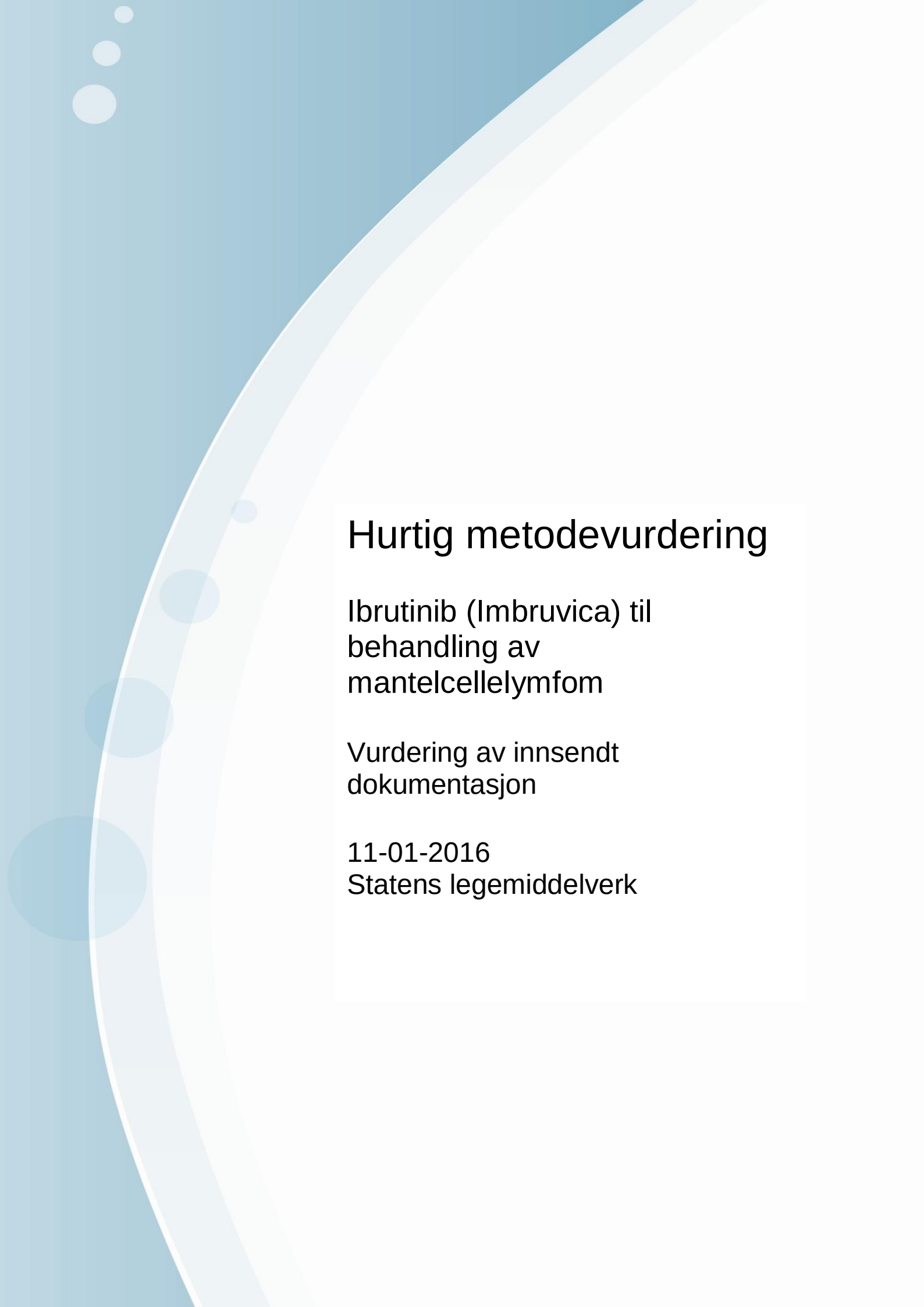




Hurtig metodevurdering

Ibrutinib (Imbruvica) til
behandling av
mantelcellelymfom

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

11-01-2016
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 residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL). Om lag 46 pasienter diagnostiseres hvert år i Norge.

