

Hurtig metodevurdering

Ibrutinib (Imbruvica) –
til behandling av kronisk
lymfatisk leukemi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

02-10-2015

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

Ibrutinib (Imbruvica) er et nytt legemiddel til behandling av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcellelymfom (MCL) og Waldenstrøms makroglobulinemi (WM). Denne rapporten omhandler KLL; behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. 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 17p-delesjon og/eller TP53-mutasjon er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper flere leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Ibrutinib forbedrer progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for pasienter med residiverende eller refraktær KLL signifikant sammenlignet med ofatumumab. Effekten er konsistent også for pasienter med 17p-delesjon. Den kliniske fordelene i forhold til bendamustin + rituksimab (BR) er belyst gjennom en indirekte sammenligning.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av ibrutinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av behandling med BR, som antas å være den behandlingen som fortrenses. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra Janssen-Cilag, bl.a. anslag for effekt og kostnad for komparator.

I den justerte analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for nytt legemiddel, sammenlignet med standard behandling: 588 497 NOK med dagens pris for Imbruvica. Merkostnad per vunnet leveår er 446 058 NOK.

Merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger i det øvre sjiktet av det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Imbruvica (ibrutinib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av ibrutinib i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten.

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=391, NCT01578707) har vist at behandling med ibrutinib forlenger progresjonsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) for pasienter med residiverende/refraktær KLL sammenlignet med ofatumumab. Ved 9,4 mnd var median PFS ikke nådd i ibrutinib-gruppen vs 8,1 mnd i ofatumumab-gruppen. OS var hhv 90% og 79% i ibrutinib- og ofatumumab-gruppen ved 12 mnd. Effekten er konsistent i favør av ibrutinib for alle subgrupper, og vedvarer ved 18 mnd oppfølgingstid. Fortsatt mangler gode langtidsdata, bl.a. for totaloverlevelse. Ofatumumab er ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis per i dag. Det finnes ikke studier med direkte sammenligning mot mer relevant aktiv behandling, men det er utført en indirekte sammenligning mot bendamustin + rituksimab, som kan være relevant for denne pasientgruppen.

Sikkerhet

De vanligste grad 3/4-bivirkningene ($\geq 5\%$) er anemi, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Overførbarheten er vurdert å være god. Det mangler imidlertid direkte sammenlignende data mot de mest relevante behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis. Bendamustin + rituksimab (BR) er benyttet som komparator i analysen.

Kostnadseffektivitet

Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot BR er basert på resultater fra enkeltarmer i to ulike studier. Da det ikke er funnet studier der ibrutinib og BR har benyttet felles komparator, er det ikke mulig å gjennomføre en tradisjonell indirekte sammenligning. I stedet har firma benyttet en matching-adjusted indirect comparison (MAIC), som tar hensyn til ulikheter i pasientpopulasjonene og resulterer i vektete resultater som medfører en mer meningsfylt sammenligning enn en naiv (ujustert) sammenligning av enkeltarmer.

Produsentens analyse

Tabell 1 Inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår

	Ibrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader	2 101 177	408 973	1 692 204
Totale QALYs	4,49	1,55	2,94
Totale leveår	6,08	2,23	3,85
Merkostnad per vunnet QALY			575 653
Merkostnad per vunnet leveår			439 538

Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort egne analyser ved bruk av produsenten sin analysemodell. Forutsetningene er de samme som i hovedanalysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Effektdata er hentet fra independent review committee
- Riktig dosering ligger til grunn for kostnader av komparator

Tabell 2 Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient

	Ibrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader	2 103 330	386 025	1 717 305
Totale QALYs	4,46	1,54	2,92
Totale leveår			
Merkostnad per vunnet QALY			588 497
Merkostnad per vunnet leveår			

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

588 497 NOK med dagens pris for ibrutinib
Merkostnad per vunnet leveår er 446 058 NOK

Dette er i øvre sjikt av det som vanligvis regnes for kostnadseffektiv behandling.

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.....	9
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 ibrutinib</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	13
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	16
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	17
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	17
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	17
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	17
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	17
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	18
3.2.1 <i>Primærstudier</i>	18
3.2.2 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger</i>	18
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	19
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	19
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	21
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	21
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	21
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	21
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	22
4.1.6 <i>Parametrisk estimering av PFS og OS</i>	23
4.1.7 <i>Kostnader (input data)</i>	24
4.2 RESULTATER.....	25
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	25
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	26
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	27
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	27
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	27
4.4.3 <i>Analyseperspektiv</i>	27
4.4.4 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	27
4.4.5 <i>Parametrisk estimering av PFS og OS</i>	28
4.4.6 <i>Kostnadsdata</i>	28
4.4.7 <i>Resultater av analysen</i>	29

4.4.8	<i>Sensitivitetsberegninger</i>	29
4.4.9	<i>Sammenligning med ofatumumab</i>	29
5	LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER	30
5.1	KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER AV IBRUTINIB	31
6	DISKUSJON	32
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	33
	REFERANSER	36
	VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	38

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2013_030: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi</i>	
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten, Oslo universitetssykehus HF	
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS	
Preparat:	Imbruvica	
Virkestoff:	ibrutinib	
Indikasjon:	Behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.	
ATC-nr:	L01X E27	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	179 dager
	Rapport ferdigstilt:	02-10-2015
	Utredere:	<i>Christina Kvalheim Marianne Rolstad Anja Schiel</i>
	Kliniske eksperter:	Legemiddelverket har støttet seg på uttalelser som er innhentet fra kliniske eksperter i forbindelse med behandling av metodevurderingen til Zydelig (idelalisib). De to sakene er blitt behandlet parallelt.
	Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BR	bendamustin + rituksimab
BSC	best supportive care
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CR	complete response
HR	Hazard Ratio
INV	investigator based assessment
IR	idealisib + rituksimab
IRC	independent review committee
ITT	Intention – to – treat
IV	intravenøs
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
NR	no response
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PPS	post progression
PR	partial response
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
R/R	relapsed/refractory
RCT	Randomisert kontrollert studie
SD	stable disease

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 leukemifall hos pasienter over 65 år. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen.

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 $\frac{3}{4}$ av pasientene blir diagnostisert i et tidlig sykdomsstadium og er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende.

Stadieinndeling etter Binet (1) benyttes for å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL. Også andre parametere viser prognostisk verdi, eksempelvis cytogenetiske avvik (de fleste er delesjoner). Delesjon av kort arm av kromosom 17 (del(17p)) er vanligvis forbundet med defekt p53-signalvei, dårlig respons på behandling og kort overlevelse.

Tabell 3 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 skrives fra en tid da behandlingen baserte seg på alkylerende kjemoterapi.

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

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

Absolutt prognosetap tilsvarende 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 4: 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 referanse (2).

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

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med ibrutinib

Ibrutinib er godkjent til (3):

- Behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- Behandling av voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling ved 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.
- Behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.

Denne metodevurderingen gjelder KLL.

Ibrutinib er det første legemidlet i klassen Brutons tyrosinkinase (BTK) hemmere. Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som gir

vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. Den sentrale rollen til BTK som signalsubstans via B-celleoverflatereseptorer gir aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Ibrutinib hemmer effektivt proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler in vivo, samt cellemigrasjon og substratadhesjon in vitro.

