metodevurdering

Obinutuzumab (Gazyvaro) i
kombinasjon med klorambucil til
behandling av kronisk lymfatisk
leukemi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

14-12-2015
Statens legemiddelverk

FORORD

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

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Obinutuzumab (Gazyvaro) i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose. Dette gjelder om lag 75 pasienter hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Behandlingskrevende KLL hos pasienter som anses uegnet for fludarabinbasert terapi er en alvorlig sykdom. Pasientene taper flere leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Effekten av obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil (OC1b) er sammenlignet med behandling med klorambucil monoterapi (C1b) og klorambucil i kombinasjon med rituksimab (RC1b). OC1b forbedrer progresjonsfri overlevelse for pasienter med ubehandlet KLL, som grunnet alder og/eller komorbiditeter anses uegnet for fludarabinbasert terapi sammenlignet med RC1b og C1b.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil (OC1b) står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag. Legemiddelverket vurderte at det kun var nødvendig å gjøre noen mindre justeringer i den opprinnelige analysen fra Roche, som dermed danner grunnlaget for beregningene.

I analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for OC1b, sammenlignet med RC1b om lag 285 000 NOK med dagens pris for OC1b.

Merkostnad per vunnet leveår er om lag 250 000 NOK.

Merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår er innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet obinutuzumab (Gazyvaro). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av obinutuzumab i henhold til bestilling. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten Roche.

Pasientene

Voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.

Alvorlighet og prognosetap

Behandlingskrevende KLL for disse pasientene er en alvorlig sykdom. Pasientene taper flere leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer gir anbefalinger for valg av behandling. Behandlingen har som mål å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. Behandlingen initieres når sykdommen gir symptomer eller viser aktivitet i blodprøver, og valg av behandlingsalternativ styres blant annet av pasientenes alder og komorbiditeter.

Effekt

En fase-III studie (CLL11, N=781, NCT01010061) har vist at behandling med kombinasjonen obinutuzumab og klorambucil (OClb) kan forlenge progresjonsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) for pasienter med ubehandlet KLL hos pasienter som er uegnet for fludarabinbasert terapi sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RCIb) og klorambucil alene (Clb). Median PFS var hhv 26,7 mnd, 15,2 mnd og 11,1 mnd for armene med OClb, RCIb og Clb. Effekten er konsistent for alle subgrupper med unntak av pasienter med cytogenetiske avvik (del17p). Langtidsdataene, særlig for OS er fortsatt umodne og usikre, men tyder på en gevinst på overlevelse for OClb. Det mangler fortsatt resultater fra studier som kan gi sikrere, sammenlignende effektdata mot annen relevant behandling. Hvor stor den kliniske fordelene er i forhold til annen relevant behandling, eksempelvis bendamustin i kombinasjon med rituksimab er dermed usikkert.

Sikkerhet

De hyppigst observerte bivirkningene ved behandling med obinutuzumab er infusjonsrelaterte symptomer, nøydropeni og trombocytopeni og infeksjoner. Andre alvorlige bivirkninger som er rapportert er tumorlysesyndrom og kardiale hendelser.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten vurderes totalt sett å være god. Det mangler imidlertid sikre effektdata mot noen relevante behandlingsalternativ for pasientgruppen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener kostnadseffektivitet av obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil er vist i analysen mot rituksimab i kombinasjon med klorambucil. Legemiddelverket mener analysen av kostnadseffektivitet for OC1b sammenlignet med bendamustin i kombinasjon med rituksimab er svært usikker grunnet svakheter knyttet til effektdokumentasjonen.

Produsentens analyse

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, OC1b vs. RC1b. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	OC1b	RC1b	Differanse
Totale kostnader	732 000	567 507	164 493
Totale QALYs	3,712	3,136	0,576
Totale leveår	5,538	4,882	0,656
Merkostnad per vunnet QALY			285 377
Merkostnad per vunnet leveår			250 839

Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, OC1b vs. BR. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	OC1b	BR	Differanse
Totale kostnader	732 000	621 863	110 137
Totale QALYs	3,712	3,121	0,591
Totale leveår	5,538	4,854	0,684
Merkostnad per vunnet QALY			186 203
Merkostnad per vunnet leveår			161 020

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for OC1b sammenliknet med RC1b:

- 285 000 NOK med dagens priser for legemidlene.

Merkostnad per vunnet leveår er 250 000 NOK

Dette er innenfor det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Gazyvaro ved behandling av KLL vil være om lag 7 millioner NOK per år om fem år. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)(1)	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSET AP(1)	11
1.3 BEHANDLING	12
1.3.1 <i>Behandling med obinutuzumab(4)</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	19
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER	19
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET	22
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	22
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)	22
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN	23
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	23
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	24
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	25
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	25
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	26
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	26
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	26
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	26
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	26
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	29
4.2 RESULTATER	30
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	30
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	31
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	31
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	31
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	31
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	31
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	32
4.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	33
4.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	33
4.5 OPPSUMMERING	33

5	LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	34
5.1	KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER	34
6	DISKUSJON	34
7	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	35
	REFERANSER.....	38
	APPENDIKS	39
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	40

LOGG

Bestilling:	ID2014_004: Obinutuzumab (Gazyvaro) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi i kombinasjon med klorambucil	
Forslagstiller:	Leverandør, Roche Norge AS	
Legemiddelfirma:	Roche Norge AS	
Preparat:	Gazyvaro	
Virkestoff:	Obinutuzumab	
Indikasjon:	Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose	
ATC-nr:	L01XC15	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	332 dager
	Rapport ferdigstilt:	14-12-2015
	Utredere:	Anne Marthe Ringerud Fredrik Holmboe
	Kliniske eksperter:	Geir Tjønnfjord, Peter Meyer Unn Merete Fagerli Harald Holte Einar Haukås Tor Henrik Tvedt
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BR	Rituximab i kombinasjon med bendamustin
Clb	Klorambucil
HR	Hazard Ratio
ICER/IKER	Merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
OC1b	obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RC1b	Rituximab i kombinasjon med klorambucil
RCT	Randomisert kontrollert studie

1 BAKGRUNN

1.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)(1)

KLL er en blodkreftsykdom der lymfocytter vokser og deler seg uhemmet, i starten begrenset til lymfeknuter og annet solid lymfevev. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. B-lymfocytter er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. Fysiske symptomer (forstørrede lymfeknuter, splenomegali og hepatomegali) forekommer hos noen KLL-pasienter. KLL diagnostiseres imidlertid ofte tilfeldig gjennom blodprøver.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnosetidspunkt er 72 år. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap(1)

KLL har et variabelt forløp, fra en inaktiv sykdom uten behandlingsbehov/livsforkortelse til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2–4 år. Nærmere ¾ av pasientene blir diagnostisert i et tidlig sykdomsstadium og er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende. Behandling starter når pasientene får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Pasienter med behandlingsskrevende sykdom, og med komorbiditet, er aktuell populasjon i denne metodevurderingen.

Stadieinndeling etter Binet (2) benyttes for å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL. Også andre parametere viser prognostisk verdi, eksempelvis cytogenetiske avvik (de fleste er delesjoner). Delesjon av kort arm av kromosom 17 (del(17p)) er vanligvis forbundet med defekt p53-signalvei, dårlig respons på behandling og kort overlevelse. De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter internasjonalt anerkjente kriterier.

Tabell 3: Stadieinndeling etter Binet

Stadium	A	B	C
Antall involverte Lymfeknuteregioner	0-2	3-5	0-5
Hemoglobin (g/dL)	>10	>10	<10
Trombocytter (10 ⁹ /L)	>100	>100	<100
Overlevelse* (år)	>10	5	2,6

5 definerte lymfoide regioner: hals, aksiller, lysker, milt og lever. Lymfeknutesvulst i en region gis vektall 1 uavhengig av om affeksjonen er ensidig eller dobbeltsidig.

*Overlevelsestallene skrives seg fra en tid da behandlingen baserte seg på alkylende kjemoterapi.

At KLL er en alvorlig tilstand for den aktuelle pasientpopulasjonen underbygges også av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

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

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

Tabell 4: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	72
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	10
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	3,5
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	6,5
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	65 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som alvorlig.

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (3).

Legemiddelverket mener behandlingstrengende KLL er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling.

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med obinutuzumab(4)

Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet KLL og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.

Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20 antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til den ekstracellulære sløyfen av CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller andre normale vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen medfører høyere affinitet for FcγRIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler ("natural killer cells"), makrofager og monocytter.

Obinutuzumab induerte direkte celledød og formidlet cellulær cytotoxicitet og fagocytose i prekliniske studier. I tillegg medierte obinutuzumab en lav grad av komplement-avhengig cytotoxicitet (CDC) *in vivo*. Sammenlignet med type I antistoffer er obinutuzumab karakterisert ved en forsterket direkte celledød med en samtidig reduksjon i CDC ved tilsvarende dose.

Obinutuzumab er til intravenøs infusjon over ca 4 timer. Det skal tas hensyn til profylaktisk behandling og premedisinering til pasienter med antatt risiko for å utvikle tumorlysesyndrom og/eller infusjonsrelaterte reaksjoner som hypotensjon.

Anbefalt dosering av obinutuzumab er 1000 mg administrert over dag 1 og dag 2, og på dag 8 og dag 15 av den første 28-dagers behandlingssyklusen. Senere gis 1000 mg på dag 1 av syklus i totalt seks sykluser av 28 dagers varighet.

Tabell 5: Dose av Gazyvaro som skal administreres i løpet av 6 behandlingssykluser, hver av 28 dagers varighet(4)

Syklus	Behandlingsdag	Dose av Gazyvaro
Syklus 1	Dag 1	100 mg
	Dag 2 (eller dag 1 uavbrutt)	900 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Syklus 2-6	Dag 1	1000 mg

Klorambucil tabletter (Leukeran) ble i CLL11-studien, administrert i en dose på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i kombinasjon med obinutuzumab i hver syklus.