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

Mantelcellelymfom er en svært alvorlig sykdom. Pasientene taper mange leveår og har lavere livskvalitet på grunn av sykdommen.

Effekt

Ibrutinib har vist relativt høye responsrater i åpne, enarmede studier, med objektiv responsrate rundt 67% (komplett respons om lag 21 %), og en akseptabel bivirkningsprofil.

Varigheten av respons (blant de som oppnådde partiell eller komplett respons) er også vist å være god – median responsvarighet var 17, 5 mnd i PCYC-1104 studien. Median progresjonsfri overlevelse var 13 mnd, og median totaloverlevelse var 22,5 mnd. Data fra median 26 mnd oppfølging foreligger.

Kostnadseffektivitet

Janssen-Cilag AS har vist en indirekte sammenligning mellom ibrutinib og en samling av ulike kliniske data fra 25 pasienter med mantelcellelymfom behandlet ved Skåne Universitetssykehus over en 13-årsperiode. Disse dataene er benyttet som en proxy for effekten av dagens standardbehandling bendamustin + rituksimab (BR) og R-CHOP, som ibrutinib bør sammenlignes med.

For å vurdere dataene opp mot den enarmede ibrutinib studien, har firma benyttet en matching-adjusted indirect comparison (MAIC).

Det er imidlertid ikke tilgjengelig data for relative effektforskjeller mellom ibrutinib og hhv BR og R-CHOP. Grunnlaget for å anslå kostnadseffektiviteten mangler derfor.

Med de forelagte data kan Legemiddelverket ikke fastslå IKER for sammenligningen mellom ibrutinib og BR eller R-CHOP. Pågående studier med ibrutinib ser ikke ut til å kunne tilføre ytterligere informasjon for den aktuelle sammenligningen.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ibrutinib (Imbruvica) ved mantelcellelymfom. 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

Behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).

Alvorlighet og prognosetap

Behandlingskrevende MCL 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 lymfomer gir anbefalinger for valg av behandling. For pasienter over 65 år er standard behandling R-CHOP basert kjemoterapi, evt alternerende med høydose cytarabin (ved god allmenntilstand), eventuelt BR (bendamustin + rituksimab), som er vist like effektivt, men med færre bivirkninger.

Ved residiv vil behandlingsmålet være livsforlengende palliasjon. Aktuelle regimer er FC-R (fludarabin, cyklofosfamid, rituksimab), BR og trofosfamid (uregistrert preparat i Norge).

Effekt

Dokumentasjon for ibrutinib til behandling av residiverende eller refraktær MCL består hovedsakelig av to enarmede, åpne fase II studier. I disse studiene viser ibrutinib god effekt, med relativt høye responsrater rundt 67% (komplett respons om lag 21 %), og en akseptabel bivirkningsprofil.

Varigheten av respons (blant de som oppnådde partiell eller komplett respons) er også vist å være god – median DoR var 17, 5 mnd i PCYC-1104 studien. Median PFS var 13 mnd, og median OS var 22,5 mnd. Data fra median 26 mnd oppfølging foreligger.

Sikkerhet

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

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Det mangler sammenlignende data (direkte og indirekte) mot de mest relevante behandlingalternativene i norsk klinisk praksis. Bendamustin + rituksimab (BR) og R-CHOP er benyttet som komparatorer i analysen.

Kostnadseffektivitet

Janssen-Cilag AS har ønsket å sammenligne ibrutinib med hhv. temsirolimus, BR og R-CHOP. Temsirolimus er brukt i svært liten grad i Norge, men Legemiddelverket anser BR og R-CHOP som relevante komparatorer. Firma fant ikke relevant klinisk dokumentasjon for R-CHOP, og forkastet de identifiserte BR-studiene for inklusjon i en indirekte sammenligning med ibrutinib. Det er i stedet benyttet en samling av ulike kliniske data fra 25 pasienter med MCL behandlet ved Skåne Universitetssykehus over en 13-årsperiode, som proxy for effekten av komparatorene.