Imbruvica foreligger som kapsler inneholdende 140 mg ibrutinib. Anbefalt dose ved KLL er 420 mg (3 kapsler) 1 gang daglig.

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) i studiene var nøytropeni, anemi, diaré, muskel-skjelettsmerter, øvre luftveisinfeksjoner, blåmerker, utslett, kvalme og feber. De vanligste grad 3/4-bivirkningene ($\geq 5\%$) var anemi, nøytropeni, pneumoni og trombocytopeni.

Hjarterelaterte bivirkninger (doseavhengig QTc forkortelse, forlenget PR intervall redusert hjertefrekvens) følges opp i Risk Management plan.

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 (4).

1.3.3 Behandlingsalternativer

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, cyklofosfamid og rituksimab).
- Eldre (ca >65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet kan behandles med klorambucil kombinert med rituksimab¹. For de yngste eldre kan FCR være et alternativ. Andre alternativer er bendamustin kombinert med rituksimab, fludarabin monoterapi, og fludarabin kombinert med doseredusert cyklofosfamid og/eller rituksimab.
- Pasienter med del(17p) bør vurderes for alemtuzumab²-basert behandling.
- Yngre (<65 år) pasienter med del(17p) bør vurderes for allogene stamcelletransplantasjon i første remisjon, spesielt hvis det er kort tid mellom diagnose og behandlingsbehov.

Andrelinje- og senere behandling

Vurderes ut fra tidligere behandling, respons og remisjonsvarighet.

¹ I følge klinikerne er kombinasjonen klorambucil og rituksimab nå standard

² alemtuzumab er trukket fra markedet for indikasjonen KLL

- 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.
- 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 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.

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 ibrutinib mest trolig vil inngå som et behandlingsalternativ på linje med BR. Bendamustin + rituksimab synes å være en relevant komparator for den aktuelle pasientpopulasjonen, og hovedvekten av vurderingen blir tillagt kostnadseffektivitetsanalyse vs BR.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Tjønnfjord et al angir at det er 170-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år, og at om lag 1500 pasienter lever med diagnosen (5). Firma legger til grunn en årlig estimert insidens ved KLL på 190. Dette medfører 114 behandlingstrengende KLL pasienter per år. Av disse blir om lag 77 pasienter aktuelle for andrelinje behandling.

Legemiddelverket mener anslagene ser rimelige ut. Vi velger å ta utgangspunkt i firmaets anslag i de videre beregningene.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Janssen-Cilag har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å finne dokumentasjon til bruk ved sammenligning av ibrutinib med bendamustin + rituksimab, som anses som relevant komparator. Søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble identifisert 7 bendamustin + rituksimab studier, og etter å ha ekskludert studier med færre enn 50 pasienter, ble Fischer studien (6) valgt som grunnlag for sammenligningen. De øvrige studiene var dessuten kun tilgjengelige som abstracts.

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelse for ibrutinib er basert på den enarmede fase II studien PCYC-1102, med langtidsoppfølging i studien PCYC-1103 (oppfølgingstid om lag 3 år), i tillegg til RESONATE studien, der ibrutinib er sammenlignet med ofatumumab. Utgangspunkt for sammenligningen med BR er ibrutinib-gruppen fra RESONATE studien.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Studie 1 RESONATE (NCT01578707)	Byrd et al 2014 (7)	Behandlingstrengende pasienter med KLL eller SLL med minst en tidligere behandling og uegnet for behandling med purinanalogue (pga resistens eller del17p).	Ibrutinib kapsler, 420 mg en gang daglig.	Ofatumumab i.v., 300 mg i uke 1, deretter 2000 mg hver uke i 7 uker, deretter hver 4. uke i 16 uker (= 24 uker)
Studie 2 (NCT00274989)	Fischer et al 2011 (6)	Behandlingstrengende KLL pasienter som var refraktære eller hadde hatt tilbakefall på tidligere behandling (1-3 tidligere behandlinger)	Bendamustin 70 mg/m ² dag 1 og 2 i kombinasjon med rituksimab 350 mg/m ² på dag 0 i første syklus og 500 mg/m ² på dag 1 i påfølgende sykluser. Administrert hver 28. dag inntil 6 sykluser.	n.a.
Studie 3 PCYC-1102/3	Byrd et al 2013 (8)	Behandlingsnaive eller refraktære/tilbakefall på tidligere behandling.	Ibrutinib kapsler, 420 eller 840 mg daglig. Åpen, ikke-randomisert studie	n.a.

Det er i ettertid sendt inn poster presentasjoner av oppdaterte data av RESONATE studien for hhv 16 (9) og 18 mnd oppfølging (10).

2.1.1 *Beskrivelse av studier*

	Studie 1 (RESONATE Byrd et al)	Studie 2 (Fischer et al)
Design	Fase III, åpen, randomisert (1:1), multisenter (inkluderte norske pasienter) N= 391	Fase II, singelarm, multisenterstudie utført i Tyskland. N=78
Pasientpopulasjon	Residiverende/refraktær KLL eller SLL uegnet for purinanalogue. ECOG funksjonsstatus 0-1. Median alder 67 år. Over 65 år: 61 %. Binet stage C: 52 %. Median antall tidligere behandlinger: 3. Del17p: 32 %.	Residiverende/refraktær KLL, WHO funksjonsstatus 0-2. Median alder 66,5 år. Over 70 år: 37,2 %. Binet stage C: 48 %. Median antall tidligere behandlinger: 2. Del17p: 20,5 %. Umuttert IGHV: 65,4 %.
Intervensjon	Ibrutinib 420mg orale kapsler x1 daglig	Bendamustin 70mg/m ² på dag 1 og 2 pluss rituksimab 375 mg/m ² på dag 0 i første syklus og 500 mg/m ² på dag 1 i påfølgende sykluser i opptil 6 sykluser
Komparator	ofatumumab 300mg i uke 1, 2000 mg uke 2-8, deretter hver 4. uke i opptil 24 uker Crossover til ibrutinib ved progresjon og etter interimanalysen	n.a.
Primære utfallsmål	PFS (målt av independent review committee(IRC))	ORR
Sekundære utfallsmål	OS, ORR (målt av IRC) PFS (Investigator assessed)	ORR i definerte risikogrupper, MRD (minimal residual disease), kvalitet og varighet av respons, event-free survival (EFS)
Resultater	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. ORR var 42,6% vs 4,1% i hhv I-arm og O-arm. Effekten ble sett også i subgruppen med 17p-delesjon.	ITT-analysen (som inkluderer pasienter der respons ikke ble målt av ulike årsaker) viste ORR på 59 %. Blant pasientene med 17p-delesjon responderte 7,1 %. Etter 24 mnd var median EFS 14,7 måneder, Median PFS 15,2 mnd og median OS 33,9 mnd
Bivirkninger	De hyppigste bivirkningene relatert til behandling med ibrutinib var diaré, fatigue, pyreksi og kvalme. 57% vs 47% hadde bivirkninger ≥grad 3 i hhv I- og O-armen.	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 infeksjoner hos 12,8 %).
Kommentarer	OS ved follow-up 9,4mnd: median ikke nådd, en separering av kurvene favoriserer ibrutinib, men senere flater o-kurven ut (dette kan skyldes pasientsvitsj, da 57 (29%) pasienter fra o-armen hadde krysset over til ibrutinib etter progresjon på ofatumumab ved analysetidspunktet.(9))	Høyrisikopasienter. Særlig effektivitet i fludarabinsensitive/-naive, ikke særlig effekt (7%) hos del/17p. Komedisinering: antibiotikaproylakse (63%), G-csh (13%), dosereduksjon hos 37%.