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter som fikk obinutuzumab var infusjonsrelaterte symptomer, som oppstod hos 65% i den første syklusen, men ble redusert til 3 % ved påfølgende infusjoner. Nøytropeni og trombocytopeni forekom hos henholdsvis 41 % og 15 % av pasientene i den pivotale studien, med en forekomst på 16 % av grad 3-5 infeksjon i OClb-armen. Andre alvorlige bivirkninger som er rapportert er tumorlysesyndrom, kardiale hendelser og PML.

Se preparatomtalen (4) for fullstendig omtale av behandling med obinutuzumab.

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger

Behandlingsmålene ved KLL er å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. I sykdommens symptomfrie fase følges utviklingen med undersøkelser og blodprøver. Behandling starter når pasientene får symptomer eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom.

Standardbehandlingen er kombinasjoner av purinanaloger, alkylerende legemidler og monoklonale antistoffer. Valg av behandling styres av pasientens alder og helsestatus, tidligere behandlinger og kreftcellenes egenskaper og er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram(1).

1.3.3 Behandlingsalternativer

Førstelinjebehandling

Kjemo-immunterapi regimer i førstelinjebehandling

- Yngre (ca <65 år) pasienter i god form uten vesentlig komorbiditet bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosfamid og rituksimab).
- Eldre (ca>65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet kan behandles med RClb (rituksimab kombinert med klorambucil)¹. For de yngste eldre kan FCR være et alternativ. Andre alternativer er bendamustin kombinert med rituksimab, fludarabin monoterapi, og fludarabin kombinert med doseredusert cyklofosfamid og/eller rituksimab.
- Pasienter med del(17p) bør vurderes for alemtuzumab²-basert behandling.
- Yngre (<65 år) pasienter med del(17p) bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon, spesielt hvis det er kort tid mellom diagnose og behandlingsbehov.

Andrelinje- og senere behandling

Vurderes utfra tidligere behandling, respons og remisjonsvarighet og kan inkludere både legemidler og allogen stamcelletransplantasjon.

Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil antas å komme inn som et alternativ i førstelinje hos eldre pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet som anses uegnet for FCR. Rituksimab er, som obinutuzumab, et CD20-antistoff, som brukes sammen med ulike kjemoterapier. Rituksimab i kombinasjon med hhv bendamustin (BR) og klorambucil (RClb) er i dag anbefalt for eldre pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet som anses uegnet for FCR. For pasientene som er uegnet for fludarabinbasert terapi, vil de «friskeste» pasientene ofte tilbys BR. Studiene for OC1b er gjort i pasientpopulasjon med betydelig komorbiditet og gjenspeiler trolig best pasientene som tilbys RClb i dag.

Ofatumumab har, i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin, den samme indikasjonen for behandling av pasienter med KLL som ikke har fått tidligere behandling og som ikke er egnet for fludarabin-basert behandling. Det er bestilt metodevurdering av denne behandlingen, men det er enda ikke levert dokumentasjon.

Basert på handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter mener Legemiddelverket at obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil mest trolig vil inngå som et behandlingsalternativ på linje med særlig klorambucil kombinert med rituksimab (RClb), og bendamustin kombinert med rituksimab (BR).

BR og særlig RClb synes å være relevante komparatorer for den aktuelle pasientpopulasjonen, og hovedvekten av vurderingen blir tillagt kostnadseffektivitetsanalysen vs RClb.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Det er 170-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år, og totalt lever om lag 1500 pasienter med diagnosen. Roche antar at av 200 nye pasienter har om lag 33% behandlingsindikasjon, og at 67% følges opp uten behandling (vente-og-se). Videre antar Roche at 50% av «vente-og-se»-pasientene vil få behov for behandling slik at totalt 133 pasienter får førstelinjebehandling årlig. Av disse antar Roche at 76 pasienter *ikke* er egnet for FCR-behandlingsregime og således er potensielt

¹ I følge klinikerne er kombinasjonen klorambucil og rituksimab nå standard. Handlingsprogrammet er ikke oppdatert ennå, og anbefaler fortsatt monoterapi Clb

² alemtuzumab er trukket fra markedet for indikasjonen KLL

pasientgrunnlag for obinutuzumab. I følge norske klinikere er trolig anslaget noe høyt, men sikre tall mangler.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

CLL11-studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen sammenligner OC1b med RC1b, som anses som en relevant komparator i analysen, og C1b monoterapi.

Det er ikke utført direkte studier mellom OC1b og BR. Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser etter både randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier av tidligere ubehandlet og tidligere behandlet KLL, og sendt inn en nettverksmetaanalyse. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Følgende relevante studier ble identifisert:

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 6: Studier som er relevante for å sammenligne obinutuzumab med annen behandling

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
CLL 11: NCT01010061	Goede et al 2014(5)	Ubehandlet KLL, komorbiditet (CIRS >6)	OC1b	Trinn 1:RC1b og C1b Trinn 2: RC1b
CLL 10:	Eichhorst B et al 2013(6)	Ubehandlet KLL, uten samtidig komorbiditet (CIRS ≤6)	BR	FCR
MabLe:	LeBlond et al 2012 (7)	Første – og andrelinje KLL. Uegnet for fludarabin- behandling	BR	RC1b
CLL 5	Eichhorst et al 2009(8)	Første linje hos eldre pasienter (>65 år)	F	C1b
CLL 8	Hallek et al 2010(9)	Førstelinje	FCR	FC
CLL 4	Catovsky et al 2007(10)	Eldre pasienter, lite eller ingen komorbiditet	C1b	FC, F

2.1.1 Beskrivelse av studier

Legemiddelverket mener at studiene CLL11, CLL10 OG MabLe er mest relevante for denne metodevurderingen. I CLL 11 blir obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil sammenlignet direkte med rituksimab i kombinasjon med klorambucil, som er i bruk i norsk klinisk praksis i dag, samt klorambucil monoterapi. MabLe sammenligner BR med rituksimab i kombinasjon med klorambucil, og vil, når data foreligger, gi grunnlag for en sikrere indirekte sammenligning mellom OClb og BR. Inntil data fra MabLe foreligger, benytter firma data fra CLL 10 for BR i analysen av effekt og kostnadseffektivitet. Det er CLL 11 og CLL 10, sammen med overlevelses- og mortalitetsdata fra CLL4, CLL5 OG CLL8 som ligger til grunn for kostnadseffektivitetsvurderingen av obinutuzumab.

Tabell 7: Beskrivelse av de mest relevante studiene i metodevurderingen

	CLL 11	CLL 10	MabLe
Design	Internasjonal, multisenter, åpen, randomisert, to-trinns, tre-armet klinisk fase III-studie	Internasjonal, multisenter, randomisert, fase-III studie. non-inferiority mht effekt og superior mht sikkerhet.	Randomisert, multisenter fase IIIb-studie
Pasientpopulasjon	Trinn 2: N=663, ubehandlet CD20+ KLL med komorbiditeter, uegnet for fludarabinbasert terapi. (CIRS > 6 og/eller nyresvikt (CrCl < 70 ml/min)) Median alder 73 år (44 % ≥ 75 år). Binet A: 22 % Binet B: 42 % Binet C: 36 % Median CIRS: 8 (76 % av pasientene CIRS > 6).	N=561, ubehandlet KLL, pasienter uten betydelig komorbiditet. Median alder 62 år. Binet A: 22 % Binet B: 38 % Binet C: 40 % median CIRS: 2	N=357, Pasienter (ubehandlet eller behandlet) uegnet for fludarabin-regime.
Intervensjon	OClb O: 1000 mg i.v. ved dag 1*, 8 og 15 i syklus 1. Syklus 2 til 6: 1000 mg ved dag 1 Clb: 0,5 mg/kg p.o. dag 1 og 15 hver syklus (6).	BR. R: 375 mg/m ² første syklus, deretter 500 mg/m ² . B: 90mg/m ² på dag 1 og 2. Totalt 6 sykluser (å 28 dager)	BR. R: 375 mg/m ² første syklus, deretter 500 mg/m ² . B: 90mg/m ² på dag 1 og 2. Totalt 6 sykluser (å 28 d)
Komparator	RCIb:	R som over, F: 25 mg/m ² dag 1-3, C: 250	RCIb: Syklus 1-6:

	R:375 mg/m ² første syklus, deretter 500 mg/m ² Clb: som over. Pasienter i Clb-monoterapiarmen kunne gå inn i OClb-gruppen ved progresjon.	mg/m ² dag 1-3. Totalt 6 sykluser	R: som over. Clb: 10mg/m ² d. 1-7. Syklus 7-12: Clb: 10mg/m ² d. 1-7.
	For å forebygge infusjonsreaksjoner og tumorlysesyndrom, ble det gitt allopurinol, paracetamol, antihistaminer, glukokortikoider og væskeinntak		
Primære utfallsmål	PFS-INV (utprøvervurdert)	PFS non-inferiority mht effekt og superior mht sikkerhet	Bekreftet CR etter 6 sykluser for pasienter i førstelinje.
Sekundære utfallsmål	PFS-IRC (uavhengig vurdert), RR, EFS, OS, Tid til ny behandling, molekylær remisjon	Varighet av remisjon, EFS, OS, MRD CRR, PRR, RR og livskvalitet	ORR, CR I 2. linje, og CR pooled, PFS, DFS, EFS, OS (pooled)

RR= responsrate, EFS= hendelsesfri overlevelse, OS= totaloverlevelse, CRR= komplett responsrate, PRR= partiell responsrate, *grunnet infusjonsreaksjoner studien endret underveis, og 140 pasienter fikk den første dosen med O administrert over 2 dager (dag 1 [100 mg] og dag 2 [900 mg])

Resultater fra CLL11 (primærstudie OClb)

Tabell 8: Pasientkarakteristika CLL 11 (trinn 2)

	OClb (n=333)	RClb (n=330)
Median alder (spenn)	74 (39-89)	73 (40-90)
Menn (%)	61	62
Median CrCl ml/min	62,5	62,6
Binet B % (antall)	43 (142)	41 (135)
Binet C % (antall)	35 (117)	37 (121)
CIRS	8 (0-22)	8 (0-18)
ECOG	1	1

De vanligste komorbiditetene var høyt blodtrykk, hjerte-kar-sykdommer eller sykdommer av endokrinologisk/metabolsk karakter. 81% av pasientene fikk alle seks planlagte OClb-sykluser.