For å vurdere dataene opp mot den enarmede ibrutinib studien, 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. Metoden introduserer likevel en betydelig usikkerhet. I denne sammenligningen beregner firma en kostnad per kvalitetsjusterte leveår som ligger i øvre sjikt av det som vanligvis regnes som kostnadseffektiv behandling.

For å beregne kostnadseffektivitet, må effektforskjeller mellom ulike behandlinger for relevant pasientpopulasjon være tilgjengelig. Grunnlaget for å anslå kostnadseffektiviteten mangler ettersom det ikke er mulig å fastslå hvor mye mereffekt ibrutinib har i forhold til BR og R-CHOP.

Konklusjon

Legemiddelverket har ikke grunnlag for å konkludere hvorvidt ibrutinib er kostnadseffektiv behandling eller ikke for de få pasientene i Norge som er aktuelle for behandling av residiverende eller refraktær mantelcellelymfom.

For analysene med BR og R-CHOP som komparatorer, er det ikke fremlagt pålitelig klinisk dokumentasjon. Det er imidlertid ikke tvil om at ibrutinib har god klinisk effekt og en akseptabel bivirkningsprofil.

Basert på tilgjengelig informasjon, er størrelsen på mereffekten i forhold til relevante komparatorer ikke mulig å anslå. Det er heller ikke forventet at pågående studier med ibrutinib vil gi informasjon om relativ effekt i forhold til relevante komparatorer. Bortsett fra en studie der ibrutinib sammenlignes med temsirolimus (ikke-aktuell komparator i den helseøkonomiske analysen), har ingen av de pågående studiene aktiv kontrollarm. Legemiddelverket mener det blir spekulativt og svært usikkert å anslå merkostnad per kvalitetsjusterte vunne leveår (IKER). Selv om legemiddelkostnaden skulle bli vesentlig lavere (ved for eksempel rabatt/anbud) vil det ikke være mulig å konkludere hvorvidt ibrutinib er kostnadseffektiv i forhold til dagens standardbehandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ibrutinib kun i andrelinje ved behandling av mantelcellelymfom, vil være om lag 12-18 millioner NOK per år om fem år. Tatt i bruk kun i tredje linje, vil tilsvarende budsjettvirkning være om lag 5-11 millioner NOK i år 5. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 MANTELCELLELYMFOM	10
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.3 BEHANDLING	11
1.3.1 Behandling med ibrutinib	11
1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger	12
1.3.3 Behandlingsalternativer	12
1.3.4 Pasientgrunnlag	12
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
2.1.1 Beskrivelse av studier	14
2.1.2 Pågående studier	15
2.1.3 Identifisering av studier for sammenligningsalternativ	15
2.2 SYSTEMATISKE OVERSIKTER, METAANALYSER, INDIREKTE SAMMENLIKNINGER	17
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET	17
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	18
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO)	18
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN	18
3.2.1 Primærstudier	18
3.2.2 Systematisk oversikt, metaanalyse, indirekte sammenligning	19
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	19
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	20
4.1.1 Analyseperspektiv	22
4.1.2 Pasientpopulasjonen	22
4.1.3 Intervensjon	22
4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)	22
4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	22
4.1.6 Kostnader (input data)	25
4.2 RESULTATER	29
4.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	29
4.3.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO	29
4.3.2 Modellstruktur	30
4.3.3 Analyseperspektiv	30
4.3.4 Effekt- og helsenyttedata i modellen	30
4.3.5 Kostnadsdata	31
4.3.6 Resultater av analysen	31
5 DISKUSJON	31
6 BUDSJETT KONSEKVENSER	32

REFERANSER	36
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	37
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	41
VEDLEGG 3 KOMMENTARER FRA LEGER OPPNEVNT AV DE REGIONALE HELSEFORETAKENE	43