2.1.2 Pågående studier

Janssen-Cilag har ikke levert noen oversikt over pågående studier med ibrutinib ved KLL. RESONATE studien pågår fortsatt. Ved 18 mnd oppfølgingstid var progresjonsfri overlevelse signifikant høyere for ibrutinib vs. ofatumumab (76% vs. 8%, $P < 0.001$, basert på investigator-assessment (10)).

2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier mellom ibrutinib og bendamustin + rituksimab. Det finnes heller ingen kontrollerte studier med felles komparator som kunne muliggjort en konvensjonell indirekte sammenligning mellom behandlingene. Fischer studien (6) er en enarmet studie. For å unngå å gjøre en ujustert naiv sammenligning mellom to separate behandlingsarmer, har Janssen-Cilag utført en MAIC (matching-adjusted indirect comparison), som muliggjør en sammenligning av den delen av pasientpopulasjonen fra RESONATE studien som tilsvarende pasientene i Fischer studien.

2.3 Helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet i RESONATE studien ble målt ved at EQ-5D data ble innhentet gjennom hele behandlingstiden. I tillegg er det benyttet data fra publiserte studier med hensyn til endring i nyttevekter ved respons, post-progresjon og bivirkninger. Resultater fra helsereelatert livskvalitet er ikke rapportert i Byrd et al (7), og firma har ikke sendt inn andre publikasjoner som rapporterer livskvalitet fra RESONATE studien.

Utility ved baseline i RESONATE studien var [redacted], og dette er benyttet i modellen. Imidlertid viste EQ-5D seg ikke å være tilstrekkelig sensitivt til å avdekke ulikheter i helsenytte mellom respondere og ikke-respondere i denne pasientpopulasjonen. Firma har derfor benyttet en ekstern kilde basert på befolkningspreferanser for behandlingsutfall av KLL for endring i helsenytte (11).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO)³

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonen ser ut til å være i tråd med norsk klinisk praksis, bortsett fra at pasientenes startalder er lavere i studiene (både for ibrutinib og BR) enn det som sees i klinikken. I studiene er median alder hhv 67 år og 66,5 år, mens tilsvarende er rundt 74 år i klinikken. Dette har antagelig ikke avgjørende betydning for vurdering av effekten av ibrutinib, da det ikke ser ut til å være stor forskjell i responsrater mellom pasientene som er hhv under og over 65 år (7).

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Ibrutinib ble gitt som en enkelt dose på 420 mg daglig (3*140 mg kapsler) i hht doseringsanbefaling i SPC.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Bendamustin + rituksimab ble gitt hver 4. uke. Dosering: rituksimab 375 mg/m² dag 0 + bendamustin 70 mg/m² dag 1 og 2, deretter rituksimab 500 mg/m² dag 1 og bendamustin 70 mg/m² dag 1 og 2. Behandlingsregimet samsvarer med behandling av residiv som beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram (4).

Utfallsmål (O)

RESONATE studien oppgir både investigator-assessed og IRC (independent review committee) responsrater. Firma har benyttet investigator-assessed utfallsmål i sin søknad. Legemiddelverket mener dette kan overvurdere effekten av ibrutinib, og vil også analysere dataene med de mer konservative IRC utfallsmålene.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

RESONATE studien er en åpen, randomisert studie (gjennomført mellom juni 2012 og april 2013), der ofatumumab er komparator. Studien ble benyttet som en tilleggsstudie til den enarmede fase II studien, PCYC 1102/3 for markedsføringstillatelse. Studien er antatt å være bra gjennomført, men det er opplagte svakheter ved ublindede studier, spesielt når endepunktene ikke er «harde». Spesielt kan dette få betydning for endepunktene respons og progresjon, hvor det opplagt er noe rom for tolkning. Det primære endepunktet i studien er basert på responsrater slik de er fastsatt av «independent review committee», mens «investigator assessed response rates», som gir bedre resultater, er benyttet i søknaden. IRC endepunktet krever bekreftet respons ved oppfølgingsbesøk som forsikring for at responsen, eller progresjonen, er vedvarende. Firma rettferdiggjør bruk av investigator assessment ved at dette bedre fanger opp varigheten av det tidsrommet pasientene har nytte av ibrutinib, og at dette bedre reflekterer klinisk virkelighet. I en åpen studie kan dette imidlertid gi opphav til bias i favør av intervensjonen.

I bendamustin + rituksimab studien (gjennomført mellom mars 2006 og juni 2007) rapportert av Fischer (6), som er benyttet i sammenligningen, krevde respons- og progresjonsdata verifisering av en sentral utprøveruavhengig gruppe.

Legemiddelverket vil legge vekt på resultatene som er basert på endepunktene fastsatt av IRC, i tråd med primært endepunkt i studien.

3.2.2 *Systematiske oversikter/metaanalyser/indirekte sammenligninger*

Det foreligger ikke systematiske oversikter eller metaanalyser for sammenligningen av ibrutinib vs bendamustin + rituksimab, og siden det ikke foreligger studier der de to behandlingene har

benyttet felles komparator, vil det ikke være mulig å gjennomføre en tradisjonell indirekte, justert sammenligning. Legemiddelverket godtar vanligvis ikke naive indirekte sammenligninger. Janssen-Cilag har levert en indirekte sammenligning ved å benytte en matching-adjusted indirect comparison (MAIC) som justerer for noen observerte forskjeller i pasientkarakteristika og dermed muliggjør en mer balansert sammenligning av utfallet for ulike behandlinger.

MAIC analysen

Metoden er tilfredsstillende beskrevet, og valg av antall matching kriterier er rettferdiggjort. Den anvendte justerte populasjonen er matchet til Fischer studien mht følgende 16 kriterier; median alder, andel 64 år, andel 65-69 år, andel > 70 år, kjønn, median antall tidligere behandlinger, andel med 17p-delesjon, andel i Binet stadium A, B og C, andel med umutert IGVH og andel purinanalog-refraktære pasienter. Totalt ga dette en effektiv n=51. Ved å matche med flere kriterier, ble effektiv n betraktelig lavere, mens ved å matche med færre kriterier, fikk man om lag samme resultater som matching med 16 kriterier. Det gjenstår mao et svært lavt antall av «sammenlignbare pasienter», noe som er en svakhet ved MAIC når pasientpopulasjonene er tilstrekkelig ulike. I tillegg er Fischer studien eldre (fra 2006/2007), og dermed er det mulig pasientpopulasjonen ikke er så godt sammenlignbar med dagens pasienter, selv om baseline karakteristika er relativt like.

MAIC analysen ble benyttet for å finne (ny, matchet) ORR og CR for ibrutinib ved å benytte vektor beregnet ved bruk av metoden beskrevet av Signorovitch (12). Odds ratio (og 95% KI) ble deretter beregnet ved å sammenligne med publiserte data for BR fra Fischer studien. Vektete Kaplan-Meier kurver ble beregnet for ibrutinib mht OS og PFS. Hasard ratio (med 95% KI) i forhold til BR ble deretter beregnet.