Tabell 9: Oppsummering av effekt fra studie CLL11 (trinn 2)

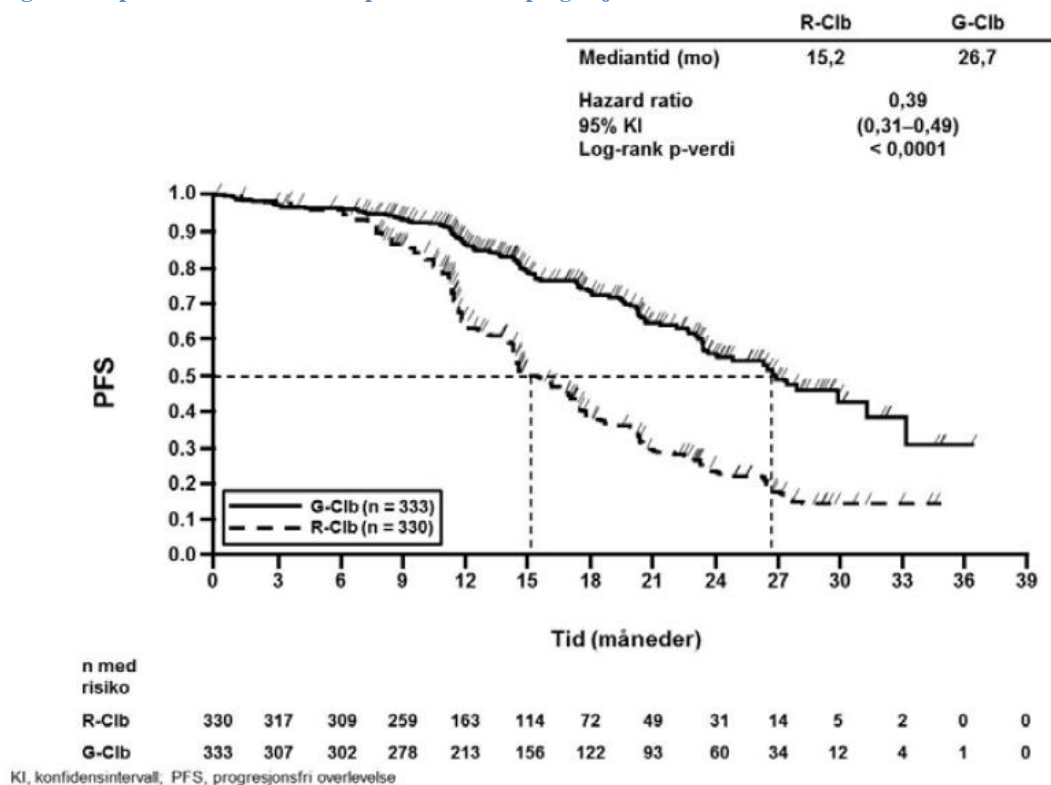
	OC1b	RC1b
	18,7 mnd median observasjonstid	
Primært endepunkt		
Utprøvert PFS ^a		
Antall (%) med hendelse	104 (31,2)	199 (60,3%)
Median varighet av PFS (mnd)	26,7	15,2
HR (95% KI)	0,39 [0,31, 0,49]	
Sekundære endepunkt		
IRC-vurdert PFS ^a		
Antall (%) med hendelse	103 (30,9 %)	183 (55,5 %)
Median varighet av PFS (mnd)	26,7	14,9
HR (95% KI)	0,42 [0,33, 0,54]	
Responstrate v/ avsluttet beh.		
Antall pas inkludert	333	329
Respondere (%)	78,4%	65,0%
Forskjell i responstrate (95% KI)	13,33 [6,4, 20,3]	
Totaloverlevelse		
Antall (%) med hendelse	28 (8,4%)	41 (12,4%)
Median tid til hendelse (mnd)	NR	NR
HR (95% KI)	0,66 [0,41, 1,06] **	
p-verdi	0,0849**	

PFS: Progresjonsfri overlevelse, HR: Hazard ratio, KI: Konfidensintervall

^aDefinert som tiden fra randomisering til den første forekomsten av progresjon, tilbakefall eller dødsfall av enhver årsak. NR = Ikke oppnådd, ** Data ikke ennå ferdigstilt

Resultater av PFS subgruppeanalyser (blant annet alder, Binet-stadium, CrCl, CIRS, IGVH status, kromosomavvik, lymfocytter ved "baseline") var i samsvar med resultatene sett i ITT-populasjon. Risikoen for sykdomsprogresjon eller dødsfall var redusert i OC1b-armen sammenlignet med RC1b-armen i alle undergruppene, med unntak av i undergruppen av pasienter med 17p delesjon der ingen nytte ble observert sammenlignet med RC1b. Reduksjon av risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall i undergruppene varierte fra 72 % til 29 % for OC1b vs. RC1b.

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for utprøver-vurdert progresjonsfri overlevelse fra trinn 2



Resultater bivirkninger fra CLL11

Hos pasienter som ble behandlet med OC1b fikk 81 % av pasientene alle 6 behandlingssykluser sammenlignet med 89 % av pasientene i RC1b-armen, og 67 % av pasientene i C1b-armen.

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasienter som fikk obinutuzumab var infusjonsrelaterte, hos de fleste i den første syklusen. Forekomsten av infusjonsrelaterte symptomer ble betydelig redusert fra 65 % ved første infusjon til mindre enn 3 % ved påfølgende infusjoner.

Forekomst av nøyttropeni, infeksjon og trombocytopeni var noe høyere i OC1b armen sammenlignet med RC1b-armen.

2.1.2 Pågående studier

Det pågår flere studier med obinutuzumab innen KLL/SLL, i ulike linjer (ubehandlet/refraktær/residiverende) og som del av ulike kombinasjonsregimer (kjemoterapi, signalveishekkere) og monoterapi. Det pågår også en studie innen indolent non-Hodgkin lymfom (kombinasjon med lenalidomid).

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Basert på systematisk litteratursøk etter studier for tidligere ubehandlet KLL, leverte Roche to ulike nettverksmetaanalyser (NMA).

Én NMA (indirekte sammenligning) inkluderte kun studier med pasienter som var uegnet for fludarabinbasert behandling. OC1b, RC1b, C1b, og ofatumumab-C1b var de belyste behandlingalternativene.

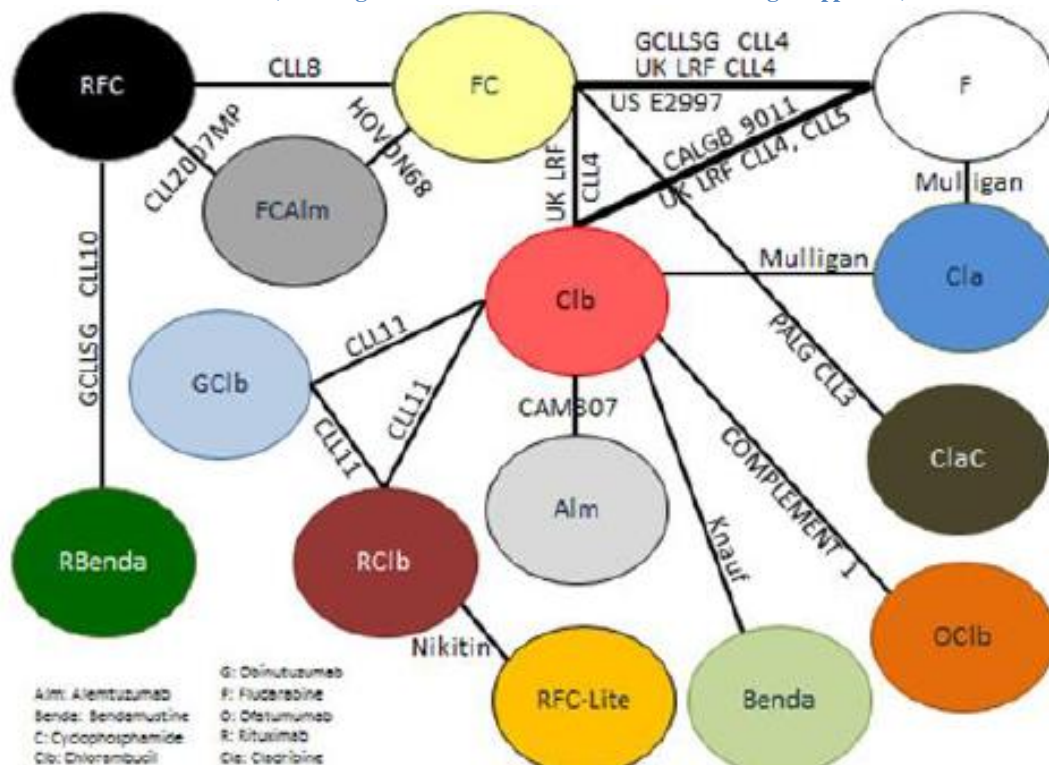
En mer omfattende NMA bestod av 16 RTC, uavhengig av om pasientene var egnet for fludarabinbasert terapi, og inkluderte 14 intervensjoner, blant annet OC1b, BR, RC1b og C1b. Nettverksmetaanalysen er basert på hazard ratioer for PFS. Men en bayesiansk tilnærming ble fixed-effect NMA-modellen parameterisert ved å bruke logaritmen (\ln) av HR for PFS som en kontinuerlig effektvariabel for å hensynta de ulike sammenligningene i CLL 11 studien. Modellen ble justert for alder slik at resultatene skulle være representative for CLL 11-pasientpopulasjonen. De indirekte sammenligningene ble gjennomført på bakgrunn av oppsummeringsmål i form av \ln -hazard ratioer og tilhørende standardavvik.

