

Hurtig metodevurdering

Idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

1-10-2015

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 kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

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

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

Idelalisib (Zydelig) er godkjent til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og follikulært lymfom (FL). Denne rapporten omhandler KLL; idelalisib i kombinasjon med rituksimab til pasienter som har fått minst én tidligere behandling, eller til KLL-pasienter med 17p- delesjon eller TP53-mutasjon. Om lag 170 pasienter får behandling i senere linjer hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Behandlingskrevende KLL som ikke svarer på, eller der pasientene ikke er egnet for, kjemoimmunterapi og KLL med dysfunksjonell p53-signalvei er en alvorlig sykdom. Pasientene taper flere leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Idelalisib i kombinasjon med rituksimab (IR) forbedrer progresjonsfri overlevelse for pasienter med residiverende KLL signifikant sammenlignet med rituksimab monoterapi. Effekten er konsistent også for pasienter med 17pdelesjon og/eller TP53 mutasjon. Hvor stor den kliniske fordelene er i forhold til annen relevant behandling er usikker.

Kostnadseffektivitet

Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot de mest relevante komparatorene er basert på resultater fra enkeltstudier, herunder enarmede studier, og er ikke tilstrekkelig justert. Dermed er sammenligningen beheftet med vesentlig usikkerhet. Det er likevel klart at IR har en klinisk relevant effekt, også i mindre pasientgrupper med dårlige prognostiske faktorer, som dysfunksjonell p53-signalvei eller pasienter som ikke svarer på, eller er uegnet for, konvensjonell kjemoimmunterapi.

Firmaets anslag antyder at merkostnadene ved bruk av idelalisib (Zydelig) står i et rimelig forhold til den mereffekten behandlingen gir, sammenlignet med andre relevante behandlinger. Legemiddelverket mener at siden effektsammenligningen er så svakt dokumentert og resultatet dermed så usikkert, er det ikke mulig å konkludere med hvorvidt mergevinsten ved behandling med IR står i et rimelig forhold til merkostnadene.

Idelalisib er sammen med ibrutinib nye signalveishemmere som har vist effekt ved residiverende KLL, også med dysfunksjonell p53-signalvei. Legemidlene har samme godkjente indikasjon til disse pasientgruppene. I innsendt analyse fremstår IR som en bedre behandling enn ibrutinib, men dataene er umodne og Legemiddelverket legger liten vekt på den angivelige effektforskjellen. Ibrutinib er for tiden under metodevurdering, og de to behandlingene kan komme til å konkurrere om de samme pasientene dersom begge tas i bruk.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zydelig (idelalisib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av idelalisib i henhold til godkjent preparatomtale for indikasjonen KLL. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten Gilead.

Pasientene

KLL-pasienter i senere linjer, som ikke svarer på, eller er uegnet for, konvensjonell kjemoimmunterapi, eller pasienter i førstelinje når det foreligger 17p-delesjon eller tp53-mutasjon.

Alvorlighet og prognosetap

Behandlingskrevende KLL for disse pasientene er en meget alvorlig sykdom med kort forventet levetid. 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.

Effekt

En fase-III studie (N=220, NCT01539512) har vist at behandling med kombinasjonen idelalisib og rituksimab (IR) kan forlenge progresjonsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) for pasienter med residiverende KLL sammenlignet med rituksimab (R) alene. Ved 48 uker var PFS hhv 72% og 15% i IR- og R-gruppen. Median PFS var ikke nådd i IR-gruppen og var 5,5 i R-gruppen. OS var hhv 92% og 80% i IR- og R-gruppen ved 48 uker. Effekten er konsistent i favør av IR for alle subgrupper. Fortsatt mangler gode langtidsdata, bl.a. for totaloverlevelse. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning mot mer relevant aktiv behandling, hvor stor den kliniske fordel er i forhold til annen relevant behandling er dermed usikkert.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene grad ≥ 3 ved behandling med idelalisib er infeksjoner, nøytropeni, diaré/kolitt og økte transaminaser.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten er vurdert å være god. Det mangler imidlertid direkte data mot de mest relevante behandlingalternativene i norsk klinisk praksis.

Kostnadseffektivitet

Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot de mest relevante komparatorene er basert på resultater fra enkeltstudier, herunder enarmede studier, som ikke er tilstrekkelig justert, og dermed beheftet med vesentlig usikkerhet. Legemiddelverket mener dokumentasjonen for effektstørrelsene er for usikker til å bedømme den relative effekten (mereffekten) og dermed er det heller ikke mulig å bedømme kostnadseffektiviteten.

Det er likevel klart at IR har en klinisk relevant effekt, også i mindre pasientgrupper med dårlige prognostiske faktorer, som dysfunksjonell p53-signalvei eller pasienter som ikke svarer på, eller er uegnet for, konvensjonell kjemoimmunterapi.

Kostnadseffektiviteten er forsøkt belyst med ulike forutsetninger og komparatorer. Firmaets anslag antyder at merkostnadene ved bruk av idelalisib (Zydelig) står i et rimelig forhold til den mereffekten behandlingen gir, sammenlignet med relevante behandlinger. Legemiddelverket mener at siden effektsammenligningen er så svakt dokumentert og resultatet dermed så usikkert, er det ikke mulig å konkludere med hvorvidt mergevinsten ved behandling med IR står i et rimelig forhold til merkostnadene.

Idelalisib (PI3kinasehemmer) og ibrutinib (Bruton's kinasehemmer) er signalveishemmere som nylig er godkjent og har vist effekt ved residiverende KLL, også med dysfunksjonell p53-signalvei. Legemidlene har samme godkjente indikasjon til disse pasientgruppene. Ibrutinib har vært tilgjengelig for norske pasienter i et Compassionate use program. I innsendt analyse fremstår idelalisib i kombinasjon med rituksimab som en bedre behandling enn Ibrutinib, med median OS fremskrevet fra umodne data ved ekstrapolering av studiedata over svært lang tidshorison. De små observerte forskjellene i studiedata gir tilsynelatende en stor forskjell i estimert OS, men Legemiddelverket legger liten vekt på den angivelige effektforskjellen. Ibrutinib er for tiden under metodevurdering, og de to behandlingene kan således komme til å konkurrere om de samme pasientene dersom begge tas i bruk.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk både idelalisib og ibrutinib ved behandling av KLL kan være om lag ■■■ millioner NOK i det femte budsjettåret. Dersom kun idelalisib eller kun ibrutinib besluttes innført, blir anslaget hhv. ■■■ og ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	8
ORDLISTE.....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL).....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med nytt legemiddel(4)</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer(1)</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>	15
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	18
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIGNINGER.....	18
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	21
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	21
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	21
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	22
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	22
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	22
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	23
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	23
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	25
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	25
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	26
4.1.4 <i>Komparator (sammenlignende behandling)</i>	26
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	26
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	27
4.2 RESULTATER.....	28
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	28
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	28
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	29
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	29
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	29
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	29
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	30
4.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	31
4.5 OPPSUMMERING.....	31
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	31

6	DISKUSJON.....	32
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	33
	REFERANSER	36
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	37
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	41

LOGG

Bestilling:	ID-nr 2014_021: Legemiddel (tablett) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi i kombinasjon med rituksimab	
Forslagstiller:	Leverandør, Gilead Sciences Norway A/S	
Legemiddelfirma:	Gilead Nordic	
Preparat:	Zydelig	
Virkestoff:	Idelalisib	
Indikasjon:	<p>Zydelig er indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • som har fått minst én behandling tidligere, eller • som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet. <p>Zydelig er også indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer. Denne indikasjonen vurderes i separat rapport.</p>	
ATC-nr:	L01XX47	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	258 dager. Ansvaret for finansiering av idelalisib ble overført til Helseforetakene 1. juli 2015. Dokumentasjonen ble sendt inn som søknad om forhåndsgodkjent refusjon og underveis var behandlings- tiden stanset midlertidig i 78 dager, totalt 336 dager.
	Rapport ferdigstilt:	01-10-2015
	Utredere:	Anne Marthe Ringerud Fredrik R Holmboe
	Kliniske eksperter:	Oppnevnt av Norsk Onkologisk forening Peter Meyer, Seksjonsoverlege Seksjon blodsykdommer Avd. for Blod- og kreftsykdommer SUS Aymen Bushra Ahmed Seksjonsoverlege.

	Hematologisk seksjon Haukeland Universitetssykehus
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BR	Bendamustin og rituksimab kombinasjonsterapi (en type kjemoimmunterapi)
HR	Hazard Ratio
IR	Idelalisib og rituksimab kombinasjonsterapi
ITT	Intention – to – treat
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPS	Post-progresjon overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
R	Rituksimab monoterapi
RCT	Randomisert kontrollert studie
RIC allo-HCT	Allogen stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering

1 BAKGRUNN

1.1 Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)

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.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifeller hos pasienter over 65 år¹. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år¹. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen. Det testes foreløpig ikke for kromosomavvik ved diagnosetidspunktet, men det er kjent at noen avvik (del17p og TP53-mutasjon) er prognostiske faktorer og kan ha betydning for forventet respons av konvensjonell kjemoimmunterapi.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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.

Stadieinndeling etter Binet⁽²⁾ benyttes for å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL. Også andre parametre 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.

Tabell 1: Stadieinndeling av KLL 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 skriver seg fra en tid da behandlingen baserte seg på alkylende kjemoterapi.

At sykdommen er en meget alvorlig tilstand underbygges også av følgende tentative/utprøvende anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til tilstanden.

¹ Norske tall fra siste halvdel av 90-tallet

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.

De aktuelle pasientene vil med dagens behandling ha vesentlig forkortet levetid og redusert livskvalitet sammenlignet med tilsvarende friske individer i gjennomsnittsbefolkningen. Det er usikkerhet rundt de kliniske dataene, og anslagene i tabellen under er derfor usikre.

Tabell 2: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	72
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	10
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1,7
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	8,3
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	83 %

Resultatene viser at ut fra kvantitativ metode, med beregning av prognosetap, kan denne sykdommen for denne populasjonen karakteriseres som meget alvorlig. Både det absolutte og det relative prognosetapet er høyt.

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

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

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med nytt legemiddel(4)

Idelalisib (Zydelig) tilhører en ny virkestoffklasse som hemmer fosfatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ) som er hyperaktiv ved B-cellemaligniteter og er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg.

Zydelig er indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

- som har fått minst én behandling tidligere, eller
- som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Zydelig har i tillegg indikasjon som monoterapi til behandling av follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer, dette bruksområdet er vurdert i separat rapport.