Legemiddelverket mener den indirekte sammenligningen med den benyttede metoden er tilfredsstillende utført.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Janssen-Cilag AS har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser. I hovedanalysen sammenliknes behandling med ibrutinib med behandling med BR. Det er i tillegg levert inn en analyse der behandling med ibrutinib sammenliknes med behandling med ofatumumab. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

Legemiddelverket har konsentrert seg om sammenligningen mellom ibrutinib og BR. Ofatumumab er ikke tatt i bruk i norsk klinisk praksis per i dag. Analysen der ibrutinib sammenlignes med ofatumumab beskrives derfor ikke nærmere. Resultatene blir kommentert summarisk i kapittel 4.4.9.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

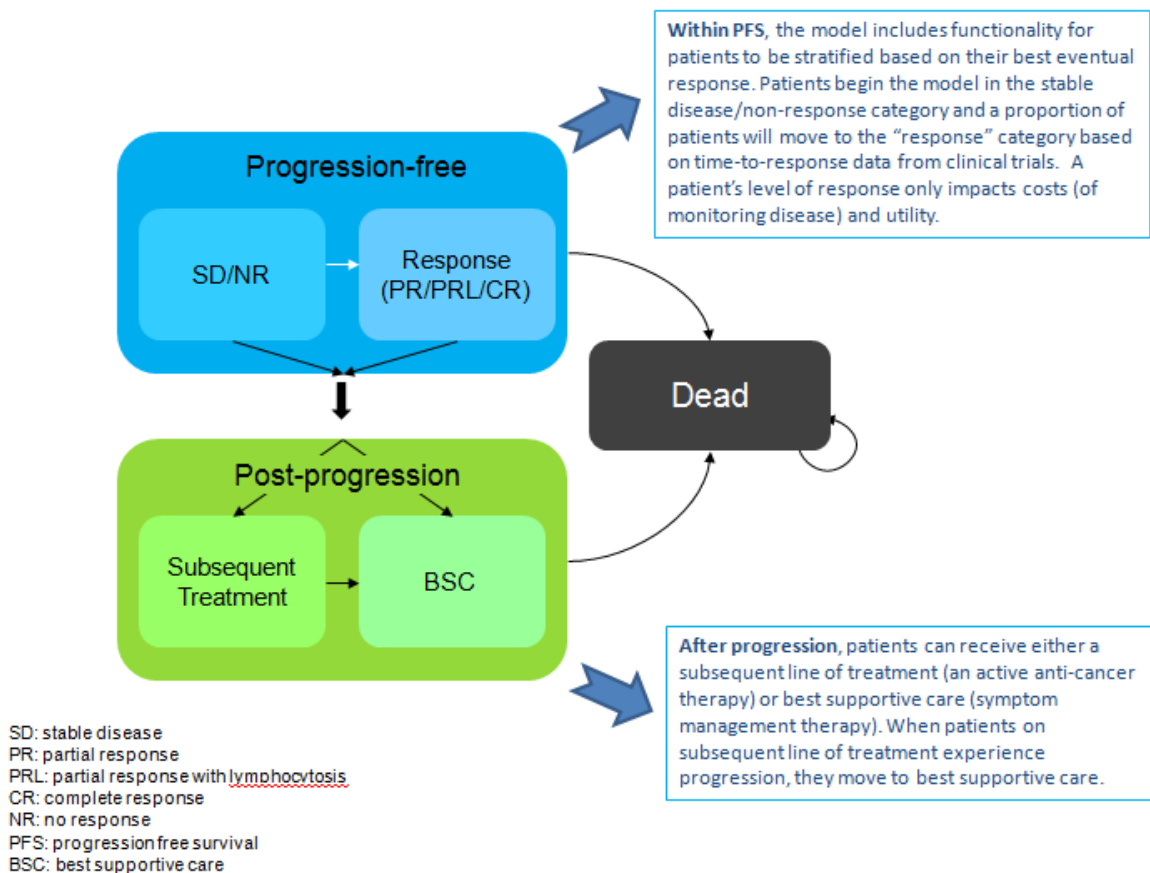
I analysen har Janssen-Cilag AS benyttet en Markov-modell. Modellen inneholder tre helsetilstander:

- «PFS» (progresjonsfri) – som igjen er inndelt i «SD/NR» (stabil sykdom/ingen respons) og «respons» (partiell og komplett)
- «PPS» (post progresjon) – som igjen er inndelt i «subsequent treatment» og «best supportive care»
- «død»

Pasientene kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand ved slutten av hver analysesyklus, som er fire uker.

Alle pasienter starter i en progresjonsfri tilstand i «SD/NR» (stabil sykdom/ingen respons), og en andel av pasientene vil bevege seg til «respons». Alle pasienter i progresjonsfri tilstand har en risiko for å progrediere. Pasienter som har progrediert kan enten motta «subsequent treatment», dvs en aktiv anti-cancer terapi, eller «best supportive care». Når pasienter på «subsequent treatment» progredierer beveger de seg til «best supportive care». Alle pasienter kan til enhver tid bevege seg til «død» fra den helsetilstanden de befinner seg i.

Figur 1 Modellstruktur



Til hver helsetilstand er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ble neddiskontert med en årlig diskonteringsrate på 4 %. Dette gjøres for å beregne nåverdi, og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Tidshorisont
- Diskonteringsrate
- At respons ikke medfører kostnader eller nyttegevinst

I tillegg har Legemiddelverket sett på endringer i kostnadseffektivitet som følge av:

- Legemiddelkostnaden for Imbruvica (pris)
- Bruk av investigator- eller IRC-assessed endepunkter

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på følgende parametere: tidshorisont, pris, valg av endepunktsmåling.

4.1.1 *Analyseperspektiv*

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv, og fordi pasientpopulasjonen i modellen har en startalder på 67 år så er det ikke noen effekt av produksjonsvirkninger. Merverdiavgift er ikke inkludert i legemiddelkostnadene.

Tidsperspektivet er 20 år i hovedanalysen fra Janssen-Cilag AS.

4.1.2 *Pasientpopulasjonen*

Populasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i RESONATE, dvs. R/R KLL pasienter (pasienter med minst en tidligere behandling, i RESONATE studien har pasientene hatt median tre tidligere behandlinger). Pasientene som simuleres er antatt å ha en median alder på 67 år og 68% av pasientene er menn. Vi viser til kapittel 2 for nærmere beskrivelse av RESONATE.

4.1.3 *Intervensjon*

Ibrutinib er i modellen gitt som en dose på 420 mg oralt daglig i en 28-dagers syklus. Behandling med ibrutinib gis til progresjon eller til uakseptable bivirkninger.

4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

I modellen sammenlignes ibrutinib med:

- Bendamustin + rituksimab (BR)
- Ofatumumab

Janssen-Cilag AS har brukt BR som komparator i sin hovedanalyse, og Legemiddelverket har også fokusert på BR som komparator. Dette er begrunnet med at BR antas å være den mest brukte behandlingen for denne indikasjonen i denne pasientpopulasjonen.

I BR-armen oppgir Janssen-Cilag AS at bendamustin doseres med 90 mg/m² intravenøst på dag 1 og 2 hver 28. dag i seks sykluser (en syklus = 28 dager). I RESONATE studien ble bendamustin dosert med 70 mg/m². Dette er også angitt i retningslinjene for andrelinje behandling. Rituksimab doseres med 375 mg/m² på dag 0 i syklus 1, fulgt av 500 mg/m² på dag 1 i hver påfølgende syklus i totalt seks sykluser.