LOGG

Bestilling:	ID2014_001: Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon II, til behandling av mantelcellelymfom (MCL)	
Forslagstiller:	Spesialisthelsetjenesten, Oslo universitetssykehus HF	
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS	
Preparat:	Imbruvica	
Virkestoff:	Ibrutinib	
Indikasjon:	Imbruvica er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).	
ATC-nr:	L01XE27	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	193 dager
	Rapport ferdigstilt:	11-01-2016
	Utredere:	Christina Kvalheim Marianne Rolstad
	Kliniske eksperter:	Harald Holthe, Peter Meyer, Unn Merete Fagerli
Kliniske eksperter har lest gjennom rapporten før ferdigstilling. 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
CR	complete response
HR	Hazard Ratio
INV	investigator based assessment
IRC	independent review committee
ITT	Intention – to – treat
IV	intravenøs
LYG	Vunne leveår
MCL	mantelcellelymfom
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-CHOP	rituksimab + cyklofosfamid + doksorubicin + vinkristin +prednison
R/R	relapsed/refractory
RCT	Randomisert kontrollert studie
SD	stable disease

1 BAKGRUNN

1.1 Mantelcellelymfom

Mantelcellelymfom (MCL) representerer om lag 6 % av alle non-Hodgkins lymfomer, og er blant de mer aggressive subtypene, med en responsvarighet på 1-3 år etter initial behandling og en median overlevelse på 3-5 år (1). Median alder ved sykdomsdebut er relativt høy (63 år) og 3 av 4 pasienter er menn (2). Ved residiv etter initial behandling, vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon (2). Det diagnostiseres i underkant av 50 pasienter årlig. I slutten av 2013 var 249 pasienter i live, og prevalensen ser ut til å ha økt noe fra tidligere år.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Mantelcellelymfom er som regel utbredt med hyppig affeksjon av benmarg, milt og GI-traktus. Grunnet et aggressivt klinisk bilde og relativ kjemoresistens er livsutsiktene dårligere enn for de fleste andre typer av non-Hodgkins lymfom.

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

Tabell 1 Beregning av alvorlighetsgrad

Alder	68 år
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	12,31
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	0,49*
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	11,82
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	96 %

*Basert på en proxy for komparator. Beregningen er meget usikker pga manglende effektdata for komparator.

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

prognosen for pasienter med sykdom på usikre tall, er også alvorlighetsgraden beheftet med usikkerhet.

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

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

1.3 Behandling

1.3.1 Behandling med ibrutinib

Ibrutinib er godkjent til (4):

- 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 MCL.

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 MCL er 560 mg (4 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.

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

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger

I henhold til Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer (2), er behandlingsmålet ved MCL livsforlengende palliasjon, ikke kurasjon. Standard behandling har lenge vært klorambucil eller CHOP (cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednison), eventuelt med tillegg av rituksimab (R-CHOP, R-maksi-CHOP). En nyere, nordisk fase II studie på pasienter under 65 år har gitt resultater som tilsier at HMAS¹ som konsolidering etter induksjonsterapi, nå skal være standard behandling ved MCL.

For pasienter over 65 år er standard behandling R-CHOP basert kjemoterapi, evt alternerende med høydose cytarabin (ved god allmenntilstand), eventuelt BR (bendamustin + rituksimab), som er vist like effektivt, men med færre bivirkninger.

Ved residiv er aktuelle regimer FC-R (fludarabin, cyklofosfamid, rituksimab), BR og trofosfamid (uregistrert preparat i Norge).

1.3.3 Behandlingsalternativer

Nasjonalt handlingsprogram angir at median alder for sykdomsdebut hos pasienter med MCL er 63 år, og Norsk kreftregister oppgir median og gjennomsnittsalder for pasienter med MCL som hhv 71 og 70 år i 2013. Siden ibrutinib ikke har indikasjon for bruk i første linje, anser Legemiddelverket det som mest relevant å sammenligne behandlingen med terapi som anbefales for pasienter > 65 år. De nasjonale behandlingsretningslinjene er sparsomme med detaljerte anbefalinger for senere behandlingslinjer for pasienter som får residiv eller er refraktære. Janssen-Cilag har forsøkt å sammenstille en oversikt med utgangspunkt i Nasjonal handlingsplan og innspill fra eksperter i Norge, Sverige og Danmark, og kommer i første omgang frem til at annenlinje behandling hovedsakelig vil være en viss fordeling av CHOP/R-CHOP, BR og CR (cytarabin + rituksimab). Tredjelinje vil antagelig bestå av en lav andel pasienter som får CR eller BR, men hovedsakelig vil de bli behandlet med «annet».