Zydelig er perorale tabletter som tas to ganger daglig til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Den anbefalte dosen er 150 mg x2, som reduseres til 100mg x2 ved betydelige bivirkninger. Zydelig skal tas i kombinasjon med rituksimab som innebærer infusjon ved sykehus.

De hyppigst rapporterte bivirkningene grad ≥ 3 ved behandling med idelalisib er infeksjoner, nøytropeni, diaré/kolitt og økte transaminaser.

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, alkylende 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(1)

Førstelinjebehandling

Kjemo-immunterapi regimer i førstelinjebehandling når det ikke foreligger del17p

- Yngre (ca <65 år) pasienter i god form uten vesentlig komorbiditet bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosamid og rituksimab).
- Eldre (ca>65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet kan behandles med klorambucil kombinert med rituksimab². For de yngste eldre kan FCR være et alternativ. Andre alternativer er bendamustine kombinert med rituksimab, fludarabin monoterapi, og fludarabin kombinert med doseredusert cyklofosamid og/eller rituksimab.
- Pasienter med del(17p) bør vurderes for alemtuzumab³-basert behandling.
- Yngre (<65 år) pasienter med del(17p) bør vurderes for alloge 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.

- Gjenta førstelinjebehandling hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse.
- Pasienter som er refraktære eller resistente overfor klorambucil er aktuelle for bendamustin i kombinasjon med rituksimab (BR). Ved god funksjonsstatus kan fludarabinbaserte regimer (FC eller FCR) vurderes.
- Pasienter med behandlingstrengende residiv før 12 måneder etter initialt fludarabinholdig regime kan behandles med alemtuzumab² evt i kombinasjon med metylprednisolon, eller bendamustin i kombinasjon med rituksimab.

² I følge klinikerne er kombinasjonen klorambucil og rituksimab nå standard

³ alemtuzumab er trukket fra markedet for indikasjonen KLL

- Pasienter med fludarabin- og alemtuzumab resistent sykdom kan behandles med ofatumumab (ikke anbefalt innført etter metodevurdering)
- Følgende pasienter <65 år bør vurderes for allogen stamcelletransplantasjon:
 - Pasienter med del(17p)/p53 mutasjon med behandlingsbehov som ledd i førstelinjebehandlingen
 - Pasienter med fludarabinresistent sykdom (primært ikke respons eller respons, men nytt behandlingsbehov innen 12 måneder)
 - Pasienter med raskt residiv etter fludarabinbasert behandling (nytt behandlingsbehov innen 24 måneder). Pasienter som kun oppnår partiell remisjon etter behandling med FCR. Ved respons bør disse pasientene vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved alder <65 år.

Ibrutinib (Imbruvica, orale kapsler) er en signalveishemmer med lignende virkningsmekanisme og samme indikasjon ved KLL som idelalisib. Ibrutinib har vært tilgjengelig i et Compassionate use program og har, i følge norske klinikere, allerede en plass i behandling av KLL både med og uten kjent del(17p)/p53 mutasjon i andre- og senere linjer. Compassionate use-programmet er nå avsluttet, og ibrutinib er for tiden under hurtig metodevurdering.

Rituximab monoterapi (off-label), som effektsammenligningen for idelalisib baseres på, kan være aktuell for noen pasienter, men er ikke særskilt nevnt i handlingsprogrammet.

Valg av behandling ved residiverende KLL avhenger av en rekke faktorer, herunder tidligere behandling, varighet av respons på tidligere behandling, funksjonsstatus og indikatorer for høyrisikosykdom (kort varighet av remisjon, negative prognostiske markører (del17p og TP53mutasjon)).

Basert på handlingsprogrammet og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter mener Legemiddelverket at idelalisib i kombinasjon med rituximab mest trolig vil inngå som et behandlingsalternativ på linje med ibrutinib og eventuelt BR. Som behandlingsalternativ ved del(17p)/p53 mutasjon mener Legemiddelverket at alemtuzumab med eventuell påfølgende RIC stamcelletransplantasjon, ibrutinib og eventuelt ingen aktiv behandling (beste støtteterapi, BSC) er relevante sammenligningsalternativ til idelalisib+rituximab.

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. Firma anslår at om lag 15 % av pasientene mottar aktiv behandling årlig (225 pasienter), og at antall pasienter som behandles i andre- og senere linjer er 169 (75 % av pasienter under aktiv behandling).

Basert på litteratur og svenske kliniske eksperter anslår firma at 5-7 % av pasienter har 17pdel ved behandlingsinitiering (1. linjebehandling, 25 % av pasienter under aktiv behandling = 57), noe som indikerer at antall aktuelle pasienter er 3-4 pasienter årlig. Kostnadseffektiviteten til denne, på diagnosetidspunktet lille, pasientgruppen er ikke selvstendig vurdert i denne metodevurdering.

Legemiddelverket mener anslagene ser rimelig ut sammenlignet med norske tall (5).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Produsent har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Søker hadde primært ikke inkludert ibrutinib som sammenligningsalternativ, men leverte slik dokumentasjon da Legemiddelverket mente det var viktig å sammenligne effektdata for ibrutinib og idelalisib som begge virker via delvis samme mekanismer, har tilsvarende indikasjon og ut fra diskusjon om behandlingsalternativer i 1.3.3.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3: Oversikt over studier som danner datagrunnlag i analyser

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
Studie 1: 312-0116 (NCT01539512)	Furman et. Al 2014(6)	tidligere behandlet KLL som var uegnet for cytotoxisk kjemoterapi	Idelalisib 150mgX2 i kombinasjon med 8 sykluser av rituksimab (første 375 mg/m ² , deretter 500 mg/m ²)	Placebo + rituksimab (8 sykluser, første 375 mg/m ² , deretter 500 mg/m ² BSA)
Studie 2: 101-08 (NCT01203930)	Gilead. ASH 2013: Coutre et al	Tidligere ubehandlet KLL eller SLL.	Kohort 1: Idalalisib+rituksimab Kohort 2: idelalisib monoterapi	
Studie 3: NCT00274989	Fischer 2011(7)	Residiverende og/eller refraktær KLL	Bendamustin 70mg/m ² dag 1 og 2, rituksimab dag 1 (første 375 mg/m ² , deretter 500 mg/m ²) i opptil 6 sykluser	
Studie 4: RESONATE (NCT01578707)	Byrd 2014(8)	Tidligere behandlet (relapserende eller refraktær) KLL eller SLL	Ibrutinib 420mg daglig	Ofatumumab (300mg uke 1, 2000mg uke 2-8, deretter hver 4. uke) i opptil 24 uker

2.1.1 Beskrivelse av studier

Tabell 4: Beskrivelse av inkluderte studier

	Studie 312-116: idelalisib+rituksimab	Studie 3: Bendamustin+rituksimab	Studie 4 (RESONATE): ibrutinib
Design	Fase-III, dobbeltblindet, randomisert (1:1), placebokontrollert, multisenter (USA og Europa) N=220	Fase-II, singelarm, multisenter utført i Tyskland. N=78	Fase-III, åpen, randomisert (1:1), multisenter (inkluderte norske pasienter) N= 391
Pasientpopulasjon	Tidligere behandlet KLL (anti-CD20 eller to tidligere regimer med minst 1 cytotoxisk kjemoterapi) som trengte behandling, men som ikke ble ansett egnet for cytotoxisk kjemoterapi og med Karnofsky progresjons score på ≥ 40 .	Residiverende/refraktær KLL, WHO funksjonsstatus 0-2	Residiverende/refraktær KLL eller SLL uegnet for purinanalog
Intervensjon	Idelalisib 150mg orale tabletter x2 daglig pluss 8 sykluser av rituksimab (375 mg/m ² i uke 0, deretter 500 mg/m ² ved uke 2,4,6,8,12,16 og 20) til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Crossover til økt dose i oppfølgingsstudie ved progresjon	Bendamustin 70mg/m ² dag 1 og 2 pluss rituksimab 375 mg/m ² på dag 0 i første runde og 500 mg/m ² på dag 1 i påfølgende runder i opptil 6 runder.	Ibrutinib 420mg orale kapsler x1 daglig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Komparator	Placebo orale tabletter x2 daglig pluss rituksimab som over. Crossover til aktiv behandling i oppfølgingsstudie ved progresjon		Inntil 12 doser Ofatumumab (300mg i uke 1, 2000 mg uke 2-8, deretter hver 4. uke til 24 uker). Crossover til ibrutinib ved progresjon og etter interimanalysen
Primære utfallsmål	PFS vurdert av IRC	ORR	PFS vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene
Viktige sekundære utfallsmål	ORR (CR eller PR), lymfeknuterespons (nedgang i minst 50% i lymfadenopati) og OS.	kvalitet og varighet av respons, event-free survival (EFS)	OS, ORR
Resultat	Median alder var 71 år. Mellom 42 % og 45 % av pasientene hadde 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon. 83,6% hadde umuterte gener for IGHV. Ved 24 uker var PFS hhv 93% og 46%, median PFS ikke nådd. Ved 48 uker var PFS hhv 72% og 15% i hhv IR og R-gruppen. Median PFS var ikke nådd i IR-gruppen og var 5,5 i R-gruppen. OS var hhv 92% og 80% i IR- og R-gruppen ved 48 uker. Resultatene av PFS-analysene er konsistent i favør av IR for alle subgrupper. ORR var 81% i IR-gruppen og 13% i R-gruppen, alle med partiell respons. ORR var konsistent i favør av IR-gruppen i alle predefinerte subgrupper.	ITT-analysen viste ORR på 59 %. Blant pasientene med 17p-delesjon responderte 7,1 %. Etter 24 mnd var median PFS 15,2 måneder og median OS 33,9 mnd Alvorlige, men tolererbare bivirkninger relatert til behandlingen var myelosuppresjon (grad 3 og 4 neutropeni, trombocytopeni og anemi hos hhv 23,1%, 28,2% og 16,6%) og infeksjoner (alvorlige	Median alder var 67 år. 23% av pasientene hadde 17p-delesjon. Ved median 9,4 mnd oppfølging var median PFS ikke nådd i ibrutinib-armen, og var 8,1mnd i ofatumumab-armen. Blant pasientene med 17p-delesjon var PFS 5,8 mnd i O-gruppen, ikke nådd i I-gruppen. Total overlevelse ved 12 mnd var 90% i ibrutinib-gruppen og 81% i ofatumumabgruppen. Overlevelseskurvene favoriserer ibrutinib, men median OS er ikke nådd og senere flater ofatumumab-kurven ut.