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

For ibrutinib er dataene hentet fra hhv RESONATE studien og dataene er deretter justert gjennom en (MAIC).

Tilsvarende data for BR er hentet fra Fischer et al (6). De publiserte KM kurvene er behandlet digitalt for å fremskaffe «approximerte individuelle pasientdata» for komparator som er sammenlignet med vektete individuelle pasientdata for ibrutinib. Ekstrapolerte data er basert på RESONATE, og det er benyttet hasard ratio som fremkommer av MAIC sammenligningen for å estimere BR ekstrapolerte data.

Tabell 5 Behandlingsrespons

	Responder (%)	Non-responder (%)	Source
Ibrutinib	90	10	RESONATE trial (investigator-assessed response) 16 month data cut
BR	66.5	34	MAIC (RESONATE vs Fischer, 2011)
Ofatumumab	25	75	RESONATE trial (investigator-assessed response) 16 month data cut

Source: [21]

Med de valgte 16 matching kriteriene, se avsnitt 3.2.2, fikk firma følgende resultat av MAIC:

Tabell 6 MAIC resultater (ibrutinib vs BR basert på RESONATE og Fischer)

Match	N	N _{eff}	N _{rbl}	OR_ORR	CI_ORR	OR_CR	CI_CR	HR_PFS	CI_PFS	HR_OS	CI_OS
7	89	51	16	4.69	[1.842; 11.949]	0.77	[0.206; 2.889]	0.11	[0.052; 0.250]	0.29	[0.112; 0.761]

Bivirkninger

Bivirkninger omtales i avsnittet under om nyttevekter (og i kapittel 4 om kostnader).

Helsenytte

Helsenytte ved baseline [redacted] som er brukt i hovedanalysen, er hentet fra en analyse av RESONATE-studien der EQ-5D data ble innhentet underveis i behandlingen.

Nytteøkning eller -tap fra Beusterien et al (11) ble så brukt for endringer i nytte som et resultat av sykdomsrelaterte hendelser som respons eller progresjon. I hovedanalysen er nytteøkning på grunn av komplett respons 0,127, og 0,059 på grunn av partiell respons.

Alle pasienter som opplever sykdomsprogresjon får et nyttetap på 0,098 basert på Beusterien. Pasienter i post-progresjon kan også oppleve en nytteøkning ved PFS i senere behandlingslinjer på 0,029 basert på Beusterien.

Tabell 7 Nyttverdier for definerte helsetilstander i hovedanalysen (ibrutinib vs BR) – kilde: Janssen-Cilag AS

	Stable disease	Complete or partial response	Post-progression (Subs Tx)	Post-progression (BSC)	Source
Baseline utility, mean (SE)	██████████	██████████	██████████	██████████	RESONATE trial
Utility increment due to complete response	NA	0,127 (0,013)	NA	NA	Beusterien et al 2010
Utility increment due to partial response	NA	0,059 (0,006)	NA	NA	Beusterien et al 2010
Utility decrement due to disease progression	NA	NA	-0,098 (0,010)	-0,098 (0,010)	Beusterien et al 2010
Utility increment due to PFS on subsequent line of treatment	NA	NA	0,029 (0,003)	NA	Beusterien et al 2010

Abbreviations: BSC – best supportive care, NA – not applicable, PFS – progression free survival, SE – standard error

Nyttetap ved bivirkninger ble hentet fra Beusterien et al (11). Nyttetapet ble i modellen antatt å vare i 14 dager, og varigheten kan varieres i sensitivitetsanalyse.

Tabell 8 Nyttetap ved bivirkninger – kilde: Janssen-Cilag AS

AE	Mean	Source
Anemia	-0.088	Beusterien (2010) [29]
Diarrhea	-0.195	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Febrile neutropenia	-0.185	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Leukopenia	-0.185	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Neutropenia	-0.185	Tolley 2013 [30]
Thrombocytopenia	-0.123	Tolley 2013 [30]
Infection	-0.195	Tolley 2013 [30]

Abbreviations: AE, adverse event; SE, standard error

4.1.6 Parametrisk estimering av PFS og OS

Modellens varighet er vesentlig lenger enn studiene, og derfor benyttes parametriske framskrivninger av studiedata for å anslå utviklingen i PFS og OS matematisk. For ibrutinib har Janssen-Cilag AS tatt utgangspunkt i Kaplan-Meier data fra RESONATE, mens de for BR har basert ekstrapoleringen på resultatene fra MAIC.

Ekstrapoleringen av PFS er basert på en Weibull parametrisk funksjon tilpasset individuelt til hver av behandlingsarmene fra studien, og en modellering basert på en fast hasard ratio for BR. OS er modellert ved bruk av en felles Weibull parametrisering for studiedata og en fast hasard ratio for BR. Disse funksjonene ble valgt etter testing av flere mulige funksjoner. Best tilpasning ble testet statistisk ved bruk av Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC) og vurdert visuelt.

4.1.7 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene (AUP eks mva) brukt i analysen er gjengitt i tabellen under. Kildene som er brukt er LIS og Felleskatalogen.

Figur 2 Legemiddelkostnader (AUP eks mva)

	Price per package (AUP excl. VAT)	Administration route	Concentration	Package/Vial size
Ibrutinib	NOK 49,351.60	Oral	140mg	90
Bendamustine	NOK 11,530	IV	2.5 mg/ml	40 ml
Rituximab	NOK 9,533	IV	10 mg/ml	50 ml
Ofatumumab	NOK 5,321.52	IV	20mg/ml	3 (5ml)

Abbreviations: AUP, pharmacy selling price; mg, milligram; ml, milliliter; NOK, Norwegian Kronor. Sources: Ibrutinib: proposed reimbursed price; Bendamustine and Rituximab: [36]; Ofatumumab: [Error! Bookmark not defined.]

Bivirkningskostnader

Gjennomsnittskostnader brukt i analysen som følge av bivirkninger av grad 3/4 er gjengitt i tabellen under. Enhetskostnader er hentet fra Helsedirektoratet, Norsk Legeforening og Felleskatalogen. Ressursbruken ved bivirkninger ble estimert ved å bruke en spesifikk-til-generell tilnærming der det ble aggregert kostnader fra lokale behandlingsretningslinjer og intervjuer med svenske «key opinion leaders».

Figur 3 Enhetskostnader ved bivirkninger av grad 3/4

	Mean (NOK)	Details	Source
Anemia	9,086	2*hematologist visits + blood tests + blood transfusion	KOL input + treatment guidelines
Diarrhea	9,540	hospitalization 2 days	KOL input + treatment guidelines
Febrile neutrop.	33,596	same as infection	[34]
Leukopenia	11,704	same as neutropenia	KOL input + treatment guidelines
Neutropenia	11,704	2*hematologist visits + blood tests + G-CSF self admin	KOL input + treatment guidel. + [36]
Thrombocytopenia	10,472	2*hematologist visits + blood tests + platelet transfusion	KOL input + treatment guidelines
Infection	33,596	DRG 419 Feber av ukjent årsak > 17 år m/bk	[34]

I modellen ble bivirkningskostnadene behandlet som engangskostnader i begynnelsen av simuleringen.