Hazard ratioene fra fixed-effect meta-regresjon fra nettverket med 16 RCT er rapportert i tabell 10. Sannsynligheten for at OC1b er den beste intervensjonen for pasienter med ubehandlet CLL var 69,4%. Den estimerte aldersjusterte HR (95 % KL) for PFS var 0,373 (0,21-0,73) for OC1b vs BR.

Base-case-NMA modellen (fixed effect) antar at det ikke er heterogenitet mellom studien. For å vurdere heterogenitet mellom studiene ble en random-effect NMA modell implementert, og meta-regresjon ble benyttet for å belyse potensiell heterogenitet grunnet alder.

Utfra de indirekte sammenligningene, er OC1b forventet å bedre PFS sammenlignet med alle de inkluderte intervensjonene.

Figur 2: Nettverk med 16 studier (NB. I figuren er GC1b tilsvarende OC1b for øvrig i rapporten)



Alm= alemtuzumab, Benda= bendamustin, C= cyklofosfamid, Clb= klorambucil, G=obinutuzumab, F=fludarabin, O=ofatumumab, R=rituksimab, ClA=kladribin

Tabell 10: Gjennomsnittlig HR resultat fra fixed effect meta-regresjon NMA (nettverket i figur over) (NB. I tabellen er GC1b tilsvarende OC1b for øvrig i rapporten)

	Clb	Benda	OClb	F	Alm	FC	RFC	RClb	GClb	FCAIm	RBenda	RFC-Lite	ClA
Benda	0.51												
Oclb	0.66	1.36											
F	1.12	2.25	1.71										
Alm	1.06	2.06	1.59	0.92									
FC	0.63	1.26	0.96	0.562	0.637								
RFC	0.36	0.72	0.55	0.32	0.36	0.57							
RClb	0.45	0.95	0.70	0.42	0.49	0.76	1.34						
GClb	0.19	0.40	0.30	0.18	0.21	0.32	0.56	0.42					
FCAIm	0.53	1.05	0.80	0.47	0.53	0.84	1.48	1.17	2.80				
RBenda	0.50	1.01	0.76	0.45	0.51	0.80	1.40	1.12	2.68	0.97			
RFC-Lite	0.23	0.48	0.35	0.21	0.25	0.38	0.67	0.50	1.20	0.46	0.49		
ClA	0.58	1.17	0.89	0.52	0.59	0.93	1.64	1.30	3.11	1.12	1.20	2.77	
Clc	0.49	0.97	0.74	0.43	0.49	0.77	1.37	1.08	2.59	0.93	1.00	2.30	0.85

A value of HR<1 indicates that the treatment on the left-hand side column performs better than the treatment on the top row

OC1b vs BR

Roche har identifisert to studier med BR som kan være aktuelle. Kun den pågående MabLe-studien som undersøker effekten av BR mot RClb hos pasienter som er uegnet for fludarabinbasert

terapi, ville muliggjort en justert indirekte sammenligning mellom BR og OC1b, men resultater fra MabLe-studien er enda ikke tilgjengelig.

Cochrane metaanalyse

Roche viser også til foreløpige resultater fra en Cochrane nettverks metaanalyse, der effekt (OS og PFS) av ulike intervensjoner i førstelinje KLL (totalt) ble sammenlignet med Clb. OC1b var eneste intervensjon som signifikant bedret OS sammenlignet med Clb. For PFS viser NMA at OC1b (HR 0,18, 95% KI 0,05-0,67) hadde 99% sannsynlighet for å være superior til Clb. Tilsvarende hadde FCR (HR 0,42, 95% KI 0,15-1,13) 95% sannsynlighet for å være superior til Clb.

2.3 Helserelatert livskvalitet

Sykdomsspesifikke livskvalitetsdata ble innhentet i CLL11-studien. Det ble ikke identifisert noen relevante forskjeller i livskvalitet underveis. Data under oppfølging er begrenset.

Firma har benyttet helsenyttedata for KLL fra litteratur for å informere modellens sykdomsfaser.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ³

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonen i CLL11-studien er trolig relevant for å belyse pasientpopulasjonen som i Norge anses uegnet for fludarabinbasert behandling grunnet alder og/eller komorbiditet. Pasientene som anses uegnet for fludarabinbasert behandling vurderes videre ut fra alder og komorbiditet for å bestemme aktuell førstelinjebehandling. Trolig gjenspeiler studiepopulasjonen de mest sårbare av disse.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Dosering og administrasjon av obinutuzumab er gjort i henhold til senere godkjent preparatomtale, som trolig vil representere faktisk bruk i Norge.

Dosering av klorambucil er ikke vurdert separat i forbindelse med MT. I studien doseres Clb 0,5 mg/kg p.o. dag 1 og 15 hver syklus. Median vekt i CLL11-studien var om lag 74 kg, tilsvarer om lag 74 mg pr syklus. I norske retningslinjer anbefales 15mg/m² i 4 dager hver syklus, som tilsvarer om lag 111 mg pr syklus (median BSA 1,85 i CLL 11). Generelt er det betydelig variasjon på Clb-regimer i de ulike studiene, og det er kjent at responsraten for Clb er doseavhengig, og har vært rapportert mellom 45-86 %. Det er ikke kjent hvordan dette påvirker effektdataene i denne metodevurderingen.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Firmaet belyser relevante behandlingsalternativer.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Dosene av rituksimab og obinutuzumab som er benyttet i de kliniske studiene og i sammenligningene er imidlertid ikke nøytrale, da doseringsplanene er forskjellige. Dosen av obinutuzumab som ble benyttet i CLL11-studiene ble beregnet ut fra farmakokinetikkstudier, mens rituksimabdosen ble gitt i henhold til standard i klinisk praksis. Median kumulativ antistoffdose er hhv 8000mg og 5106mg for obinutuzumab og rituksimab, dermed er rituksimab bare 65% av obinutuzumabdose i CLL11. Det er rimelig å anta at dette har betydning for effektstørrelsene, da kjemoterapien som gis i studien er lite potent sammenlignet med annen kjemoterapi (bendamustin og FC). Både pasientene som fikk RC1b og OC1b har en overlevelsesgevinst sammenlignet med C1b monoterapi. Rituksimab har vist dose-respons sammenheng ved monoterapi innen KLL, i kombinasjonsregimer er ikke dose-respons sammenheng like betydelig. Det er derfor ukjent hvordan effektstørrelsene påvirkes.

BR: Komparatoren er belyst med doseringsregimer som stemmer med anbefalingene brukt i førstelinje i handlingsprogrammet.

Utfallsmål (O)

Responsrater, PFS og OS er relevante utfallsmål, og definisjonen er i tråd med klinisk praksis. I CLL11-studien er effekten vurdert av utprøver (IA). Legemiddelverket krever ofte at det benyttes data fra uavhengig evalueringer (IRC), og dette er særlig relevant for studier med åpent design som CLL11. Vi har imidlertid valgt å gå videre med IA-data, både fordi det ikke var betydelige forskjeller mellom dataene, og fordi det trolig ikke er bias mellom studiearmene, selv om IRC-PFS erfaringsmessig blir kortere enn IA-PFS i tilsvarende studier.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 Primærstudier

CLL var en åpen studie, men vurderingene fra den uavhengige komitéen stemte godt overens med utprøvervurdert PFS. Randomisering ble stratifisert etter geografisk region og Binet-stadium. Behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. kjente prognostiske faktorer og demografi. Det var tilsvarende balanse i andelen som stoppet behandling med studiemedisin når man ser bort fra den økte andelen med infusjonsrelaterte reaksjoner og tumorlysesyndrom i gruppen som fikk obinutuzumab.

Median totaldose antistoff er høyere for obinutuzumab enn rituksimab på grunn av doseringsskjema i studien. Det er rimelig å anta at forskjellen i dose påvirker effektstørrelsene, men vi kjenner ikke til i hvilken grad. Doseringsskjemaene i studiene gjenspeiler imidlertid godkjent /anbefalt dosering av legemidlene i preparatomtale/behandlingsanbefalinger. Resultater er rapportert for ITT-populasjonen, i henhold til behandlingen pasientene ble randomisert til, dette inkluderte pasienter som var overført fra klorambucil monoterapi til kombinasjonsbehandling i oppfølgingsstudien. Resultater av PFS undergruppeanalysen (blant annet kjønn, alder, Binet-stadium, CrCl, CIRS, kromosomavvik, lymfocytter ved baseline) var i samsvar med resultatene sett i den generelle "Intent-to-treat" populasjon.

Data for langtidseffekter (PFS og OS) er ennå umodne, med få rapporterte hendelser. Særlig gjelder dette OS. For OS har firma valgt å ikke benytte OS-data fra CLL11-studien videre i de

helseøkonomiske analyse, men har i stedet argumentert for at overlevelsesdata estimert fra CLL5 og CLL8 gir mer robuste data.

Effekt- og sikkerhetsdata for bendamustin i kombinasjon med rituksimab hentes fra en randomisert, aktivkontrollert studie mot fludarabinbasert regime (FCR) i pasienter uten komorbiditet, pasientene er også betydelig yngre enn i CLL11. Selv om studien holder god kvalitet, gjør ulikhetene i pasientpopulasjon (studiedesign) at relevansen for sammenligningen mot obinutuzumab begrenses, også når studiene inngår i en større nettverksmetaanalyse.

Oppsummeringsvis mener Legemiddelverket primærstudiene stort sett har god kvalitet, og det er positivt med direkte data mot relevant komparator, selv om legemiddelverket har noen innvendinger til studiedesignet. Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon som underlag for dokumentasjon for klinisk effekt i pasientpopulasjonen.

3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

Søker har levert en nettverksmetaanalyse der studiene er identifisert etter systematisk litteratursøk. Dette er tilstrekkelig beskrevet. Legemiddelverket har imidlertid innvendinger mot søkers valg av «fixed-effect» modell. Med «fixed-effect» model, antar vi at det er én sann underliggende effektstørrelse i alle studiene i analysen, og at alle forskjeller i observerte effekter av legemiddel skyldes utvalgsfeil.