	Studie 312-116: idelalisib+rituksimab	Studie 3: Bendamustin+rituksimab	Studie 4 (RESONATE): ibrutinib
	<p>Andelen pasienter med ≥ 50 % nedgang i lymfadenopati var signifikant høyere i IR gruppen sammenlignet med R-gruppen, hhv 93% og 4%.</p> <p>Oppdatert analyse viser tilsvarende effekt. Median PFS kunne ennå ikke estimeres i idelalisibarmen og var 5,5mnd i placeboarmen.</p> <p>Alvorlige bivirkninger (diare, utslett, aminotransferaseøkning) I 40% av pasientene I IR-gruppen vs 35% I placebo+R-gruppen</p>	<p>infeksjoner hos 12,8 %).</p>	<p>ORR var 42,6% vs 4,1% i hhv I-arm og O-arm.</p> <p>Effekten ble sett også i subgruppen med 17p-delesjon.</p> <p>Oppdatert analyse (median follow-up 16 mnd viser tilsvarende tall, for ibrutinib er ikke median nådd, for ifatumumab er median PFS 8,1 mnd</p> <p>De hyppigste bivirkningene relatert til behandling med ibrutinib var diaré, fatigue, pyreksi og kvalme. 57% vs 47% hadde bivirkninger \geqgrad 3 i hhv I- og O-armen.</p>

CIRS = Cumulative Illness Rating Scale (0-56, høyere skåre indikerer økt antall eller mer alvorlig koeksisterende sykdommer)

IWCLL= International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.

Resultater effektmål

Som Tabell 4 viser har idelalisib i kombinasjon med rituksimab en kliniske relevant effekt i pasientpopulasjonen i en direkte sammenligning rituksimab monoterapi. Også bendamustin i kombinasjon med rituksimab, og ibrutinib viser klinisk relevant effekt i de omtalte studiene.

Resultater bivirkninger

Flere av de rapporterte bivirkningene er normale og forventet hos KLL-pasienter i dette sykdomsstadiet. De hyppigste bivirkningene relatert til behandling med idelalisib er infeksjoner, nøyotropeni, økning i transaminaser, økte triglyceridverdier og diaré/kolitt. Myelosuppresjon og infeksjoner er de viktigste bivirkningene rapportert i BR studien, mens diaré, fatigue, pyreksi og kvalme dominerer i ibrutinib-studien.

2.1.2 Pågående studier

Det pågår studier av idelalisib kombinert med bendamustin og rituksimab, ofatumumab og obinutuzumab i ulike populasjoner og behandlingslinjer innen KLL:

- GS-US-312-0117: oppfølgingsstudie til GS-US-312-0116 inkluderer pasienter i IR-armen samt pasienter i placebo-rituksimab-arm med sykdomsprogresjon
- GS-US-312-0115: effekt og sikkerhet av idelalsib i kombinasjon med bendamustin (B) og rituksimab (R) sammenlignet med BR i pasienter med tidligere behandlet KLL
- GS-US-312-0119: effekt og sikkerhet av idelalsib i kombinasjon med ofatumumab (O) sammenlignet med O i pasienter med tidligere behandlet KLL
- GS-US-312-0118: idelalisib i kombinasjon med obinutuzumab sammenlignet med klorambucil+obinutuzumab i førstelinje til KLL pasienter med dårlig funksjonsstatus
- GS-US-312-0123: idelalisib i kombinasjon med bendamustin og rituksimab sammenlignet med BR som førstelinjebehandling i pasienter med god funksjonsstatus

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenligninger

Utarbeidelse av valide metaanalyser forutsetter studier som er sammenlignbare og at data fra inkluderte studier er homogene og konsistente på tvers av de inkluderte studiene. En enklere, justert indirekte sammenligning forutsetter i tillegg felles komparatorarm i studiene for å kunne sammenligne effekt og sikkerhet av de to legemidlene.

Firma har levert en oversikt over kliniske studier med andre aktuelle legemidler (komparatorer). Flere av studiene er enarmede, og pasientpopulasjonen i studiene har vesentlige ulikheter som påvirker de rapporterte effektdataene. Firma har derfor vurdert at det ikke er mulig å gjøre en nettverksmetaanalyse eller indirekte sammenligning for å sammenligne effekten mellom idelalisib+rituksimab med øvrige behandlingsalternativ.

Tabell 5: Pasientkarakteristika fra studier med aktuelle sammenligningsalternativ (kilde: Gilead)

Treatment option	Mean age	# previous therapies	Binet staging (% stage C)	% with del(17)p mutation	Mean score	CIRS
A	64	3	49.0%	18.1%	NR	
B	68.2	N/R	8%	N/R	NR	
BR	66.5	2	48.0%	18.0%	NR	
ChP	66	N/R	N/R	N/R	NR	
CVP	67	N/R	N/R	N/R	NR	
FC	62	1	31%	9%	NR	
IR	71	3	N/R	31.0%	9.1	
O	64	5	51%	30.0%	NR	
R	71	3	N/R	26.0%	8.5	

N/R: Not reported

Tabell 6: Pasientkarakteristika fra studier med IR og Ibrutinib (kilde: Gilead)

	IR (Furman 2014)	Ibrutinib (Byrd 2014)
Medelalder	71	66
Median antal tidligere behandlinger (intervall)	3 (1-12)	3 (1-12)
Binet stadié (% stadié C)	57	52
% med 17 p deletion/TP53 mutation	42	32
IgVH omuterad (%)	83	52
*CIRS värdering >6 (%)	85	32
Kreatininclearance <60 ml/min (%)	40	32
Rai stadié vid behandling (%)		
0/1/11 (låg/medelhög risk)	31	41
III/IV (hög risk)	64	59
Uppgift saknas	5	0

* Scores on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) range from 0 to 52, with higher scores indicating worse health status.

Firma sammenligner effekten naivt/ujustert, det vil si uten felles komparator. Slike sammenligninger introduserer en rekke skjevheter som kan ha påvirkning på effektmålene og er svært usikre.

Legemiddelverket godtar som regel ikke slike ikke-justerte indirekte sammenligninger. Legemiddelverket velger likevel å omtale sammenligningene, selv om de er svært usikre, fordi behandlingsalternativene som inkluderes anses som relevante i norsk klinisk praksis og resultatene derfor i noen grad kan være med på å belyse kostnadseffektiviteten av behandling med idelalisib+rituksimab.

Som tabell 7 og tabell 8 viser, ser det ut til at skjevheten i studiedesign/pasientpopulasjon har vesentlig betydning for effekten som ble vist i de ulike studiene, blant annet illustrert ved at bendamustin monoterapi tilsynelatende viser bedre effekt en bendamustin i kombinasjon med rituksimab.

Tabell 7: Median PFS estimater for øvrige behandlinger

Treatment	Median PFS (months)	
	Reported	Model approximation
A	7.7	-
B	20.1	-
BR	15.2	-
ChP	NR	5.7 ^a
CVP	NR	5.7 ^a
FC	20.6	-
IR	N/A	17.3
O	5.7/5.9*	-

Tabell 8: Median OS estimater for øvrige behandlinger

Treatment	Median OS (months)
A	19.1
B	43.9
BR	33.9
ChP	23.1
CVP	18.6
FC	52
O	13.7/15.4*

Tabell 9: Estimert og observert overlevelse IR og Ibrutinib (kilde: Gilead)

	IR (Furman 2014)	Ibrutinib (Byrd 2014)
Median PFS (estimated no. of months)	17.3	17.4
Median OS (extrapolated no of months)	128	68
Percentage of population alive after 12 months (study data)	92%	90%
Longest duration of follow up OS (no. of months)	16	17
Rate of PFS (24 weeks)	93%	88%

Legemiddelverket bad firma om å levere en «matching-adjusted indirect comparison» (MAIC) som er en alternativ metode for indirekte sammenligning som bør foretrekkes fremfor naive sammenligninger ved enarmede studier og ved mangel på felles komparator. Metoden kan redusere usikkerheten i dataene ved å kontrollere for viktige pasientkarakteristika som tenkes å påvirke effektstørrelsen. Firma valgte å *ikke* levere en slik sammenligning.

Rituksimab+placebo-armen i studie 312-0116 benyttes for å komme frem til parametre i de statistiske funksjonene (Weibull, log-logistisk) som modellerer PFS og OS.

2.3 Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble målt ved baseline og ved hvert studiebesøk. Det ble brukt det sykdomsspesifikke FACT-Leu-instrumentet og det generiske EQ-5D. IR-gruppen viste statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i fysisk, sosialt og funksjonelt velvære (FACT-Leu) og angst og depresjon samt forbedring av vanlige aktiviteter (EQ-5D-skjemaet) sammenlignet med R-gruppen(4).

QALY-vekter (nyttevekter) som brukes i den helseøkonomiske modellen for å gjenspeile forskjeller i livskvalitet i de ulike behandlingsfaser og helsestadier er hentet fra eksterne kilder. Disse omtales og diskuteres nærmere i avsnitt 4.1.5.

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)⁴

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Tabell 6 viser pasientkarakteristika i studiepopulasjonen. Legemiddelverket mener denne er representativ for pasienter som er aktuelle for behandling med idelalisib i henhold til retningslinjer og tilbakemeldinger fra klinikere. Idelalisib er særlig aktuell for pasienter som ikke svarer på, eller anses uegnet for konvensjonell kjemoimmunterapi og pasienter med cytogenetiske avvik der kjemoterapi ikke viser effekt. Mellom studiene er det skjevheter i populasjonene når det gjelder alder og tidligere behandlingslinjer, og også innen anerkjente prognostiske faktorer som Binet-stadium og andel cytogenetiske avvik. Dette gjør at Legemiddelverket mener en naiv sammenligning av effektstørrelser i studiene gir lite robuste data. Studiepopulasjonen i studiene av idelalisib og ibrutinib ser imidlertid ut til å være mer like, selv om studiepopulasjonen i studie 116 er noe eldre, har høyere andel med cytogenetiske avvik og mer komorbiditet.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Anbefalt dosering er i tråd med studiedoseringen, og det er rimelig å tro at dette er relevant for klinisk praksis. I studien kunne pasientene ved progresjon øke dosen med idelalisib, men dette var kun aktuelt for et fåtall personer og har trolig liten påvirkning på resultatene. Ved KLL skal idelalisib alltid gis sammen med rituksimab.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Idelalisib+rituksimab er sammenlignet med rituksimab monoterapi i studie 116. Rituksimab monoterapi er lite brukt i norsk klinisk praksis og har ikke godkjent indikasjon ved KLL. Det er ikke kjent hvordan rituksimab monoterapi påvirker utfallsmålene (PFS og OS). Rituksimab er gitt i samme styrke, men hyppigere enn den doseringen som angis i norske retningslinjer (i kombinasjon med kjemoterapi).