Administrasjonskostnader

Administrasjon av legemiddelet:

Siden ibrutinib er et oralt administrert legemiddel ble det antatt at dette ikke medførte noen administrasjonskostnader. Kostnad ved infusjon av BR ble hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (13), og deretter inflasjonsjustert.

Oppfølgingskostnader:

Kostnader forbundet med konsultasjoner, laboratorietester og diagnostiske prosedyrer relatert til overvåking av sykdomsstatusen til pasientene ble tatt hensyn til i modellen. Enhetskostnader ble hentet fra Helsedirektoratet og Norsk legeforening. Ressursbruk ble basert på behandlingsretningslinjer og en undersøkelse med svenske key opinion leaders.

Kostnader i livets slutfase

Kostnadene er satt like for alle behandlinger, og hentet fra refusjonssøknaden for Zytiga (2014). Siden tidshorizonten i modellen er satt til 20 år, vil nesten alle pasientene være døde ved simuleringsslutt.

Indirekte kostnader

I modellen er produksjonsvirkninger inkludert, men siden den relevante pasientpopulasjonen i analysen gikk inn i simuleringen ved en gjennomsnittsalder på 67 år ble produksjonsvirkningen null i hovedanalysen fordi det er antatt at alle har gått av med pensjon.

4.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapittelet er fra analysen til Janssen-Cilag AS. Legemiddelverket har gjort egne analyser basert på modellen til Janssen-Cilag AS. Disse resultatene vises i kapittel 5.

4.2.1 *Kostnadseffektivitet*

Tabell 9 viser resultatene i Janssen-Cilag AS sin hovedanalyse. Tallene er per pasient per år.

Tabell 9 Inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår (fra Janssen-Cilag AS sin analyse). Kostnadstallene er avrundete og i norske kroner.

	ibrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader	2 101 177	408 973	1 692 204
Totale QALYs (total)	4,49	1,55	2,94
Totale leveår (OS)	6,08	2,23	3,85
Merkostnad per vunnet QALY			575 653
Merkostnad per vunnet leveår			439 538

4.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Janssen-Cilag AS har utført enveis sensitivitetsanalyser og probabilistiske analyser. Basert på den probabilistiske analysen er sannsynligheten for at ibrutinib er kostnadseffektiv 64% ved en betalingsvillighet på 600 000 NOK, og 95% ved en betalingsvillighet på 700 000 NOK.

Resultater av enveis sensitivitetsanalyse er presentert i

Tabell 10. Parameteren som hadde størst innvirkning på IKER var tidshorisont (10 år i stedet for 20 år), men for de øvrige parameterne holder resultatene seg ganske stabile.

Tabell 10 Enveissensitivitetsanalyse av ibrutinib vs BR (hovedanalysen)

Scenario	Description	ΔCosts	ΔQALY	ICER
	<i>Base case results</i>	1,692,204	2.94	575,653
1	Discount rate 0% (cost & QALYs)	1,988,635	3.90	509,695
2	Discount rate 5% (cost & QALYs)	1,632,165	2.76	591,836
3	Time horizon 10 years	1,566,583	2.26	694,083
4	Time horizon 30 years	1,713,493	3.06	559,963
5	OS projection: Individual fit with lognormal up to 3 years (Weibull post 3y)	1,706,362	3.04	561,835
6	OS projection: Individual fit with lognormal up to 5 years (Weibull post 5y)	1,706,362	3.04	561,835
7	OS projection: Individual fit based on Weibull	1,681,135	2.86	587,006
8	OS projection: Joint fit based on lognorm up to 3y (Weibull post 3y)	1,696,708	2.97	570,694
9	OS projection: Joint fit based on lognorm up to 5y (Weibull post 5y)	1,711,565	3.07	556,769
10	No cost and utility benefit due to response	1,709,146	2.79	612,248
11	Cost of routine care and follow up during PFS +20%	1,700,619	2.94	578,516
12	Cost of routine care and follow up during PFS -20%	1,683,789	2.94	572,791
13	Cost of routine care and follow up for BSC +20%	1,722,698	2.94	586,027
14	Cost of routine care and follow up for BSC -20%	1,661,710	2.94	565,280
15	Treatment duration of ibrutinib - treat to progression	1,702,328	2.94	579,097

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Pasientpopulasjonen:

I modellen har pasientene en startalder på 67 år. Dette er lavere enn alderen til pasientpopulasjonen i Norge som er 72 år ved diagnosetidspunktet. Ved å starte simuleringen ved alder 72 år vs 67 år blir det svært små endringer i kostnadseffektivitetsratioen, men vi har ikke spesifikke responsdata for aldersgruppen > 72 år. Derfor forblir det usikkert hva den reelle effekten av høyere startalder blir i modellen. Subgruppeanalyser tyder imidlertid på at effekten ikke er svært ulik mellom pasienter < 65 år vs >65 år selv om progresjonsfri overlevelse er numerisk bedre blant de yngre pasientene (7).

Intervensjon:

Ingen kommentar

Komparator:

Dosering av (BR): Det er et misforhold mellom dosering av BR som er benyttet i studier/retningslinjer og hva Janssen-Cilag AS har benyttet under BR kostnader i modellen.

Utfallsmål:

Janssen-Cilag har benyttet investigator-assessed endepunkter i analysen, mens Legemiddelverket ønsker å benytte IRC endepunktene i vår egen hovedanalyse, se kapittel 5. For diskusjon, se kapittel 3.2.1.

4.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant.

4.4.3 Analyseperspektiv

Valg av tidshorisont har relativt stor betydning for resultatet av kostnadseffektiviteten. Effektestimatene er ekstrapolert langt ut over tilgjengelige studiedata (20 år i søkers analyse), og det er derfor stor usikkerhet beheftet med denne ekstrapoleringen.

Legemiddelverket har derfor testet ut et scenario med 10 år tidshorisont, som muligens er noe knapt for å fange opp samtlige effekter og kostnader over pasientenes livstid i modellen, se kapittel 5.

4.4.4 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata som legges til grunn for analysen er hentet fra studier med ulike pasientpopulasjoner, den ene var enarmet. Selv om resultatene fremkommer på bakgrunn av et lavt antall «studiedeltagere», mener Legemiddelverket mener at det er positivt at Janssen-Cilag AS har forsøkt å justere for ulikheter i pasientkarakteristika ved hjelp av MAIC.

Effektresultatene er imidlertid hentet fra investigator-assessment i stedet for independent review committee. Dette mener Legemiddelverket er en svakhet ved analysen.

Legemiddelverket mener dette kan overvurdere effekten av ibrutinib, og vil også analysere dataene med de mer konservative IRC utfallsmålene, se kapittel 5. Janssen-Cilag har argumentert med at bruk av investigator-assessment reflekterer klinisk hverdag på en bedre måte, mens Legemiddelverket anser at det er en stor sannsynlighet for at investigator-assessment introduserer betydelig bias i utfallsmålene i en åpen studie. Derfor anser Legemiddelverket IRC som det beste estimat på effekt.

BR har tilsynelatende dårligere effekt enn ofatumumab som er komparator til ibrutinib i RESONATE studien. Det er stor usikkerhet knyttet til en indirekte sammenligning basert på MAIC (ibrutinib vs BR) i forhold til en direkte sammenlignende studie (ibrutinib vs ofatumumab) hvor sammenligningen er gjort blant relativt like pasienter. Ved å benytte objektiv respons data for ofatumumab som en proxy for effekten av BR, fjerner man usikkerheten knyttet til MAIC metoden, men overvurderer sannsynligvis sterkt effekten av BR.