Slik figur 2 viser, består NMA av mange trinn/studier for å lenke de ulike behandlingene. Mange av trinnene (sammenligningene) utgjøres av bare én studie. Disse studiene har tildels store forskjeller i studiedesign og betydelig heterogenitet i pasientpopulasjoner. Både alder og komorbiditet må forventes å ha innvirkning på effektstørrelsene som ses i studiene, firma har kun delvis justert for alder. Det er ikke hensyntatt forskjellene i komorbiditet. Disse faktorene bidrar til stor usikkerhet rundt de estimerte HR som inngår i helseøkonomisk modell og analyse.

Effektsammenligning mellom BR og OC1b, som hentes fra den større nettverksmetaanalysen, er basert på effektdata for BR fra kun CLL10-studien, der kontroll var FCR (pasientene var mao ansett egnet for fludarabin). Slik det fremgår i Tabell 7 er denne studien utført i en populasjon som er vesentlig yngre og mindre komorbide enn pasientene i CLL11. Videre er NMA'en oppbygd slik at fire trinn/studier med betydelige ulikheter lenker behandlingene BR og OC1b. Legemiddelverket mener derfor resultatene fra nettverksmetaanalysen er usikre. Firma har delvis justert for alder, som ser ut til å ha stor betydning for sammenligningen OC1b og BR. Også komorbiditet må forventes å ha innvirkning på effektstørrelsene for BR. Den beregnede HR (2,68) for sammenligningen BR vs OC1b⁴ i tabell 10 bringer derfor inn usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket har identifisert en nettverksmetaanalyse (11) som sammenligner PFS og OS i første linje behandling av KLL for subgrupper bestående av yngre/«fit» og eldre/«unfit» pasienter.

⁴ I tabell 9 omtales OC1b som GC1b

Her oppgis PFS for gruppen eldre/«unfit» pasienter på: 16, 17, 24, 30, 60 måneder for hhv klorambucil monoterapi, fludarabin monoterapi, klorambucil kombinert med ofatumumab, klorambucil kombinert med rituximab (RC1b) eller klormabucil kombinsert med obinutuzumab (OC1b).

Median OS ble 44, 58, 59 and 90 måneder for hhv fludarabin monoterapi, RC1b, klorambucil monoterapi og OC1b. Resultatene må imidlertid tolkes med varsomhet, siden dataene fra NMA'en tilsier at det er lavere median OS forventet ved å kombinere rituksimab med klorambucil sammenlignet med klorambucil monoterapi, noe som åpenbart svekker tilliten til resultatene fra analysen. Kombinasjonen BR er ikke belyst i denne nettverksmetaanalysen, mens bendamustin monoterapi er belyst i subgruppen yngre/«fit».

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Søker/produsent har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på en økonomisk modell. Modellen beregner kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene. Modellen sammenligner obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil (OC1b) med forskjellige relevante behandlinger. Legemiddelverket mener de to mest relevante sammenligningsalternativene er særlig rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RC1b), men også sammenligningen mot rituksimab i kombinasjon med bendamustin (BR) er interessant.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Firma har laget en Markov-modell i Excel, denne er vist i figur under. Modellen har tre tilstander, PFS, progresjon og død. Pasientene starter forløpet i PFS, og i PFS er de enten under behandling eller ikke under behandling. I tilstanden PFS kan pasienten enten bli værende, de kan progredierte eller de kan dø. Pasienter som har progrediert kan enten forbli i tilstanden eller dø. Mulige forløp er indikert med piler mellom tilstandene i figuren.

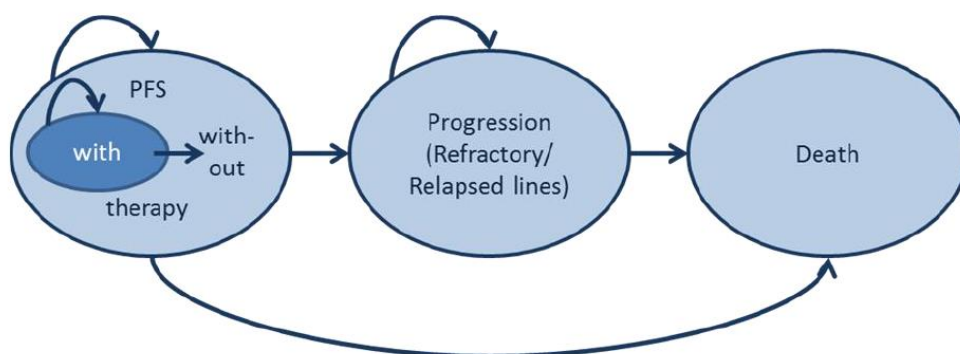


Figure 11: Model structure

Sannsynlighetene for å bevege seg mellom tilstandene i modellen er basert på parametrisering av effektdata fra de kliniske studiene. Dette er nærmere beskrevet i avsnitt 4.1.5.

Hver tilstand i modellen er tilordnet kostnader knyttet til behandling, oppfølging, bivirkninger og legemiddelbruk og livskvalitetsverdier tilsvarende tilstanden. En modellsyklus er satt til en uke, og for hver syklus registreres kostnader og livskvalitet for alle pasienter i modellen.

Tidshorizonten er satt til 20 år i base case.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for obinutuzumab
- Parametrisering av PFS
- Parametrisering av OS
- Kostnader i progrediert fase

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 *Analyseperspektiv*

Perspektivet i analysen er et begrenset samfunnsperspektiv, der bl.a. mva., produksjonsvirkninger og kostnader i vunne leveår ikke er inkludert.

Diskontering er gjort med 4 % for både kostnader og helsenytte.

4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Modellen belyser tidligere ubehandlede pasienter som anses uegnet for fludarabinbasert terapi grunnet alder/komorbiditet. Karakteristika gjenspeiler populasjonen i CLL11-studien og er trolig relevant for norske forhold.

4.1.3 *Intervensjon*

OC1b i godkjent kombinasjon. Clb er dosert lavere enn det som var tilfellet når Clb kombineres med immunterapi (rituksimab) i norsk praksis.

4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

Flere ulike behandlingsalternativer kan inngå i modellen. På Legemiddelverkets forespørsel ble også RC1b inkludert som komparator i analysen. Legemiddelverket har særlig fokusert på RC1b, men også BR i tråd med anbefalinger i handlingsprogrammet.

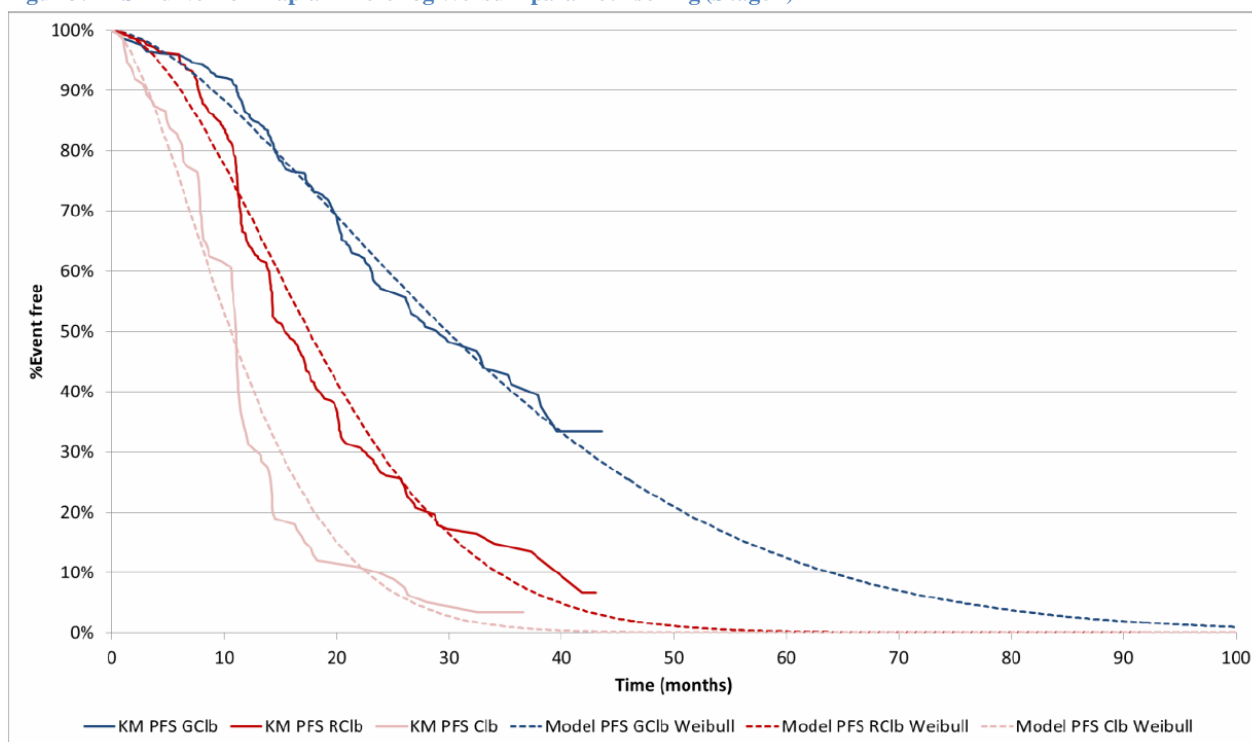
4.1.5 *Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)*

Data for progresjonsfri overlevelse hentes fra primærstudien CLL11 for sammenligningen mot RC1b, hvor PFS vurdert av utprøver var primært endepunkt. For sammenligningen mot BR hentes estimert HR for PFS fra en nettverksmetaanalyse.

Bivirkningsrater er hentet direkte fra studiene. For sammenligningen med RClb foreligger direkte sammenlignende data, mens bivirkningsdata for BR hentes ujustert fra CLL10-studien med ulik studiepopulasjon fra CLL11, se tabell 7 og nærmere omtale i avsnitt 2.2.