Bendamustin+rituksimab (BR) administreres i henhold til norske anbefalinger ved residivbehandling, rituksimab riktignok i laveste dose. Dokumentasjon for

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

bendamustin+rituksimab er en enarmet studie, og Legemiddelverket mener generelt at det er svært problematisk å tolke effektstørrelser uten komparator. Dokumentasjonen for ibrutinib er en åpen studie med ofatumumab som komparator. Både ibrutinib og ofatumumab er gitt med godkjente/anbefalte dosering.

Utfallsmål (O)

Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) er, etter Legemiddelverkets mening, relevante utfallsmål. Det er noen ulikheter i hvordan endepunktene er definert og vurdert, men Legemiddelverket mener dette ikke har vesentlig betydning for effektstørrelsene. Imidlertid er data for utfallsmålene svært umodne.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 Primærstudier

Dokumentasjonen for effekt- og bivirkningsdata for idelalisib i kombinasjon med rituksimab bygger på en sammenligning med rituksimab monoterapi (i kombinasjon med placebotabletter) i en randomisert, kontrollert studie. Studien er dobbeltblindet og primære utfallsmål er vurdert av en uavhengig ekspertgruppe. Resultater er rapportert for ITT-populasjonen, i henhold til behandlingen pasientene ble randomisert til, dette inkluderte pasienter som var overført til aktiv behandling i oppfølgingsstudien. Kort oppfølgingstid i studien gir få rapporterte hendelser, derfor er langtidsdata estimert.

Effekt- og sikkerhetsdata for ibrutinib hentes fra en randomisert, aktivkontrollert studie mot ofatumumab. Studien er åpen, noe som kan påvirke de rapporterte effektstørrelsene, men Legemiddelverket mener utfallsmålene er såpass robuste at skjevheten ikke er av betydning. Effekt- og sikkerhetsdata for bendamustin i kombinasjon med rituksimab (BR) er rapportert i en enarmet studie, vi kjenner derfor ikke den reelle effektstørrelsen for behandling med BR.

Oppsummeringsvis mener Legemiddelverket primærstudiene stort sett har god kvalitet, men allikevel er det flere forhold som gjør de lite egnet til en robust sammenligning av effekt og sikkerhet mellom behandlingsalternativene.

3.2.2 Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger

Firma har ikke levert indirekte sammenligninger. Sammenlignende dokumentasjon for effekt av idelalisib + rituksimab mot bendamustin + rituksimab, og ibrutinib har store svakheter og er beheftet med betydelig usikkerhet. På grunn av få hendelser i studiene er langtidsdata for idelalisib og ibrutinib estimert. Særlig verdiene for totaloverlevelse er beheftet med vesentlig usikkerhet da om lag 90% av studiepersonene fortsatt var i live ved 12 mnd oppfølging, (92% i IR-studien og 90% i ibrutinib-studien). Median OS er fremskrevet gjennom ekstrapolering av studiedata over svært lang tidshorisont, der selv små observerte forskjeller gir stort utslag. I firmaets estimat er median OS for IR og ibrutinib hhv 128 mnd (10,6 år) og 68mnd (5,6 år) (se Tabell 9).

Legemiddelverket fester ikke lit til de estimerte effektforskjellene, men resultater fra fremtidig forskning kan endre konklusjonene.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

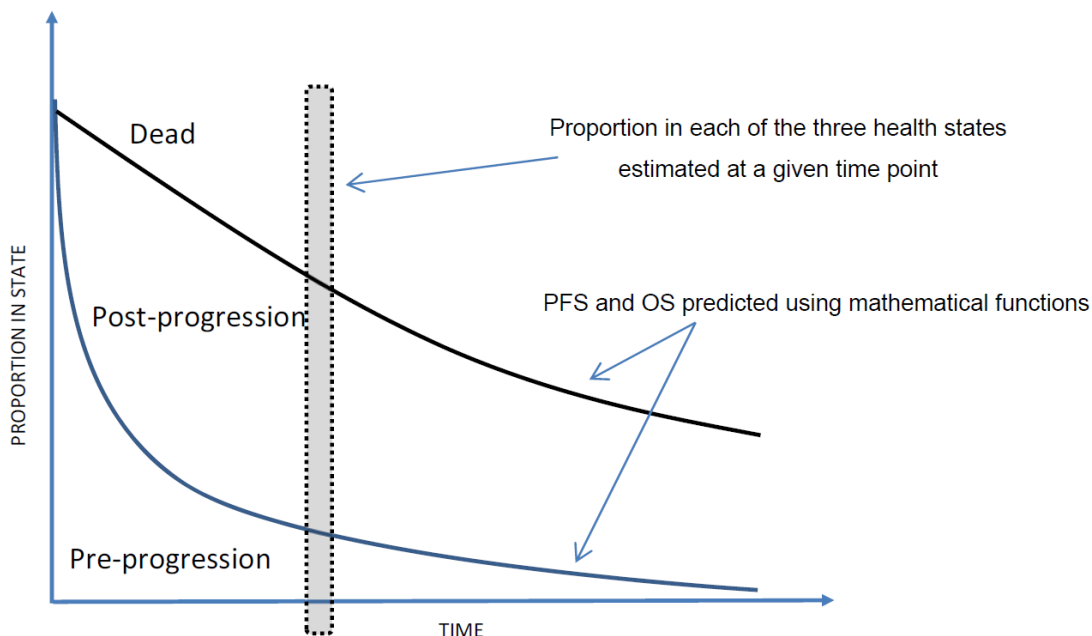
Gilead har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på en helseøkonomisk modell i Excel. Idelalisib+rituksimab sammenlignes med komparator som kan velges blant flere alternativer, blant annet rituksimab monoterapi, bendamustin+rituksimab og ibrutinib. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

Legemiddelverket har konsentrert seg om de tre alternativene nevnt over. Øvrige alternativer i modellen beskrives derfor ikke nærmere.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

Søker har valgt en «arealet under kurven» (AUC-modell). Dette innebærer at pasientene over tid befinner seg i arealet under en av kurvene som tilsvarer utviklingen i henholdsvis progresjonsfri tilstand, progresjon og død. Modellens sykluser er satt til én uke, og for hver syklus beregnes både kostnader og nytte. Modellen starter med samtlige pasienter i tilstanden pre-progresjon, og det er ikke mulig med remisjon i modellen. Det er ikke gjort forutsetninger for forholdet mellom PFS og OS, men pasienter som er i live og ikke i pre-progresjon er forutsatt i progrediert stadium. Prinsippet for modellen er skissert i figur 1.

Figur 1: Skisse av modellen (kilde: Gilead)



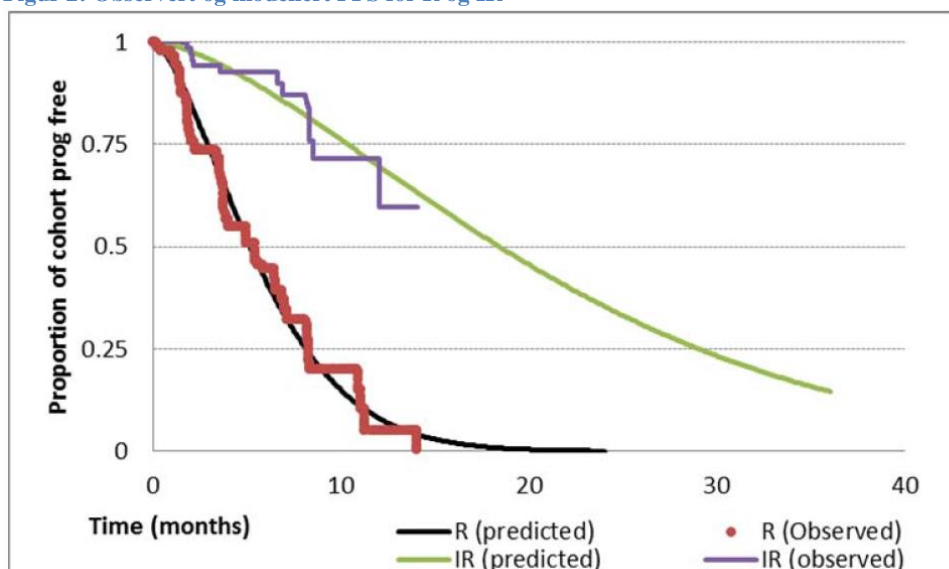
Pre-progresjon inkluderer både respons av behandling og stabil sykdom. Dette er modellert ved «ORR» («overall response rate»), som er et kompositt endepunkt av komplett respons og delvis respons, og «non-ORR» som er stabil sykdom.

Median overlevelse er i hovedsak under 6 år for alle behandlingene som er modellert. Dette er antatt å være vesentlig avvikende i forhold til den generelle norske befolkningen, og det er derfor ikke justert for generell bakgrunnsdødelighet.

Bivirkninger er modellert ved at de registreres som engangshendelser i starten av analysen og diskonteres derfor ikke. Livskvalitetsvektene for bivirkninger er redusert i hele perioden bivirkningen varer, men bivirkningsrelaterte kostnader registreres kun i den aller første syklusen modellen kjører.