I et worst case scenario har Legemiddelverket derfor antatt at BR har like god effekt som ofatumumab og gjort beregninger på grunnlag av dette – se kapittel 5.

4.4.5 Parametrisk estimering av PFS og OS

Firma har ikke underbygget valg av de brukte funksjoner for parametrisering av OS og PFS tilfredsstillende, og følger ikke den siste publiserte veiledningen om bruk av forløpsdata (14). Siden firma har benyttet individuell parametrisering av hver arm i RESONATE studien for PFS, tyder dette på at man ikke antar proporsjonal hasard for progresjon, mens man antar proporsjonal hasard for OS. Ingen av antagelsene er tilstrekkelig statistisk underbygget. På den annen side gir modellen mulighet for også å utforske parametrisering basert på en log-normal fordeling, og dermed får vi en viss innsikt i hvordan valg av den parametriske algoritmen påvirker resultatene.

Metoden som er valgt for å sammenligne ibrutinib med BR forutsetter også proporsjonal hasard (dvs at pasientene har samme risiko for hendelser over hele tidsperspektivet). Denne antagelsen er ikke testet med statistiske metoder. Uten tilgang til individuelle pasientdata for BR og ved bruk av en MAIC, kan dette likevel anses som en realistisk tilnærming.

Valg av parametrisering kan uansett forsvares ut fra et biologisk perspektiv, da Weibull modellen er fleksibel med hensyn til underliggende risiko for hendelser, og er derfor akseptabelt.

4.4.6 Kostnadsdata

Legemiddelkostnad for komparator (BR)

Dosering av BR er av Janssen-Cilag AS oppgitt til å være 90 mg/m², mens det i retningslinjene og i Fischer studien er oppgitt til 70 mg/m². Justerer vi kostnadene for komparator til riktig forbruk av BR, har dette likevel liten betydning for IKER.

Janssen-Cilag har i sin helseøkonomiske modell inkludert svinn. Dette innebærer at modellen regner kostnader per hele hetteglass og ikke per forbrukte mg. Om vi ønsker at modellen skal beregne kostnaden per forbrukte mg i stedet (nødvendig for å endre fra 90 til 70 mg/m² for

bendamustin), tillater ikke modellen å inkludere svinn. Videre utregninger med korrekt dosering av bendamustin er derfor ikke inkludert svinn, men dette betyr lite for resultatet.

Analysen tar ikke hensyn til en prisreduksjon for bendamustin som følge av patentutløp de nærmeste årene. Dette er undersøkt nærmere i kapittel 5.

Bivirkningskostnader

Alle bivirkningskostnader finner sted helt i starten av modellkjøringen. Dette er en forenkling som kan medføre at kostnadene overvurderes, da de ikke blir diskontert. Normalt skulle bivirkninger forekomme til forskjellig tidspunkt over tid og slik sett blitt diskontert som følge av forskjellig hendelsestidspunkter. Siden de største kostnadene forbundet med bivirkninger ligger i ibrutinib-gruppen, vil det være en konservativ antagelse at de ikke blir diskontert. Dette er en svakhet, men har lite å si for resultatene. Legemiddelverket har derfor valgt ikke å vurdere effekten av dette nærmere.

Hvis kostnadene ved bivirkninger ble basert på DRG, i stedet for de kildene Janssen-Cilag bruker, ville bivirkningskostnadene øke noe. Dette er imidlertid av mindre betydning for resultatene, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert effekten av dette nærmere.

4.4.7 Resultater av analysen

Resultatene av analysen virker å være ganske robuste.

4.4.8 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har Janssen-Cilag AS i hovedsak gjort relevante sensitivitetsanalyser.

Det henvises for øvrig til Legemiddelverkets egne analyser i kapittel 5.

4.4.9 Sammenligning med ofatumumab

Firma sendte også inn en analyse der ibrutinib ble sammenlignet med ofatumumab. Deres egne beregninger viser flg resultat (her er det benyttet investigator-assessment av responsdata, som gir gunstigere effektdata for ibrutinib enn om independent review committee data benyttes):

	Ibrutinib	Ofatumumab
Totale kostnader	2 101 177	782 178
Leveår	6,08	3,67
QALYs	4,49	2,51
		ibrutinib vs ofatumumab
Differanse totale kostnader		1 318 999
Differanse leveår		2,41
Differanse QALYs		1,98
Kostnad per QALY		665 767
Kostnad per LYG		546 891

Ibrutinib synes å være mindre kostnadseffektivt i forhold til ofatumumab enn i forhold til BR. Legemiddelverket legger ikke så stor vekt på denne sammenligningen da ofatumumab ikke er tatt i bruk i norske sykehus.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 4.4. har vi utarbeidet en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Vi bruker effektresultatene fra independent review committee i stedet for investigator-assessment (CR= 0%, PR= 63% for ibrutinib) (7).
- Riktig dosering av komparator.

Resultater av Legemiddelverkets analyse:

Tabell 11 Legemiddelverkets beregninger. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Ibrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader	2 103 330	386 025	1 717 305
Totale QALYs Totale leveår	4,46	1,54	2,92
Merkostnad per vunnet QALY			588 497

Dersom vi i tillegg endrer tidshorisonten til 10 år vil IKER være 711 945 NOK. Som det fremgår har dette stor innvirkning på kostnadseffektiviteten. Selv om det er usikkerhet rundt framskrivningen av effekt og valg av parametrisering, mener Legemiddelverket likevel at det er mer realistisk å benytte 20 års perspektiv i vår hovedanalyse, og slik i større grad få med effekter og kostnader over livsløpet. Selv om en indirekte sammenligning alltid vil være noe usikker, er det i dette tilfellet basert på en relativt troverdig MAIC, og ikke en naiv sammenligning av enarmede studier.

Dersom bendamustin faller i pris som følge av generisk konkurranse, vil dette påvirke analysen der BR er sammenligningsalternativ. Dersom prisreduksjonen er hhv. 30, 60 og 90 % så vil IKER bli henholdsvis 591 489, 594 480, og 597 471 NOK (utregnet med utgangspunkt i IKER i Tabell 11).

Legemiddelverket har også sett på et worst case scenario. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Vi bruker effektresultatene fra independent review committee (se over) i stedet for investigator-assessment.
- Riktig dosering komparator

- Vi antar at BR har like god effekt som ofatumumab ved å bruke hasard ratio for ibrutinib vs ofatumumab fra RESONATE studien (7) som input for BR ved PFS og OS (i stedet for å bruke BR dataene fra Fischer studien justert via MAIC).