Overgangssannsynlighetene fra PFS baserte seg på CLL11 og bakgrunns mortalitet. Det er undersøkt flere forskjellige funksjoner for parametrisering, og dette er mulig å velge i modellen for PFS. Det er benyttet parametrisering i hele modellens forløp, men det er også mulig å velge Kaplan-Meier med parametrisk hale fra et gitt tidspunkt. Parametrisk modell er valgt etter vurdering av AIC, og grafisk og klinisk vurdering. Modellen åpner for endringer, og firma har begrunnet sitt valg av Weibull for parametrisering av PFS. Figuren under viser PFS-kurvene for Kaplan-Meier-dataene og de parametriserte Weibull-kurvene.

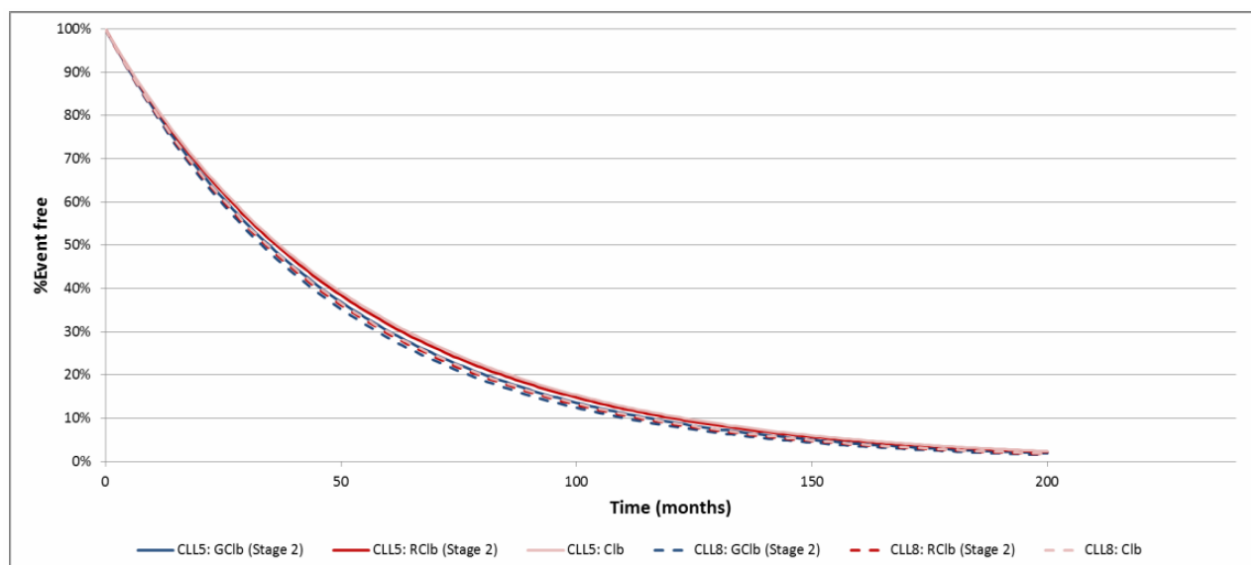
Figur 3: PFS-kurver for Kaplan-Meier og Weibull-parametrisering (Stage 2)



Pasienter som ikke forblir i PFS vil progredierte eller dø i modellen. Overgangssannsynligheten for å dø i PFS er basert på den høyeste raten av aldersspesifikke mortalitetsdata og sannsynlighet for død i PFS fra CLL11. Overgang fra PFS til Progresjon er i modellen differansen mellom disse.

Studie CLL11 har umodne data for overlevelse i progredierte fase. Dette medførte at overgangssannsynligheter fra progresjon til død er basert på studiedata fra CLL5 og CLL8.

Figur 4: Modellert overlevelse i progrediert fase for CLL11-populasjonen basert på parametrisering av aldersjustert overlevelse fra CLL5 og CLL8.



Det er benyttet aldersjustert parameterisering av overlevelse fra CLL5 i base case. Dette kan endres i modellen. I tillegg er det i modellen lagt inn mulighet for å direkte endre mortaliteten for behandlingene.

Firma har gjennomført et grundig litteratursøk etter helseøkonomiske analyser innen terapiområdet KLL. Det ble identifisert ti analyser der QALY ble rapportert i hovedresultatene. Nytteverdiene ble delt i pre- og post-progresjon. Verdiene varierte noe og dette skyldtes at det var benyttet forskjellige instrumenter, det var forskjellige populasjoner og målingene var gjort i forskjellige behandlingslinjer. Firma oppgir at kun én av de identifiserte analysene benyttet EQ-5D verdier som var målt direkte, men disse dataene var ikke fra en representativ populasjon.

De identifiserte vektene var heller ikke fullt ut dekkende for de tilstandene firma ønsket å inkludere i sin modell. Som følge av dette og svakheter i data fra de identifiserte analysene valgte firma å gjøre en egen livskvalitetsstudie (12). Denne undersøkte livskvalitet ved hjelp av TTO («time trade off») hos hundre deltakere i den generelle populasjonen i UK. Ni helsetilstander ble beskrevet for å representere behandlingslinjer eller sykdomsforløp.

Studien har flere tilstander enn de som er benyttet i modellen. Progresjon er derfor beregnet med én verdi der verdiene over er vektet avhengig av tid i hver tilstand. Dette gir verdiene som er benyttet i modellen som vist i den andre kolonnen i tabellen under. Den tredje kolonnen viser de tilsvarende verdiene som ble identifisert i litteratursøket. Den siste kolonnen forklarer hvilken helsetilstand i modellen nyttevekten er tilknyttet.

Tabell 11: Nyttvekter benyttet i modellen

Health state	Utility CE model	Utilities HE SR	Health state & population in CE model
PFS on initial therapy oral treatment	0.71	Utilities given for PFS overall: ranging from 0.65 (third line) to 0.80 (first line) If higher differentiation: On treatment: 0.74 On response: 0.76 – 0.73	PFS w t Clb
PFS on initial therapy IV treatment	0.67		PFS w t RC1b PFS w t Benda PFS w t OC1b
PFS on initial therapy with increased hospital visits	0.55		PFS w t GC1b
PFS without therapy	0.82		PFS w/o t all populations
'Progression (Refractory/Relapsed lines)	0.60		0.47 (third line) – 0.68 (first line)

Ettersom nyttevekten for PFS uten behandling er 0,82, mens nyttevekten for den generelle befolkningen i Norge er 0,77 så har Legemiddelverket justert dette i søkers modell og presenterer ikke separate resultater for de to.

4.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader som er benyttet i modellen er presentert under.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene som er benyttet i modellen er vist i tabellen under, det er gjort mindre justeringer i forhold til innsendt analyse for å reflektere dagens priser. Der det foreligger LIS-priser er disse benyttet.

Tabell 12: Legemiddelkostnader i modellen (ekskl. mva.)

Obinutuzumab		NOK	
Hetteglass: 1000mg		Kostnad/hetteglass	33 531,60
Rituximab			
Lite hetteglass: 100mg; 10mg/ml		Kostnad/hetteglass	1 937,96
Stort hetteglass: 500mg; 10mg/ml		Kostnad/hetteglass	9 640,80
Chlorambucil			
Pakningsstørrelse: 25 tabletter		Kostnad/pakning	457,17
Kostnad per tablett		Kostnad/tablett	18,29
Bendamustine			
Lite hetteglass: 25mg		Kostnad/hetteglass	585,12
Stort hetteglass: 100mg		Kostnad/hetteglass	2 306,08
Ofatumumab			
Lite hetteglass: 100mg		Kostnad/hetteglass	1 773,84
Stort hetteglass: 1000mg		Kostnad/hetteglass	17 661,52

Administrasjonskostnader

Disse består av tidsbruken for sykepleier, tidsbruk for apotek/farmasøyt ved blanding av IV, og kostnaden ved klinisk konsultasjon.

Spesialistsykepleier er satt til 410 NOK per time, og det er antatt at hver infusjonstime krever 30 minutters arbeidstid. Infusjonstid er anslått fra SPC. Kostnaden for IV-tilberedning ved sykehusapotek er satt til 680 NOK (kilde i Sykehusapotekene), og en klinisk konsultasjon er anslått til 2 798 NOK per konsultasjon på bakgrunn av anslag for reisekostnad og DRG 917A.

Bivirkningskostnader

Kostnader tilknyttet bivirkninger er i hovedsak basert på DRG-veker 2014.

Ukentlig «supportive care»-kostnader

Denne er forskjellig for pasienter som befinner seg i PFS og pasienter som har progrediert. PFS er lik for alle og tilsvarer lab-prøver, som har en beregnet ukentlig kostnad på 28 NOK. For kostnadene ved progresjon er kostnad ved sykehusinnleggelse (DRG 403) og klinisk konsultasjon (som for administrasjonskostnad) felles for alle. I tillegg er det for hvert legemiddel beregnet en egen andrelinjekostnad fordi om lag halvparten av pasientene som progredierer behandles på nytt med samme legemiddel. Dette medfører en ukentlig kostnad i progrediert fase som følger:

OC1b på 2 897 NOK.

RC1b på 2 374 NOK.

BR på 2 491 NOK.

Indirekte og ubestemte kostnader er ikke inkludert i analysen.

4.2 Resultater

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Resultater fra analysene der OC1b sammenlignes med hhv. RC1b og BR er vist i tabellene under.