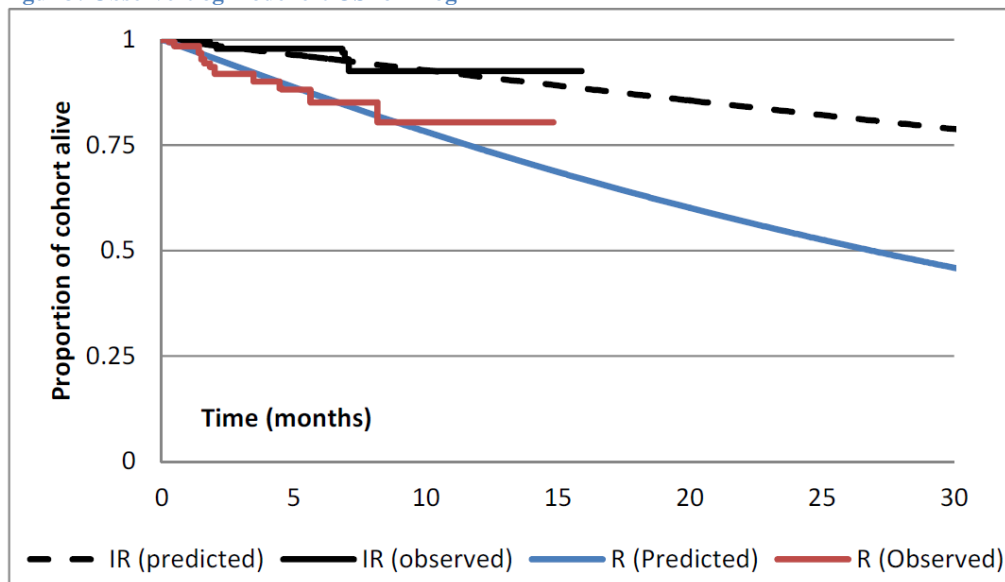
Fordi modellens varighet er vesentlig lenger enn studiene så benyttes parametriske fremskrivninger av studiedata for å matematisk anslå utviklingen i PFS og OS. Firma har tatt utgangspunkt i Kaplan-Meier data for rituksimab monoterapi fra studie 116. Flere parametriseringer er undersøkt, og for PFS ble Weibull vurdert å passe best med data. Log-logistisk var den som passet nest best, men halen overestimerer sannsynligvis PFS. For de øvrige behandlingene ble samme fremgangsmåte benyttet, men for å unngå at en naiv sammenligning ga urimelige utslag valgte firma å definere gamma (shape) parameteren som lik for alle behandlingene. Dette medfører at behandlingene har en underliggende felles proportional hazard, mens studiene påvirker kurvene gjennom lambda (scale). Dette vil si at parametrisert PFS har lik form for behandlingene, men er justert etter median overlevelse fra studiene. Figuren under viser observert og modellert (Weibull) PFS for R og IR.

Figur 2: Observert og modellert PFS for R og IR



For OS er tilsvarende fremgangsmåte benyttet. Eksponentiell og log-normal passet data best, men fordi OS-dataene inneholder lite informasjon ga både log-normal og log-logistisk urealistisk lang overlevelse. Eksponentiell og Weibull ble derfor vurdert å være best for formålet. Justering av øvrig behandling er gjort etter samme prinsipp som PFS.

Figur 3: Observert og modellert OS for R og IR



Det var stor heterogenitet i studiene som er inkludert for de mest relevante komparatorerne, og det var få hendelser til å informere parametriseringen ved OS for IR. Både PFS, men særlig OS er viktige for resultatene, og diskuteres nærmere under. I tillegg indikerer enveis sensitivitetsanalyser at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Tidshorisont.
- Diskontering.
- PFS-distribusjonen ved log-logistic i stedet for weibull.
- Livskvalitetsvektene ved baseline PFS/PPS.
- Legemiddelkostnaden for IR og for sammenligningsalternativene.

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

Analysen er gjort i et begrenset samfunnsperspektiv, og fordi pasientpopulasjonen i modellen har en startalder på 71 år så er det ikke noen effekt av produksjonsvirkninger. Tidshorisonten er satt til 30 år for å tilsvare et livstidsperspektiv. Diskontering er gjort med 4 % for både kostnader og nytte.

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Gjenspeiler studiepopulasjonen fra 116-studien, og er representativ for den relevante populasjonen i senere behandlingslinjer i Norge. Populasjonen deles ikke i genetiske subgrupper. Pasientene er ansett uegnet for FCR-behandling.

4.1.3 Intervensjon

Idelalisib og rituksimab (IR) i godkjent kombinasjon.

4.1.4 Komparator (sammenlignende behandling)

Flere ulike behandlingsalternativer kan inngå i modellen. På Legemiddelverkets forespørsel ble også ibrutinib inkludert som mulig komparator i modellen. Legemiddelverket har særlig fokusert på bendamustin i godkjent kombinasjon med rituksimab (BR), rituksimab monoterapi (R) og ibrutinib (I).

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)

Effektdata hentes fra idelalisib primærstudien (116) for IR og R og for de andre alternativene fra studier utført i andre- eller senere behandlingslinjer identifisert ved litteratursøk. Effektdataene er fra både kontrollerte og ikke-kontrollerte studier, de er ikke justert/indirekte sammenlignet.

Bivirkningsrater er hentet fra de ulike studiene, nærmere omtalt i avsnitt 2.1.1. Der studiedata mangler har firma gjort antagelser om lik rate som sett i tilsvarende studie.

Helsenytte er modellert ved at modellen benytter aldersspesifikke livskvalitetsvekter som utgangspunkt. Vektene som benyttes er beregnet ved å ta utgangspunkt i helsenytt for den tilsvarende (alder og kjønn) gjennomsnittsbefolkningen. Søker benytter data fra UK(9), og har kontrollert disse med andre data (10).

Livskvalitet ved KLL er fremkommet ved at aldersspesifikk baseline er multiplisert med livskvalitetsvekten for andrelinje fra Beusterien (11). Beusterien benyttet «standard gamble» for 89 individer fra den generelle befolkningen i UK, og nyttevektene er gjengitt i tabellen under. Tilstandene ved KLL modelleres deretter ved sykdomsspesifikk reduksjon i nyttevektene (fra Beusterien) fra utgangsvekten.

Tabell 10: Livskvalitetsvekter fra Beusterien 2010 (11)

State description	Mean	Decrement ^a	Comment
CR	0.91	0.13	Assumed comparator health state is "no change"
PR	0.84	0.06	Assumed comparator health state is "no change"
No Change	0.78	-0.22	Assumed relative to perfect health
2nd line therapy	0.71	-0.29	Assumed relative to perfect health
3rd line therapy	0.65	-0.35	Assumed relative to perfect health
Progressive disease	0.68	-0.32	Assumed relative to perfect health
No change, pneumonia	0.58	-0.20	Decrement relates to impact of TRAE above and beyond the baseline health state

a) Values derived from information reported in Beusterien 2010. Source paper did not contain this information.

Firma har benyttet mellomverdien av endring i livskvalitet ved CR og PR («complete» og «partial response») 0,10 for «overall response» sammenlignet med tilstanden «no change».

Bivirkninger modelleres ved reduksjon i livskvalitet i perioden bivirkningen varer. Disse vektene er hentet fra Beusterien og Nafees (12) og er gjengitt i tabellen under.

Tabell 11: Livskvalitetsendringer som følge av bivirkninger

TRAE	Decrement	Source
Anaemia	-0.09	Beusterien 2010 ³³
Febrile neutropenia	-0.09	Nafees 2008 ³⁵
Infection	-0.05	No reported information available. Nominal value used.
Leukopenia	-0.09	Assumed same as neutropenia, Nafees 2008
Neutropenia	-0.09	Nafees 2008
Thrombocytopenia	-0.09	Assumed same as neutropenia, Nafees 2008

4.1.6 Kostnader (input data)

De direkte kostnadene som søker har benyttet er gjengitt i tabeller under. De sentrale kostnadene er legemiddelkostnader, ressursbruk, kostnader som følge av bivirkninger og administrasjonskostnader. Legemiddelkostnadene er oppdatert med fremforhandlet LIS-pris.

Tabell 12: Legemiddelkostnader eks. mva

Legemiddel	Enhet	Dose per enhet	Pakningsstørrelse	LIS AUP
Bendamustin	2.5mg/ml	25	5	████████
	2.5mg/ml	100	5	████████
Idelalisib	150mg	150	60	████████
Rituximab	10ml	200	2	████████
	50ml	500	1	████████
	11,7ml	1400	1	████████
Ibrutinib*	140mg	90	1	████████
		120	1	████████
* Maks AUP				

Firma har benyttet kliniske eksperter for å vurdere hvordan øvrig ressursbruk er for pasientene. Kostnadene for dette er i hovedsak hentet fra DRG og fra legetariffen. Kostnader ved øvrig ressursbruk som inngår i modellen er bl.a. administrasjonskostnader, prøvetaking, tester, diagnostikk og annen medisiner, herunder blodtransfusjon.

Kostnader som følge av bivirkninger er basert på DRG. Kostnadene er gjengitt i tabellen under.

Tabell 13: Kostnader som følge av bivirkninger

Adverse event	Cost	NordDRG code	Source
Anaemia	kr 26,461	395	Helsedirektoratet 2014 ⁵¹
Febrile neutropenia	kr 39,508	399	Helsedirektoratet 2014
Infection	kr 42,484	284	Helsedirektoratet 2014
Leukopenia	kr 39,508	399	Helsedirektoratet 2014
Neutropenia	kr 39,508	399	Helsedirektoratet 2014
Pneumonia	kr 52,922	89	Helsedirektoratet 2014
Thrombocytopenia	kr 35,512	397	Helsedirektoratet 2014

Administrasjonskostnadene er beregnet med bakgrunn i timelønn for en sykepleier ved administrasjon av legemiddelet. Orale formuleringer er antatt ikke å medføre administrasjonskostnader som følge av null tidsbruk for sykepleier ved administrasjon. De øvrige har forutsatt én time for alle unntatt for rituksimab (90 min⁵).

Kostnader i progrediert tilstand er satt like for alle behandlinger. Eventuelle forskjeller i disse i resultatene skyldes derfor forskjellig lengde på overlevelsen.

Indirekte kostnader er inkludert i modellen, slik at det er mulig å vurdere konsekvensene av behandlingen på produksjonsvirkninger. I base case er det, som følge av pasientenes alder, ikke med noen produksjonsvirkninger.

4.2 Resultater

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Datagrunnlaget som inngår i analysene er mangelfullt. Dette gjør at resultatene vil være beheftet med betydelig usikkerhet og vil kunne være misvisende. Bruk av disse må derfor gjøres med varsomhet. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere søkers resultater.

I scenarioet der IR sammenlignes med BR blir merkostnad per pasient omtrent 304 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved bruk av IR. Sammenlignet med R monoterapi så er merkostnad per pasient 318 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved bruk av IR. I produsentens analyse kommer IR ut med både bedre effekt og lavere kostnader enn ibrutinib.

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har gjort flere sensitivitetsanalyser, både deterministisk og probabilistisk, og det er åpnet for å gjøre flere valg i modellen. I hovedsak er utfallene av søkers analyser stabile og kun en kort tidshorisont (5 år) gir en ICER som er opp mot 800 000 NOK sammenlignet med R og med BR.

⁵ Timelønn 437 NOK, medfører administrasjonskostnad i 90 min til å være 656 NOK.

OS og PFS er undersøkt ved å endre parametriseringer, ressursbruk og livskvalitetsvekker tilknyttet modelltilstandene. Det er ikke direkte undersøkt den betydelige underliggende usikkerheten i effektdokumentasjonen (særlig OS). Det er likevel åpnet for å gjøre slike endringer ved å velge median OS for IR direkte som input til modellen, og Legemiddelverket har undersøkt dette nærmere under.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 *Relevans av analysen mht bestilt PICO*

Legemiddelverket mener PICO som er benyttet fremstår som relevant.