I den foreliggende analysen har Janssen-Cilag tatt utgangspunkt i at temsirolimus, BR og R-CHOP er relevante komparatorer til ibrutinib. Legemiddelverket kan ikke se at temsirolimus er i bruk i Norge i særlig grad. Temsirolimus er ikke nevnt i dagens retningslinjer, og er heller ikke mye solgt i Norge (basert på forbruksdata). Legemiddelverket velger å basere vurderingen på ibrutinib i forhold til BR og R-CHOP.

1.3.4 Pasientgrunnlag

Basert på Kreftregisteret, finner søker at det i gjennomsnitt er blitt diagnostisert 46 pasienter med MCL årlig de siste ti år (46 også basert på siste tre år). Totalt 249 pasienter levde med MCL i slutten av 2013.

¹ HMAS: høydosebehandling med stamcellestøtte

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Janssen-Cilag har ikke beskrevet om eller hvordan eventuelle systematiske litteratursøk i relevante databaser er gjennomført. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er ikke dokumentert. Følgende studier er likevel oppgitt som relevante:

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelse for ibrutinib ved MCL, er basert på den enarmede fase II studien PCYC-1104-CA, og resultater fra en interimanalyse er anvendt i den helseøkonomiske analysen. I tillegg er ibrutinib benyttet i en fase II studie, MCL-2001, blant pasienter med tilbakefall eller refraktær MCL som tidligere er behandlet med bortezomid (Velcade).

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
PCYC-1104 NCT 01236391	Wang et al 2013 (5)	111 pasienter med tilbakefall eller refraktær MCL som tidligere hadde hatt ≥ 2 sykluser bortezomid eller 0-1 sykluser tidligere bortezomid behandling	560 mg ibrutinib daglig til progresjon eller uakseptable bivirkninger	n.a.
MCL-2001 (SPARK)	Wang et al 2014 (6)	120 pasienter som tidligere var behandlet med rituksimab og som hadde tilbakefall etter tidligere minst to sykluser med bortezomid behandling	560 mg ibrutinib daglig til progresjon eller uakseptable bivirkninger	n.a.

2.1.1 Beskrivelse av studier

	PCYC-1104	MCL-2001
Design	Enarmet, åpen, ikke-randomisert fase II studie. N= 111	Enarmet, åpen, ikke-randomisert fase II studie. N= 120
Pasientpopulasjon	Voksne med tilbakefall eller refraktær MCL, men 1-5 tidligere behandlinger, median =3. Median alder 68 år.	Voksne som tidligere hadde gjennomgått et regime inneholdende rituksimab og hadde progrediert etter minst to sykluser bortezomid, median = 2 tidligere systemiske behandlinger. Median alder 67,5 år
Intervensjon	Ibrutinib 560 mg (140 mg x 4) kapsler/dag	Ibrutinib 560 mg (140 mg x 4) kapsler/dag
Komparator	Ingen	ingen
Primære utfallsmål	ORR (PR + CR) som vurdert av utprøver.	ORR som vurdert av «independent review committee».
Sekundære utfallsmål	DoR (responsvarighet) PFS OS	DoR PFS OS, Bivirkninger
Resultater	Interimanalyse (EPAR), median oppfølgingstid 15,3 mnd:	Median oppfølgingstid 14,9 mnd
Primært utfallsmål	ORR: 67,6 % (CR: 20,7 % PR: 46,8 %)	ORR:67,2 % (CR: 20,9 %)
Sekundære utfallsmål	DoR: 17,5 mnd PFS: 13,9 mnd OS: ikke nådd	DoR: 14,9 mnd PFS: 10, 5 mnd OS: ikke nådd, 64% ved 18 mnd
SLV kommentarer	Nyere data er publisert (7) (median 26,7 mnd oppfølgingstid). ORR: 67%, hvor av CR: 23%, DOR:17,5 mnd. PFS:13 mnd, OS: 22,5 mnd.	