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, OC1b vs. RC1b. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	OC1b	RC1b	Differanse
Totale kostnader	732 000	567 507	164 493
Totale QALYs	3,712	3,136	0,576
Totale leveår	5,538	4,882	0,656
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)			285 377
Merkostnad per vunnet leveår			250 839

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår, OC1b vs. BR. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	OC1b	BR	Differanse
Totale kostnader	732 000	621 863	110 137
Totale QALYs	3,712	3,121	0,591
Totale leveår	5,538	4,854	0,684
Merkostnad per vunnet QALY (ICER)			186 203
Merkostnad per vunnet leveår			161 020

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Søker har utført både enveis sensitivitetsanalyser og probabilistiske sensitivitetsanalyser. Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at modellresultatene er mest sensitive for noen av parameterene. Legemiddelkostnaden for obinutuzumab påvirker resultatene, effekten på ICER ved endringer i denne i sammenligningen med RC1b er vist i avsnitt 5.1. Resultatene er også sensitive for differansen i kostnader for progrediert fase, og dette diskuteres nærmere i avsnitt 4.4.4. Forutsetningene for parametriseringen av PFS og OS er også viktig for resultatene. Søker har beskrevet effekten på resultatene av forskjellige alternativer og har tilrettelagt modellen slik at det er svært enkelt å undersøke forskjellige forutsetninger og parameteriseringer.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Legemiddelverket mener PICO som er benyttet totalt sett fremstår som relevant.

4.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket mener modellstrukturen er rimelig. Søker har valgt å benytte en standard Markov-modell som ofte benyttes i tilsvarende saker.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt- og bivirkningsdata som legges til grunn i analysen OC1b vs RC1b hentes fra den direkte sammenlignende studien CLL11. Riktignok er det antatt at obinutuzumabdosen var høyere (basert på prekliniske analyser) enn rituksimabdosen. Det er usikkert hvordan forskjellen bidrar til effekten av OC1b sammenlignet med RC1b og relevansen av effektforskjellen i klinisk praksis. Data for PFS fra studien er imidlertid nokså robuste, og begge doseringene som er benyttet i studien er godkjent/anbefalt i hhv preparatomtale og handlingsprogram. Søker har parametrisert PFS med Weibull og Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig begrunnet. For totaloverlevelse for progrediert fase er dataene usikre siden det var så få dødsfall i studieperioden og firmaet derfor har valgt å benytte mortalitetsdata fra andre studier innen KLL (CLL5 og CLL8). Disse er utført blant pasienter som har fått fludarabin i studien, og pasientene har vesentlig lavere CIRS-score, alder og Binet-stadium. Søker har parametrisert overlevelse i progrediert fase

med eksponentiell funksjon og Legemiddelverket mener dette er tilstrekkelig begrunnet. Det er forsøkt kontrollert og justert for alder, men dette medfører usikkerhet. Det er lagt inn mulighet i modellen for å påvirke sannsynligheten for død i progrediert fase direkte.

Effektdata som legges til grunn i analysen OC1b vs BR hentes fra nettverksmetaanalyse som tilsynelatende er akseptabel. Imidlertid gjør forhold knyttet til antall studier, ulikheter i studiene og de mange trinnene (studiene) som var nødvendig for å komme frem til sammenligningen mellom OC1b og BR at de estimerte effektforskjellene er svært usikre.

Bivirkningsdata hentes direkte og ujustert fra enkeltstudiene, noe som kan bidra til betydelig bias i sammenligningen mot BR grunnet de store ulikhetene i pasientpopulasjonen med tanke på alder og komorbiditet. Legemiddelverket mener søker har argumentert godt for at det er konservativt. Bivirkninger ser ikke ut til å ha avgjørende påvirkning på analyseresultatene og Legemiddelverket har derfor valgt å ikke justere søkers antagelser.

Det er noe usikkerhet knyttet til de benyttede livskvalitetsvektene, og Legemiddelverket mener at det er svakheter ved studien som firma har fått utført. Forfatterne nevner selv flere av disse. Studien er utført med TTO i den generelle populasjonen i UK, ikke ved å benytte et generisk livskvalitetsinstrument som EQ-5D hos KLL-pasienter. Det er kun inkludert hundre personer, og det er noen avvik i karakteristika fra den generelle populasjonen som kan virke inn på resultatene. I tillegg er den høyeste vekten, PFS uten behandling, noe høyere enn tilsvarende vekt for den generelle populasjonen, og det fremstår som lite troverdig. Det kan tenkes at de øvrige vektene da også skulle vært justert noe/tilsvarende, men Legemiddelverket har kun justert den øvre vekten i modellen og resultatene inkluderer denne endringen. ICER øker noe i begge analysens resultater (hhv. omtrent 25 000 NOK/QALY og 15 000 NOK/QALY.)

Samtidig mener Legemiddelverket det er bra at firma har gjennomført et såpass grundig litteratursøk etter helseøkonomiske analyser. Dette gir mulighet for å kunne vurdere forskjellige livskvalitetsvekter opp mot hverandre i den grad de er sammenlignbare. Vektene fra TTO-studien skiller seg ikke ut sammenlignet med vektene identifisert i litteratursøket. Heller ikke i forhold til tidligere tilsvarende saker er det vesentlige forskjeller. I tillegg har søker undersøkt andre vekter i sensitivitetssanalysene.

Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynliggjort at livskvalitetsvektene er tilstrekkelig representative for den aktuelle pasientpopulasjonen.

4.4.4 *Kostnadsdata*

Legemiddelverket mener i hovedsak at kostnadene som er benyttet er tilstrekkelig beskrevet og sannsynliggjort. Det er benyttet relevante kilder og metoder, og kostnadene er også undersøkt i sensitivitetssanalyser. Administrasjonskostnadene som er benyttet avviker noe fra tidligere tall og fra tall i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (13). Søker har benyttet relevante kilder og begrunnet sine valg. Forskjellene er heller ikke vesentlige for resultatet og Legemiddelverket har derfor benyttet søkers anslag. Kostnadene i progrediert fase er blant annet basert på at om lag halvparten av pasientene får residivbehandling med samme legemiddel. Dette medfører at kostnadene for progrediert fase er høyere for OC1b enn for sammenligningsalternativene. Valg av

residivbehandling for pasientpopulasjonen er individuelt og gjøres på bakgrunn av blant annet respons på forrige behandling, tid til progresjon, alder og komorbiditeter. Effekt av residivbehandling er heller ikke eksplisitt modellert. Søkers antagelser om residivbehandling er derfor svært forenklet. Resultatene av analysene (ICER) er sensitive for forskjeller i disse kostnadene mellom behandlingene. Legemiddelverket mener at dersom residivbehandlingen var modellert mer detaljert ville denne kostnaden trolig vært likere mellom behandlingene. Dersom man antar like kostnader for progrediert fase reduseres ICER vesentlig. Legemiddelverket tror derfor at søkers modellering er konservativ.

4.4.5 Resultater av analysen

Søkers base case er innenfor det som normalt vurderes å være kostnadseffektiv behandling. Tross en del usikkerhetsmomenter mener Legemiddelverket at søker i tilstrekkelig grad har sannsynliggjort resultatene av analysen.

4.4.6 Sensitivitetsberegninger

Firma har undersøkt endringer i HR for PFS for OC1b vs BR fra NMA. I base case er HR 0,412, og i enveis sensitivitetsanalysene er denne endret til hhv. 0,293 og 0,524. Dette hhv. reduserer ICER med omtrent 50 000 NOK og øker ICER med noe mer. Legemiddelverket har også undersøkt ekstreme verdier, og dersom HR dobles øker ICER opp mot 800 000 NOK per QALY.

Legemiddelverket har undersøkt effekten på ICER i ekstremtilfellet der risikoen for død i progrediert fase dobles for OC1b. ICER øker da opp mot 900 000 NOK sammenlignet med BR, men gir kun mindre utslag i sammenligningen med RC1b.

Søker har beskrevet effekten på resultatene av forskjellige alternativer og Legemiddelverket mener modellen er godt tilrettelagt slik at det er svært enkelt å undersøke forskjellige forutsetninger og parameteriseringer.

Firmaets sensitivitetsanalyser viser at resultatene er forholdsvis stabile ved endringer. Noen parametere påvirker resultatene mer enn andre, og søker har diskutert disse grundig. Legemiddelverket mener søker har sannsynliggjort analysens resultater og har tilrettelagt modellen på en god måte for å undersøke forskjellige forutsetninger.

4.5 Oppsummering

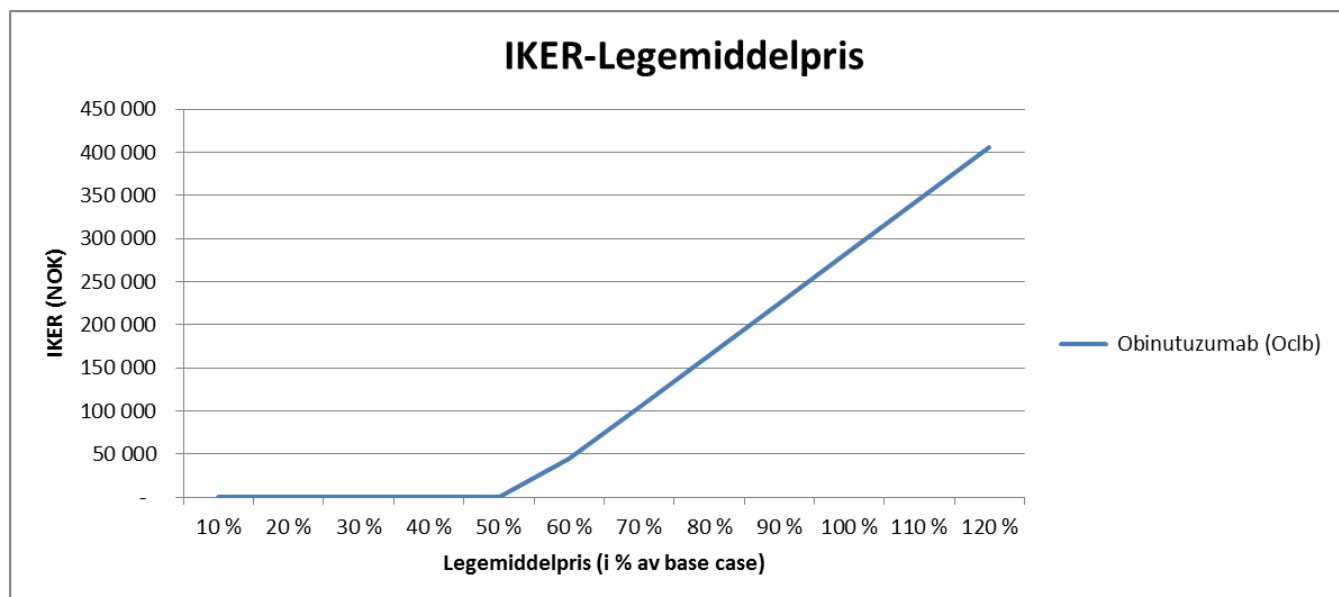
Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket mener kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREKNINGER

5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

Figur 5: ICER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base-case.