4.4.2 *Modellstruktur*

Legemiddelverket mener modellstrukturen i utgangspunktet virker rimelig. Alle bivirkningshendelser er modellert slik at de finner sted helt i starten av modellkjøringen. Dette er en forenkling som kan medføre at både kostnader og livskvalitetsreduksjon overvurderes da de ikke blir diskontert. Normalt skulle bivirkninger forekomme til forskjellig tidspunkt over tid (men kanskje med overvekt i oppstarten) og slik sett blitt diskontert som følge av forskjellig hendelsestidspunkter. Dette er en svakhet, men har lite å si for resultatene og Legemiddelverket har derfor valgt å ikke vurdere effekten av dette nærmere.

4.4.3 *Effekt- og helsenyttedata i modellen*

Effekt- og bivirkningsdata som legges til grunn i analysen IR vs R hentes fra den direkte sammenlignende studien 116. Data for PFS er nokså robuste. For totaloverlevelse er dataene usikre siden det var så få dødsfall i studieperioden og dermed anvendes et snevert underlag for å modellere overlevelsen. Usikkerheten er stor i den lange ekstrapoleringen og modellering av totaloverlevelse fremstår lite troverdig. Eksempelvis tilsier resultatet i modellen at en urimelig høy andel av pasientene som får IR fremdeles lever ved alder 100 år. Bruken av rituksimab som monoterapi i Norge er nærmest ubetydelig, og sammenligningen er derfor lite relevant.

Legemiddelverket mener det er en svært vesentlig svakhet ved analysen at effekt- og bivirkningsdata som legges til grunn for de mest relevante analysene hentes fra studier med til dels svært ulike pasientpopulasjoner hvor det ikke er forsøkt justert for ulikheter i pasientkarakteristika med kjent prognostisk effekt. Som følge av at flere av studiene er enarmede eller ikke har sammenlignbart design er det ikke mulig å justere ved tradisjonelle metoder. Legemiddelverket etterspurte MAIC, men firma ønsket ikke å prioritere å utarbeide dette da de mente den ekstra informasjonsverdien ville vært svært lav, arbeidsmengden stor og at resultatet mest trolig ville vært at IR ville fremstått som minst like kostnadseffektiv som ved de ujusterte dataene. Søker har deskriptivt forsøkt å vurdere i hvilken grad ulikhetene sannsynligvis påvirker effektstørrelsene, og mener de ved dette har vist at analysen er konservativ, dvs. til IR sin ulempe. Dette skyldes at populasjonen i studie 116 var eldre, mer komorbide og med dårligere prognose enn de øvrige studiepopulasjonene. Legemiddelverket mener firma kan ha rett i sine antagelser, men usikkerheten er for stor til at vi kan konkludere om dette. Flere av bivirkningene som inngår i modellen, eks infeksjoner og hematologiske hendelser er direkte konsekvenser av den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter ved KLL og er slik sett manifestasjoner av

sykdommen ved ulike faser. Siden ratene hentes fra studier med til dels svært ulike pasientpopulasjoner kan dette påvirke bivirkningsdataene betydelig. Bivirkninger har ikke avgjørende påvirkning på analyseresultatene og Legemiddelverket har derfor valgt å ikke justere søkers antagelser.

Søker har beskrevet sine forutsetninger for parametrisering grundig, og valg av funksjon virker rimelig. Men svakheter ved effektdataene får følge for parametriseringen som benyttes for å ekstrapolere studiedata. Det er forsøkt å kompensere for dette ved å legge felles form for parametriseringene til grunn ved å definere gamma (shape) parameteren som lik for alle behandlingene. Effektdata påvirker kurvene gjennom lambda (scale) parameteren. Denne tilnærmingen er ikke en etablerte teknikk og ekstern validering mangler. Teknisk sett er dette et logisk forsøk på å begrense problemet, men selv om det er bedre enn alternativet med en naiv sammenligning der forskjellige parametriseringer kunne gi klinisk urealistiske utslag, så er fortsatt usikkerheten som følge av studiedataene stor. Det er vanskelig å vurdere i hvilken grad disse forskjellene er reelle. Videre er det svært umodne data for OS (IR og ibrutinib) og parametriseringen er derfor også svært usikker. Legemiddelverket mener det ikke er realistisk med de foreliggende data at det skal være en så stor OS-gevinst ved IR i forhold til ibrutinib som Gilead modellerer.

Søker har valgt å benytte data for helsenytte fra litteraturen. Dette er begrunnet med at effektdata er hentet fra flere studier, og av modelleringshensyn var det hensiktsmessig å skille mellom tilstander i forløpet av KLL. Studien som ligger til grunn for de benyttede livskvalitetsvektene ved KLL er en relativt liten standard gamble studie gjennomført i den generelle befolkningen i UK, og søker har aldersjustert disse vektene.

Legemiddelverket mener det er fordelaktig om man kan benytte livskvalitetsdata innhentet samtidig med øvrige effektdata i studiene. Dersom det ikke er mulig eller hensiktsmessig så er det mulig å benytte data fra litteraturen. Dette er relativt vanlig, men bør bygge på grundige litteratursøk. Det er metodiske svakheter ved livskvalitetsdataene søker har benyttet, og det å aldersjustere dem, men de er fremkommet etter litteratursøk, og livskvalitetsvektene er forsøkt verifisert ved å sammenligne med annen litteratur og tidligere vurderinger gjort av NICE (bl.a. (13, 14)). Vektene som er benyttet er ikke vesentlig avvikende fra tilsvarende søknader, og det er lagt inn valg for å benytte høyere vekt for tilstandene PFS og PPS i modellen. Dette påvirker resultatene ved at helsegevinsten øker for IR sammenlignet med komparator. Legemiddelverket mener det er svakheter, men at totalt sett er vektene som er benyttet er rimelige.

4.4.4 *Kostnadsdata*

Legemiddelkostnadene er hentet fra Legemiddelverket (www.legemiddelverket.no) og LIS. I sammenligningen med BR er det lagt til grunn økt dosering ($100\text{mg}/\text{m}^2$ i stedet for $70\text{mg}/\text{m}^2$) og antall sykluser (8 i stedet for 6) tilpasset Bendamustin monoterapi. Legemiddelkostnaden for BR er derfor høy i søkers analyse. Analysen hensyntar ikke eventuell prisreduksjon for bendamustin som følge av patentutløp de nærmeste årene. Dette er undersøkt nærmere i avsnitt 5.

Søker har benyttet anslag basert på ekspertuttalelser for å vurdere frekvens av ressursbruk av ulike aspekter ved behandlingen, som oppfølging, tilleggsbehandling, diagnostisering etc. Legemiddelverket mener dette er rimelig i mangel av sikrere studiedata, og mener videre at kostnadene for disse er hentet fra troverdige og relevante kilder. Dette gjelder også kostnader som følge av bivirkninger. Legemiddelverket har ikke funnet betydelige avvik i forhold til norsk klinisk praksis.

4.4.5 Resultater av analysen

Firmaets analyser antyder at behandling med IR er kostnadseffektivt i alle relevante scenarioer. Legemiddelverket mener datagrunnlaget som inngår i analysene er mangelfullt og at resultatene derfor er beheftet med betydelig usikkerhet og vil kunne være misvisende. Legemiddelverket mener derfor det ikke er mulig å konkludere på bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen.

4.5 Oppsummering

Dersom søkers analyser legges til grunn, ligger merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår innenfor hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Analysen aksepteres imidlertid ikke av Legemiddelverket fordi effektdokumentasjonen ikke er tilstrekkelig pålitelig for å anta at den relative effekten er slik den inngår i analysen.

Legemiddelverket mener at det ikke er tvil om at idelalisib+rituksimab har en relevant klinisk effekt, men effektstørrelsen i forhold til eksisterende behandling er usikker. Idelalisib+rituksimab er særlig aktuelt for pasienter som ikke svarer på konvesjonell kjemoimmunterapi, og/eller pasienter med dysfunksjonell p53-signalvei. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere om hvorvidt merkostnaden ved behandling med IR står i et rimelig forhold til mergevinsten sammenlignet med relevant behandling for pasientene som er aktuelle for slik behandling i Norge.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

For å illustrere og undersøke hvordan enkeltparametre påvirker resultatet fra søkers modell har Legemiddelverket kjørt produsentens modell med noen enkle endringer.

Pasientenes høye alder, dårlige prognose og store usikkerhet i effektdokumentasjonen er gode grunner for å mene at 30 års horisont er for lang. Legemiddelverket har derfor tatt utgangspunkt i 10 års tidshorisont i modellen.

Legemiddelverket har også endret doseringen/legemiddelkostnaden av bendamustin for å gjenspeile kombinasjonsbehandling med rituksimab i senere linjer slik det er anbefalt i nasjonalt Handlingsprogram, nærmere bestemt bendamustin 70mg/m² kroppsoverflate gitt i seks sykluser.

Rituksimab-pakningen til subcutan bruk og som er til en annen indikasjon benyttes ikke i vår analyse.

Disse endringene vil sammen øke ICER til 460 000 og 480 000 NOK sammenlignet med hhv. R og BR.

Dersom bendamustin faller i pris som følge av generisk konkurranse så vil dette påvirke analysen der BR er sammenligningsalternativ. Dersom prisreduksjonen er 60 % så vil ICER bli 500 000 NOK.

Dersom det legges til grunn en kortere median OS for IR vil dette også virke på resultatene. Arbitrært satt til hhv. 3, 5 og 7 år gir dette ICER mot BR på hhv. om lag 2 500 000 NOK, 800 000 NOK og 600 000 NOK. Tallene er ikke i seg selv reelle, men de illustrerer hvor viktig OS-estimatene er for resultatet og slik hvor usikker den presenterte analysen er.

Dersom vi hypotetisk legger til grunn, slik klinikere har antydnet, at ibrutinib og IR ikke har vist relevant effektforskjell i de aktuelle behandlingsscenariene så viser en prissammenligning at IR er rimeligere enn ibrutinib gitt dagens priser. Dette vil kunne endres når mer robuste effektdata blir tilgjengelige.

6 DISKUSJON

Behandlingskrevende residiverende KLL er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 8 kvalitetsjusterte leveår, tilsvarer omlag 83 %, sammenlignet med den tilsvarende gjennomsnittspopulasjonen.