Resultater bivirkninger

De vanligste bivirkninger i studien var diare, kvalme, fatigue, perifere ødemer, øvre luftveisinfeksjoner, i tillegg til hematologiske bivirkninger som nøytropeni, trombocytopeni og anemi.

2.1.2 Pågående studier

Firma har angitt at følgende studier er igangsatt:

Key company sponsored studies						
Study ID	Phase	NCT Number	Description	R/R or TN	Status	Rationale/ Data
PCYC1104*	2	NCT01236391	Pivotal registration study single-agent ibrutinib	R/R	Completed	Wang. NEJM. 2013 26 month follow-up: Wang. Blood. 2015
MCL2001* SPARK	2	NCT01599949	Single-agent ibrutinib	R/R	Closed	Pts rolled over to CAN3001 by June 2015
MCL3001 [§] RAY	3	NCT01646021	ibrutinib vs temsirolimus	R/R	Active	EU commitment; Anticipated data: ASH 2015
CAN3001	3	NCT01804686	Single-agent ibrutinib	R/R	Active	Protocol rollover for PCYC1104, MCL2001, PCYC04753
Key investigator initiated studies						
Study ID	Phase	NCT Number	Description	R/R or TN	Status	Rationale/ Data
M. Wang ^{§§} MDA	2	NCT01880567	Ibrutinib + Rituximab	R/R	Active	Enrollment complete Wang. ASH. 2014.
OASls † (Le Gouill)	1/2	NCT02558816	Ibrutinib + GA101 + ABT199 (triplet)	R/R	Active	FPI projected 3Q2015
Tam Australia	2	NCT02471391	Ibrutinib + ABT-199	R/R	Active	Anticipated data: ASH 2016
PHILEMON† (Jerkeman)	2	NCT02460276	Ibrutinib + R2 (len + ritux)	R/R	Active	Nordic Lymphoma Group FPI May 2015; Anticipated data: 2018

† Ex-US sites only

* Benyttet i foreliggende helseøkonomiske analyse

§ Resultater nylig publisert (Dreyling M et al. Lancet 2015, 07 December (online))

§§ Resultater nylig publisert (Wang, ML et al. Lancet Oncology.2016; 17(1):48-56)

2.1.3 Identifisering av studier for sammenligningsalternativ

Det ble ikke identifisert noen studier på MCL for komparatorene BR eller R-CHOP som kunne benyttes i den helseøkonomiske analysen.

Bendamustin + rituksimab

Det ble identifisert tre studier med BR (metode ikke beskrevet). To av dem ble ekskludert pga. lavt antall pasienter (<30). Den tredje ble ekskludert da den inkluderte pasienter med bare opptil tre tidligere behandlinger, noe firma mente indikerte en populasjon med mindre alvorlig sykdom (pasientene i PCYC-1104 hadde opptil 5 tidligere behandlinger). Her var dessuten kun et abstract tilgjengelig, som ikke inneholdt KM data.

Janssen-Cilag konkluderer med at det ikke var tilstrekkelig dokumentasjon for BR til inklusjon i analysen.

R-CHOP

Janssen-Cilag kunne ikke identifisere noen studier for R-CHOP (metode ikke beskrevet).