6 DISKUSJON

Legemiddelverket anser, på bakgrunn av foreliggende dokumentasjon, at:

Behandlingskrevende KLL, hos pasienter som anses uegnet for fludarabinterapi grunnet komorbiditet/alder, er en alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 6,5 kvalitetsjusterte leveår, noe som tilsvarer omlag 65 %, sammenlignet med den tilsvarende gjennomsnittspopulasjonen.

Kriteriet for alvorlighet er oppfylt.

Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil forlenger progresjonsfri overlevelse for pasienter med ubehandlet KLL som er uegnet for fludarabinbasert behandlingsregime signifikant sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med klorambucil. Det er svakheter knyttet til resultatene grunnet dosering av studiemedisinene, og det er derfor usikkert om effektforskjellene er tilsvarende i klinisk praksis. Legemiddelverket mener likevel OClb har en klinisk relevant effekt for disse pasientene.

Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt.

Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot BR er basert på en nettverksmetaanalyse etter systematisk litteratursøk. Metoden er tilstrekkelig beskrevet, men forhold knyttet til studiene og nettverket bringer inn usikkerhet til de estimerte effektforskjellene.

Legemiddelverket mener søker har levert svært grundig dokumentasjon for forutsetningene som ligger til grunn for den helseøkonomiske modellen og analysene. Søker har i tilstrekkelig grad sannsynliggjort resultatene fra analysene der Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil sammenlignes med komparatorene rituksimab i kombinasjon med klorambucil og bendamustin i kombinasjon med rituksimab. Resultatene fra analysene for kostnad per QALY er forholdsvis stabile ved endringer i input-data, og kostnadseffektiviteten er innenfor det som normalt anses for å være kostnadseffektivt.

Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- For bendamustin er det allerede generiske produkter med markedsføringstillatelse. Også for rituksimab antar man at det godkjennes biotilsvarende legemidler i løpet av de nærmeste årene. Det forventes derfor betydelig prisnedgang på rituksimab og bendamustin (se appendiks).

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Firma har anslått antall pasienter som er forventet å bli behandlet i førstelinjebehandling av KLL i de første fem årene. De har tatt utgangspunkt i en incidens på 200 pasienter i året. Ikke alle pasientene er behandlingstrengende, så 131 er aktuelle for 1. linjebehandling, og 76 av disse vil ikke være aktuelle for fulldose fludarabin. Disse pasientene er de som blir aktuelle for blant annet obinutuzumab. Det er en liten pasientgruppe og det er antatt at incidens og prevalens vil være konstant. Legemiddelverket mener dette er ok ettersom en incidens på 200 er et relativt høyt.

Oppdaterte retningslinjer medfører at søker anslår at BR fortrenses en del, RC1b fortrenses helt pga. effektdata og C1b fortrenses fullstendig ettersom retningslinjene ikke lenger anbefaler C1b monoterapi. Annen behandling med rituksimab reduseres også sammenlignet med tilfellet der obinutuzumab ikke anbefales innført. Dette er trolig en overestimering og Legemiddelverket har derfor, på bakgrunn av innspill fra klinikere, justert søkers anslag noe. For å forenkle har vi kun

fokusert på behandlingene som er mest aktuelle i førstelinje for de som ikke er egnet for fludarabinterapi. Dette er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet over den neste femårs-perioden – dersom obinutuzumab anbefales innført

Antall pasienter - Obinutuzumab innføres	2016	2017	2018	2019	2020
1.linje bendamustin/rituksimab	30	29	28	27	24
1.linje rituksimab/klorambusil	24	22	19	17	14
1.linje obinutuzumab/klorambusil	22	26	29	33	38
Sum	76	76	76	76	76

Dette tilsvarer en markedsfordeling som er vist i tabellen under.

Tabell 16: Markedsfordeling - dersom obinutuzumab anbefales innført

Markedsandel	2016	2017	2018	2019	2020
1.linje bendamustin/rituksimab	39 %	38 %	37 %	36 %	32 %
1.linje rituksimab/klorambusil	32 %	28 %	25 %	22 %	18 %
1.linje obinutuzumab/klorambusil	29 %	34 %	38 %	43 %	50 %
Sum	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Dersom obinutuzumab besluttes ikke innført antas pasientene å bli behandlet med enten BR eller RCIb. Anslått fordeling mellom RCIb og BR i dette tilfellet blir da som vist i tabell under.

Tabell 17: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet over den neste femårs-perioden – dersom obinutuzumab ikke anbefales innført

Antall pasienter - Obinutuzumab innføres ikke	2016	2017	2018	2019	2020
1.linje bendamustin/rituksimab	40	40	40	40	40
1.linje rituksimab/klorambusil	36	36	36	36	36
1.linje obinutuzumab/klorambusil	0	0	0	0	0
Sum	76	76	76	76	76

Markedsfordelingen dersom obinutuzumab besluttes ikke innført er vist i tabellen under.

Tabell 18: Markedsfordeling - dersom obinutuzumab ikke anbefales innført

Markedsandel	2016	2017	2018	2019	2020
1.linje bendamustin/rituksimab	53 %	53 %	53 %	53 %	53 %
1.linje rituksimab/klorambusil	47 %	47 %	47 %	47 %	47 %
1.linje obinutuzumab/klorambusil	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Sum	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Legemiddelkostnadene for dosering i henhold til preparatomtalene for de aktuelle behandlingene er estimert som vist i tabellen under.

Tabell 19: Legemiddelkostnader

	Behandlingskostnad
Bendamustin/rituksimab	183 756
Rituksimab/klorambusil	142 206
Obinutuzumab/klorambusil	340 116

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med obinutuzumab ifølge disse forutsetningene er presentert i tabell under.

Tabell 20: Forventet budsjettvirkning av obinutuzumab

	2016	2017	2018	2019	2020
Salg dersom innføres	16 408 176	17 059 312	17 710 448	18 361 584	19 325 441
Salg dersom ikke innføres	12 469 649	12 469 649	12 469 649	12 469 649	12 469 649
Budsjettvirkning	3 938 527	4 589 663	5 240 799	5 891 935	6 855 792

Ut ifra dagens kliniske data er det usikkerhet om, og i hvor stor grad, OC1b vil bli tatt i bruk og fortrenge de andre behandlingalternativene. Dette kan medføre at budsjettkonsekvensene vil kunne bli lavere eller høyere, men selv med hele markedet vil ikke budsjettkonsekvensen overstige 15 millioner NOK.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med obinutuzumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent 7 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 14-12-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2014. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/75/IS-2202-Nasjonalt-handlingsprogram-maligne-blodsykdommer.pdf>
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analysis, Masteroppgave UiO. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArnebergpdf?sequence=1>. 2012.
4. Preparatomtale for obinutuzumab (Gazyvaro). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.
5. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.
6. B E, Fink A-M, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned.... *Blood*. 2013;122(21):526-.
7. LeBlond V, Laribi K, Ilhan O, M A, Unal A, S R, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE) 2012. Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49502.html>.
8. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
10. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-9.
11. Ladyzynski P, Molik M, Foltynski P. A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):77-93.
12. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PA, Becker U, et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1320-6.
13. Legemiddelverk S. Enhetskostnadsdatabase 2014 [cited 2015]. Available from: http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabas/Sider/default.aspx.

APPENDIKS

Figur 6: To-veis sensitivitetsanalyse – pris intervensjon og komparator

IKER

Legemiddel	Pris i % av base case	Obinutuzumab (Oclb)											
		10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	80 %	90 %	100 %	110 %	120 %
Rituksimab (RC1b)	10 %	DOM	41 620	101 940	162 260	222 581	282 901	343 221	403 541	463 861	524 181	584 502	644 822
	20 %	DOM	15 086	75 407	135 727	196 047	256 367	316 687	377 007	437 327	497 648	557 968	618 288
	30 %	DOM	DOM	48 873	109 193	169 513	229 833	290 153	350 474	410 794	471 114	531 434	591 754
	40 %	DOM	DOM	22 339	82 659	142 979	203 299	263 620	323 940	384 260	444 580	504 900	565 220
	50 %	DOM	DOM	DOM	56 125	116 445	176 766	237 086	297 406	357 726	418 046	478 366	538 687
	60 %	DOM	DOM	DOM	29 592	89 912	150 232	210 552	270 872	331 192	391 512	451 833	512 153
	70 %	DOM	DOM	DOM	3 058	63 378	123 698	184 018	244 338	304 659	364 979	425 299	485 619
	80 %	DOM	DOM	DOM	DOM	36 844	97 164	157 484	217 805	278 125	338 445	398 765	459 085
	90 %	DOM	DOM	DOM	DOM	10 310	70 630	130 951	191 271	251 591	311 911	372 231	432 551
	100 %	DOM	DOM	DOM	DOM	DOM	44 097	104 417	164 737	225 057	285 377	345 697	406 018
	110 %	DOM	DOM	DOM	DOM	DOM	17 563	77 883	138 203	198 523	258 844	319 164	379 484
	120 %	DOM	DOM	DOM	DOM	DOM	DOM	51 349	111 669	171 990	232 310	292 630	352 950

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

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

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

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

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

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

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

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

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Man skiller ofte mellom helse-tjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun hensyntar effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endring 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) – usikkerhetsmåling 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. I en PSA endrer man dermed en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres ofte 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.