Idelalisib i kombinasjon med rituksimab forbedrer progresjonsfri overlevelse for pasienter med residiverende KLL signifikant sammenlignet med rituksimab monoterapi. Effekten er konsistent også for pasienter med 17pdelesjon og/eller TP53 mutasjon. Hvor stor den kliniske fordelene er i forhold til annen relevant behandling er usikker. Legemiddelverket mener likevel IR har en klinisk relevant effekt i den aktuelle populasjonen som er refraktære eller uegnet til kjemoimmunterapi eller har dysfunksjonell p53-signalvei.

Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot de mest relevante komparatorene er basert på resultater fra enarmede studier som ikke er justert for ulikheter i pasientkarakteristika og studieulikheter, og dermed beheftet med vesentlig usikkerhet.

Den helseøkonomiske modellen er i utgangspunktet egnet for å analysere forskjeller mellom de relevante behandlingene, og firmaets anslag viser at IR sannsynligvis er kostnadseffektivt i de relevante scenarioene. Legemiddelverket mener imidlertid datagrunnlaget som inngår i analysene er mangelfullt og at resultatene derfor er beheftet med betydelig usikkerhet og ikke kan aksepteres. Legemiddelverket mener derfor det ikke er mulig å konkludere om kostnadseffektivitet på bakgrunn av den innsendte dokumentasjonen.

Både IR og ibrutinib er nye behandlinger for disse pasientgruppene som mangler gode behandlingstilbud i dag. I Gilead sin analyse fremstår IR som en bedre behandling enn ibrutinib. Grunnet ujusterte sammenligninger, noen mindre forskjeller i populasjon og studiedesign og

umodne data legger Legemiddelverket liten vekt på den angivelige effektforskjellen. Ibrutinib er for tiden under metodevurdering og de to behandlingene kan således komme til å konkurrere om de samme pasientene dersom begge skulle tas i bruk.

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

Budsjettanalysen er gjort felles for både idelalisib og ibrutinib for å illustrere hva innføring av begge, eller kun ett av, legemidlene innebærer. Budsjettvirkningene er beregnet på grunnlag av Legemiddelverkets anslag for relevant dosering, svinn, priser etc. Årskostnader ved behandling med legemidlene er vist i tabell under.

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Budsjettberegningene gjelder kun indikasjonen KLL og er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 1-10-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

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. Epub 1981/07/01.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
4. Preparatomtale for idelalisib (Zydelig). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
5. Tjonnfjord GE, Ly BE, Johannesen TB, Tierens A, Beiske K, Heim S, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in Norway--incidence and prognostic markers at diagnosis. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2012;132(18):2056-9. Epub 2012/10/06.
6. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370(11):997-1007. Epub 2014/01/24.
7. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(26):3559-66. Epub 2011/08/17.
8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-23. Epub 2014/06/03.
9. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D: Centre for Health Economics, University of York York; 1999.
10. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-18.
11. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8(1):50.
12. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(84):84.
13. Adena M, Houltram J, Mulligan SP, Todd C, Malanos G. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *PharmacoEconomics*. 2014;32(2):193-207.
14. Scott WG, Scott HM. Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Clinical drug investigation*. 2007;27(11):755-64.

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 behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved

intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentarer från Gilead Sciences angående Hurtig metodutvärdering av Zydelig® (idelalisib) inom KLL

Den kliniska dokumentationen som ligger till grund för godkännandet av Zydelig (idelalisib) inom Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) baseras på data från en fas III-studie (studie 116) för behandling av relapserad KLL (med och utan 17p-deletion/TP53-mutation) (Furman et al., 2014). Som SLV konkluderat visar denna studie att idelalisib har en klinisk synnerligen relevant effekt i form av tydliga och statistiskt signifikanta överlevnadsvinster, både vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) (det är tämligen ovanligt att nya onkologiläkemedel uppvisar statistiskt signifikanta vinster i OS).

Som professor Geir Erland Tjønnfjord konstaterar i sin inlaga (Tjønnfjord 2015) finns det ett stort behov av alternativa behandlingsmöjligheter för KLL-patienter som inte svarar på eller återfaller efter behandling med konventionell kemoterapi samt tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation (vilka svarar mycket dåligt på idag tillgängliga terapier). Idelalisib bör ges till patienter som inte tolererar behandling med FCR (fludarabine+cyclophosphamide+rituximab). Som SLV framhåller är bendamustine+rituximab (BR) ett behandlingsalternativ för dessa patienter. BR har demonstrerat en PFS på 15,2 månader, jämfört med 19,4 månader för idelalisib+rituximabs (IR) (Gilead Sciences, SPC). Detta trots att patienterna i idelalisibstudien var betydligt mer svårbehandlade (dvs. de uppvisade fler *negativa prognostiska faktorer*) än i BR-studien. Som exempel kan nämnas att i IR-studien var medianåldern 71 år och hälften av patienterna hade fått 3 tidigare behandlingar (maximalt antal tidigare behandlingar var 12) (Furman et al., 2014), jämfört med BR-studien där medianåldern var 67 år och hälften av patienterna hade fått 2 tidigare behandlingar (maximalt antal tidigare behandlingar var 5) (Fischer et al., 2011). Patienterna i 116-studien var därtill sjukare (mätt med Binet staging) än BR-patienterna och andelen med svårbehandlad 17p-deletion/TP53-mutation var mer än dubbelt så hög. Baserat på sambandet mellan patientens svar på behandling och negativa prognostiska faktorer kan vi anta att skillnaden i överlevnadsvinst till IR:s fördel varit ännu större om idelalisib utvärderats i samma patientpopulation som BR. I tillägg till detta behövs idelalisib som ett alternativ för de patienter som fallerat på BR eller ej kan tolerera BR av någon anledning. SLV anser vidare att MabCampath (alemtuzumab) är ett alternativ för patienter med 17p-deletion/TP53-mutation. Alemtuzumab ger en PFS på 10,3 månader (Gritti et al., 2012) jämfört med idelalisibs 19,4 månader. Patienter med 17p-deletion/TP53-mutation svarade lika bra på behandling med idelalisib som andra KLL-patienter i 116-studien; bland de nio patienter med 17p-deletion/TP53-mutation som behandlats i första linjen i en fas II-studie svarade 100% på behandlingen (O'Brien et al. 2014).

Idelalisibs fas III-studie inom KLL (studie 116) demonstrerade en stor skillnad i PFS mellan idelalisib+ rituximab och kontrollarmen med rituximab. Alla patienter i rituximab-armen progredierade inom den pivotala studiens ram. Knappt hälften progredierade i studien bland de som fick IR. Detta utgör en bra grund för hälsoekonomisk modellering. Att det finns en överlevnadsfördel för IR jämfört med endast rituximab är visat men då studien avslutades i förtid (på grund av överväldigande effekt i idelalisib-armen) är det dock svårt att estimerar långtidsöverlevnaden. Osäkerheten i långtidsöverlevnad kan dock belysas genom känslighetsanalyser där tidsperspektivet begränsas i modellen. Ett kortare tidsperspektiv försämrar utfallet för IR eftersom patienterna drar nytta av den överlevnadsfördel som uppmättes under studien under färre år. Trots en halvering av tidsperspektivet höjs ursprungets ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) enbart med 70 000 NOK, från cirka 330 000 till 400 000 NOK per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Detta är att betrakta som en måttlig kostnad per QALY i jämförelse med många andra nyligen introducerade cancerläkemedel.

Som noteras av SLV föreligger det vissa svårigheter att bedöma kostnadseffektiviteten av idelalisib+rituximab i jämförelse med andra relevanta behandlingsalternativ. Detta beror främst på att det inte finns någon gemensam jämförelsearm mellan de olika studierna, det vill säga inget nätverk av randomiserade studier som möjliggör en

indirekt jämförelse. Istället utfördes en naiv indirekt jämförelse av resultaten från de individuella behandlingsarmarna i de olika studierna med antagandet att de kom från samma randomiserade studie. En sådan jämförelse är inte optimal inom ramen för kostnadseffektivitetsbedömning eftersom effekten av behandling kan över- eller underskattas på grund av bias. Det finns exempelvis en betydande klinisk heterogenitet mellan studiepopulationerna i de inkluderade studierna vilket kan leda till missvisande resultat. SLV konstaterar att en illustration av hur patientpopulationens demografiska och kliniska karaktäristika påverkar behandlingssvaret ges av att PFS i studien med bendamustine (B) var högre än i studien med BR, trots att BR rimligen förbättrar överlevnaden gentemot B – annars skulle klinikerna aldrig lägga till rituximab till behandlingen.

Andelen patienter med prognostiska faktorer som påverkar förväntat behandlingssvar och överlevnad (negativa prognostiska faktorer) redovisas i tabell 1 för studierna inkluderade i kostnadseffektivitetsanalysen. I 116- studien med idelalisib+rituximab är patienterna generellt sett äldre och sjukare än i de andra studierna. Det talar för att det är en konservativ skattning att jämföra medianöverlevnad från 116-studien med de andra studierna, och att resultaten skulle förbättras för IR (dvs. en lägre kostnad per QALY visavi relevanta jämförelsealternativ) om patientpopulationerna vore homogena.

Tabell 1. Patient karaktäristika vid baslinje från inkluderade KLL-studier

Behandlingsalternativ	Medel ålder	#tidigare behandlingar	Binet staging (% stadie C)	% med 17p deletion/TP53 mutation*	CIRS score >6 (%)
BR	67	2	48%	18%	-
IR	71	3	64%	42%	85%
R	71	3	-	45%	-
Ib	67	3	59%	32.0%	32%

BR: bendamustine+rituximab; IR: idelalisib+rituximab; R: rituximab; Ib: ibrutinib

*Inte alla studier rapporterar andel patienter med TP53 mutation.

Till viss del kan skillnader i patientkaraktäristika korrigeras genom exempelvis ”*matching adjusted indirect comparison*” (MAIC), en analysmetod som i bästa fall möjliggör en mer balanserad jämförelse av utfallet för olika behandlingar genom att reducera (eller ta bort) de observerade skillnaderna i patientkaraktäristika mellan studierna. 116-studien innehåller emellertid för få patienter för att man skulle kunna korrigeras för samtliga prognostiska faktorer samtidigt, vilket gör det mycket svårt att genomföra en sådan analys samt begränsar nyttan av den. Vidare svarar SLV inte på vilka skillnader i studiepopulationernas demografiska och kliniska sammansättning mellan de olika studierna som de anser gynnar idelalisib och därmed skulle leda till en försämring av kostnadseffektresultaten i en MAIC-analys jämfört med dem vi presenterat. Givet hur patientpopulationerna såg ut vid studiestart skulle en MAIC-analys endast kunna förbättra resultatet för idelalisib+rituximab, då IR utan korrigering har den population med sämst förutsättningar för behandlingssvar (störst andel negativa prognostiska faktorer). Utan MAIC leder analysen till rimliga resultat i samtliga jämförelser; från att dominera jämförelsealternativet (idelalisib+rituximab vs. ibrutinib) till en ICER på cirka 315 000 NOK (idelalisib+rituximab vs. bendamustine+rituximab) och 332 000 NOK per kvalitetsjusterat levnadsår (idelalisib+rituximab vs. rituximab) i base case.