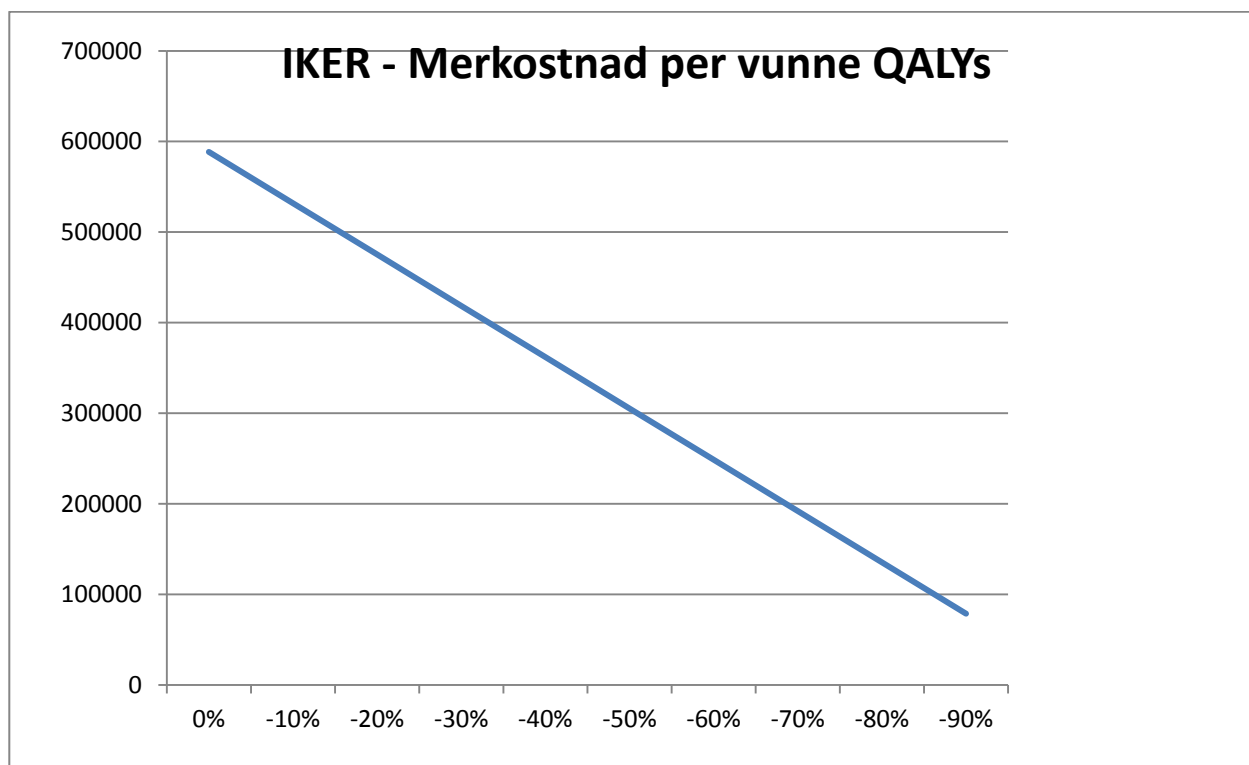
Resultater Legemiddelverkets worst case:

Tabell 12 Legemiddelverkets beregninger av worst case. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Ibrutinib	BR (effekt=ofatumumab)	Differanse
Totale kostnader	2 103 330	461 394	1 641 935
Totale QALYs Totale leveår	4,46	2,23	2,23
Merkostnad per vunnet QALY			736 993

5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer av ibrutinib

Figur 4 IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris - fra Legemiddelverkets basecase med 20 års tidshorisont, riktig BR dosering og responsrater fra IRC



6 DISKUSJON

Behandlingskrevende residiverende KLL er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 8 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med den tilsvarende gjennomsnittspopulasjonen, eller omtrent 80 % av gjenstående kvalitetsjusterte leveår.

Effekten av ibrutinib synes godt dokumentert i en fase II studie, PCYC 1102/03 og fase III studien RESONATE. Effekten er god blant voksne pasienter med KLL som har fått minst en tidligere behandling. Effekten er også god blant ellers vanskelig behandlede pasienter med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon. RESONATE studien viser høy responsrate med akseptabel toksisitet.

En indirekte sammenligning mot bendamustin + rituksimab er ikke mulig ved hjelp av tradisjonelle indirekte metoder da det mangler sammenlignende studier som gjør bruk av felles komparator. Firmaet har løst dette ved bruk av MAIC, som reduserer usikkerheten i forhold til en naiv indirekte sammenligning av enkeltarmer fra ulike studier. Metoden er tilstrekkelig godt begrunnet, og resultatene kan gi en pekepinn på effekten av ibrutinib i forhold til BR.

Et vanlig problem ved studier med kort oppfølgingstid når median ikke er oppnådd for endepunktene, er ekstrapolering av effektene i lang tid utover studietiden. Parametriseringen som er benyttet er ikke tilfredsstillende forklart eller underbygget. Dette bidrar til usikkerhet ved størrelsen på effekten utover i tid. Det er en fare for at for store fordeler i favør av ibrutinib er inkludert i et 20 års analyseperspektiv.

Legemiddelverket anser den helseøkonomiske modellen som egnet for å analysere forskjeller mellom de relevante behandlingene. Selv om det er noe usikkerhet i dataene som inngår i modellen har Legemiddelverket tiltro til analysen. Etter justering av enkelte input parametere anser Legemiddelverket likevel behandling med ibrutinib for å være i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektivt sammenlignet med behandling med BR for den aktuelle indikasjonen.

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

- Bruk av effektresultatene fra independent review committee i stedet for investigator-assessment.
- Den relative effekten av BR i forhold til ibrutinib er bedre enn det som fremkommer av en (usikker) indirekte sammenligning.
- Pris på bendamustin reduseres (generisk konkurranse).
- Kortere tidshorisont enn 20 år

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten bli bedre enn beregnet:

- Legemiddelkostnaden for ibrutinib reduseres
- Den relative effekten av ibrutinib i forhold til BR er bedre enn det som fremkommer av en (usikker) indirekte sammenligning.

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.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket mener at totalt antall potensielle pasienter under behandling trolig vil ligge fra 170 opp mot 200 årlig.

Legemiddelverket har anslått en utvikling i salg av idelalisib og ibrutinib dersom begge anbefales tatt i bruk som vist under (Legemiddelverket har anslått vekst også i år fem, 2020):

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Idelalisib	0	0	0	0	0	0
Ibrutinib	0	0	0	0	0	0
Totalt	0	0	0	0	0	0

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Budsjettberegningene gjelder kun indikasjonen KLL og er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 02-10-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Hilde Røshol
fung. seksjonssjef

REFERANSER

1. 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.
2. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analysis, Masteroppgave UiO. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArnebergpdf?sequence=1>. 2012.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica. 2014.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2014.
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 lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2012;132(18):2056-9. Epub 2012/10/06.
6. 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.
7. 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.
8. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(1):32-42. Epub 2013/06/21.
9. Brown JR, Hilmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). 11th HOPA Annual Conference; Austin, TX, March 25-28: Poster presentation; 2015.
10. Pagel JM, Brown JR, Hilmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Updated Efficacy Including Genetic Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib vs. Ofatumumab in Previously-Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; Sydney, Australia, September 7-9: Poster presentation; 2015.
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;8:50. Epub 2010/05/21.
12. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research.

Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(6):940-7. Epub 2012/09/25.

13. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. Statens legemiddelverk. 2014; Available from:
http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.
14. Statens Legemiddelverk. Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser. 2015 [25.09.2015]; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/retningslinjer_for_legemiddeløkonomiske_analyser/Lists/PageAttachments/default/NO/Bruk%20av%20forløpsdata%20per%2013%20april%202015.pdf.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* 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.