Som framgår av professor Tjønnfjords inlägga (Tjønnfjord 2015) framstår Zydelig (idelalisib) och Imbruvica (ibrutinib) som två goda behandlingsalternativ för patienter med relapserad KLL och tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation. Tyvärr saknas direkt jämförande data som visar på effekt och tolerabilitet vid behandling med dessa nya mediciner mot KLL. Jämförelser är inte helt enkla att göra på grund av betydande skillnader i studiedesign mellan IR och ibrutinib. 116-studien (Furman et al., 2014) är en blindad studie där effekt bedömdes av en oberoende utvärderingskommitté (IRC). Ibrutinibs RESONATE-studie (Byrd et al., 2014), däremot, är oblandad och uppmätt effekt varierar stort beroende på om den bedöms av de läkare som deltar i studien (*investigators*) eller av IRC. Exempelvis bedömer *investigators* i RESONATE-studien att 83% av patienterna uppnådde partiell respons (inklusive lymfocytos), medan motsvarande siffra var 63% efter bedömning av IRC – en skillnad på 20 procentenheter. Det bör noteras att SPC endast rapporterar IRC-data för ibrutinib och idelalisib; overall response rate (ORR) för ibrutinib är 67,6% enligt SPC (Janssen-Cilag, SPC) jämfört med 74,5%

i SPC för idelalisib (Gilead Sciences, SPC). (Senare uppföljningsdata för ibrutinib (Brown et al., 2015) rapporteras endast som investigators assessment och kan därför inte jämföras med idelalisibs effektdata som utvärderats av en oberoende utvärderingskommitté, IRC).

På basis av övertygande resultat i jämförelse med de monoklonala antikropparna rituximab och ofatumumab finns det redan en tydlig plats för både idelalisib och ibrutinib i olika internationella och nationella behandlingsriktlinjer. Exempelvis rekommenderas både idelalisib+rituximab och ibrutinib enligt KLL-indikationen i de nyligen uppdaterade Europeiska riktlinjerna (ESMO). Läkare med erfarenhet av båda preparaten intygar att effekten av idelalisib+rituximab och ibrutinib är jämförbar och att båda alternativen har en god tolerabilitet (se Tjønnfjord 2015). Ibrutinib har dock idag betydligt högre försäljning än idelalisib då Janssen haft ett s.k. Compassionate Use Program (CUP) innan ibrutinibs godkännande.

En kostnadsminimeringsjämförelse mellan Imbruvica (ibrutinib) och Zydelig (idelalisib) utfaller till Zydeligs fördel och visar på potentialen för kostnadsbesparingar vid behandling av KLL. Behandling med IR är betydligt billigare än behandling med ibrutinib. Ibrutinib är 12% dyrare än IR under det första årets behandling (när 8 infusioner rituximab läggs till idelalisib; administrationskostnaden för rituximab är inkluderad) och 51% dyrare under år 2 och alla efterföljande år (när idelalisib inte längre kombineras med rituximab). Vi beräknar att vid behandling av 100 KLL-patienter över 2 år med idelalisib+rituximab i stället för ibrutinib, skulle norsk hälso- och sjukvård spara 25,7 miljoner NOK (baserat på aktuella AIP). Detta skulle i sin tur möjliggöra att ytterligare 29 KLL patienter kan få behandling med idelalisib+rituximab under 2 år. SLV konstaterar i sina egna budgetberäkningar att Norge skulle kunna spara 29 miljoner NOK i det femte budgetåret genom att behandla KLL enbart med idelalisib istället för enbart med ibrutinib.

Då BR och alemtuzumab inte är tillräckliga för att framgångsrikt behandla relapserade KLL-patienter och tidigare obehandlade patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, behövs det nya, effektiva och tolerabla behandlingsalternativ. Idelalisib har demonstrerat god effekt och tydliga överlevnadsvinster (PFS, OS) bland dessa patienter. Kostnaden per QALY med idelalisib+rituximab jämfört med relevanta behandlingsalternativ är på nivåer som vanligtvis anses vara kostnadseffektiva i Norge. Vi delar SLV:s bild av att kostnadseffektanalysen präglas av osäkerhet på grund av brist på direkt jämförande effektdata (sådan data föreligger ofta inte för nya onkologiläkemedel vid beslut om subvention), men vidhåller att detta missgynnar idelalisib som i studie 116 har den mest svårbehandlade patientpopulationen jämfört med de andra behandlingsalternativen. Experter som Professor Tjønnfjord ser ett behov av idelalisib såväl som ibrutinib inom KLL och bedömer deras effekt som likvärdig samt anser att båda uppvisar god tolerabilitet. Prisskillnaden (AIP) är dock stor och behandling med idelalisib+rituximab i stället för ibrutinib skulle enligt SLV kunna spara 29 miljoner NOK under det femte budgetåret. Vi menar därmed att kostnaden för behandling med idelalisib jämfört med dagens behandlingsalternativ mycket väl står i proportion till de betydande hälso- och överlevnadsvinster som behandlingen ger.

Zydelig (idelalisib) är redan subventionerat i Danmark, Sverige och Finland. Vidare tillkännagav National Institute for Health and Care Excellence (NICE) den 24 september 2015 att de subventionerar Zydelig i England inom hela den godkända KLL-indikationen, medan subventionsprocessen för Imbruvica fördröjts och ett beslut inte väntas förrän tidigast till våren 2016. Vi hoppas med detta att *Beslutningsforum* väljer att subventionera Zydelig (idelalisib) så att de KLL-patienter som behöver ett nytt, effektivt och tolerabelt behandlingsalternativ får tillgång till det så snart som möjligt.

Solna, 30 september 2015

Ola Granström

Referenser

Brown J R et al., (2015, March). Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Safety in the Phase 3 RESONATE Trial Comparing Ibrutinib With Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Poster presented at the 11th HOPA Annual Conference, Austin, TX.

Byrd JC et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphatic Lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.

Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer C et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(26):3559-3566.

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 13(370):997-1107.

Genzyme. MabCampath® (alemtuzumab). Summary of Product Characteristics. 15 August 2012 [Online]. Available: <http://www.ema.europa.eu>

Gilead Sciences. Zydelig® (idelalisib). Summary of Product Characteristics. [Online].

Gritti G, Reda G, Maura F, Piciocchi A, Baldini L, Molica S et al. Low dose alemtuzumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2012; 53(3):424-429.

Janssen-Cilag. Imbruvica® (ibrutinib). Summary of Product Characteristics. [Online].

O'Brien, Susan M., Lamanna, Nicole, Kipps, Thomas J. et al. Update on a Phase 2 Study of Idelalisib in Combination With Rituximab in Treatment-Naïve Patients ≥ 65 Years With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Poster, 56th ASH Annual Meeting, December 6–9, 2014, San Francisco, CA

Tjønnfjord, Geir Erland. Brukeruttalelse i forbindelse med NoMA-vurdering av Zydelig og Imbruvica, Avdelingsleder, professor dr.med., Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, 19.6.2015.

Brukeruttalelse i forbindelse med NoMA-vurdering av Zydelig og Imbruvica

Vår ref.:

Deres ref.:

Saksbeh.:

Dato:

19.6.2015

Oppgis ved all henvendelse

Jeg har hatt kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og andre kroniske lymfoproliferative sykdommer med leukemisk fenotype som spesialinteresse i flere år. På dette området har det vært betydelig framgang på behandlingsfronten siden tidlig på 1990-tallet, og dette avspeiler seg i en betydelig bedret overlevelse for norske pasienter med KLL i dag sammenlignet med tidligere (Lenartova, foreløpig ikke publiserte data i PhD-avhandling).

Men det gjenstår noen utfordringer:

- 1) pasienter som ikke svarer på (primært eller sekundært refraktære) konvensjonell kjemoimmunterapi
- 2) pasienter med dysfunksjonell p53-signalvei (primært resistent for kjemoterapi) pga. delesjon av 17p og/eller TP53-mutasjon

Disse to gruppene er delvis overlappende, men ikke fullstendig. Prognosen har vært svært dårlig med kort forventet overlevelse. Allogen stamcelletransplantasjon har vært et behandlingsalternativ for disse pasientene med utsikter til kurasjon (40-50% sannsynlighet for kurasjon). Forutsetningen for et godt behandlingsresultat har vært at pasientene har liten restsykdom ved transplantasjonstidspunktet. Utfordringen har derfor vært å bringe pasientene i best mulig sykdomsreduert fase før transplantasjonen.

Et behandlingsalternativ har vært og er i noen grad fortsatt alemtuzumab i kombinasjon med høydose kortikosteroider, men behandlingen har vært beheftet med betydelig toksisitet og alemtuzumab er trukket fra markedet som behandling for KLL.

BcR-signalveishemmerne idelalisib (Zydelig) og ibrutinib (Imbruvica) har vist seg effektiv hos de pasientene som er omtalt ovenfor. De framstår som gode behandlingsalternativer til disse pasientene på to måter:

- 1) bro til allogen stamcelletransplantasjon hvor slik behandling kan være et behandlingsalternativ (pasienter <70 år/ingen vesentlig komorbiditet)
- 2) behandling på ubestemt tid for de pasientene hvor allogen stamcelletransplantasjon ikke anses som et aktuelt behandlingsalternativ

Min erfaring med begge preparatene er at de tolereres svært godt, spesielt sammenlignet med behandlingsalternativene. Preparatene har vært testet ut i mer eller mindre de samme pasientpopulasjonene med sammenlignbare behandlingsresultater, men det har ikke vært gjort klinisk studier hvor de er sammenlignet "head-to-head". De framstår i dag etter min vurdering som likeverdige preparater i de aktuelle behandlingsscenariet, og de representerer et betydelig framskritt i behandlingen for en relativt veldefinert gruppe pasienter med lymfoproliferativ sykdom av B-celle type.



Geir E. Tjønnfjord
Avdelingsleder, professor dr.med.
Avdeling for blodsykdommer