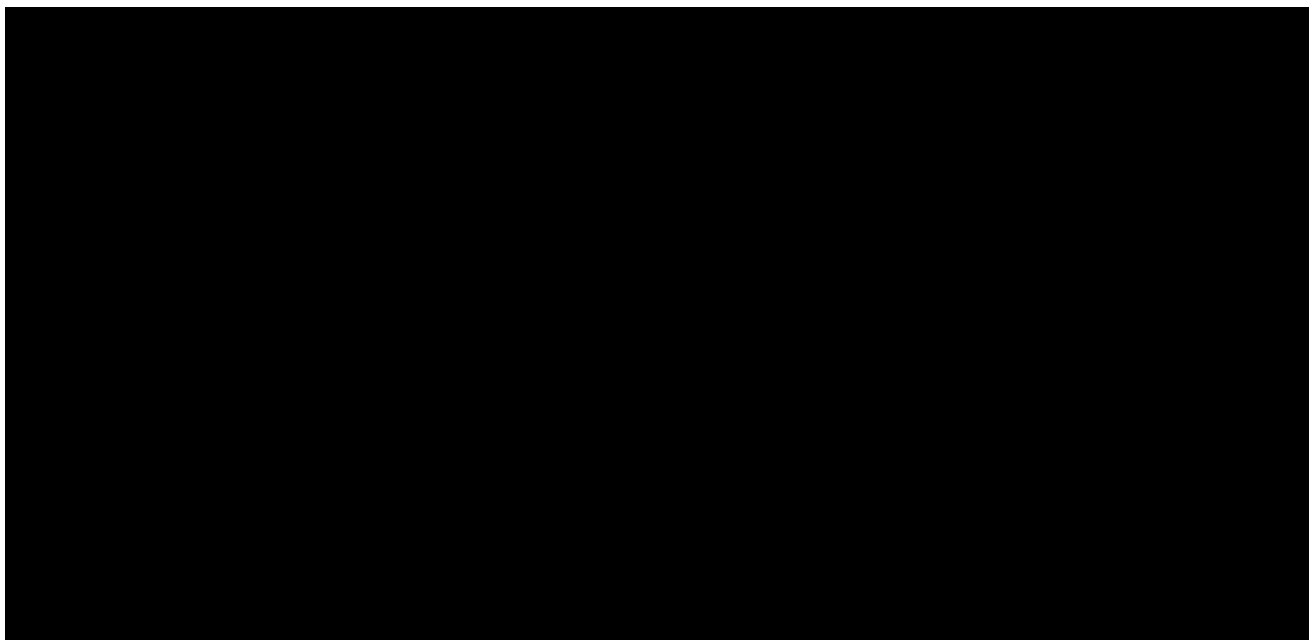
Proxy for effekten av BR og R-CHOP

I mangel av egnede data, ble sammenslåtte tredje- og fjerdelinje data basert på pasienter som hadde blitt behandlet ved Skåne Universitetssykehus over en 13-års periode, benyttet som en proxy for effekten av BR i kostnadseffektivitetsanalysen av ibrutinib vs. BR. Materialet fra Skåne besto bl.a. av 32 pasienter i andrelinje og 25 pasienter totalt i tredje- og fjerdelinje. Som det fremgår av

Tabell 2, var det relativt lave pasientantallet i hver behandlingslinje fordelt over mange ulike behandlingsregimer. PFS og OS kunne beregnes fra Kaplan-Meier kurver fra Skåne-dataene. Dataene er ikke publisert og basert på «data on file».

Da Skåne-dataene ikke inneholdt informasjon om responsrater, ble publiserte temsirolimus responsdata (8) i stedet benyttet som proxy for disse endepunktene (ORR, CR).

Tabell 2 Treatment regimens in MCL patients treated in 2000-12 at Skåne University Hospital



2.2 Systematiske oversikter, metaanalyser, indirekte sammenlikninger

I stedet for å gjøre en naiv indirekte sammenligning av ibrutinib og komparator (dvs. sammenslåtte Skåne-data), har Janssen-Cilag utført en MAIC (matching-adjusted indirect comparison) for å redusere bias knyttet til ulikheter i pasientpopulasjonene. Metoden som er benyttet (Signorovitch 2012), vekter individuelle pasientdata fra ibrutinib studien (PCYC-1104) mht. viktige karakteristika slik at de matcher de sammensatte tredje- og fjerdelinje data fra Skåne. Det er deretter beregnet justert odds ratio for ORR og CR (i forhold til temsirolimus), og justert hasard ratio for PFS og OS (i forhold til Skåne-data).

2.3 Helserelatert livskvalitet

Helsenytte ved baseline [redacted] som er brukt i hovedanalysen, er hentet fra en analyse av PCYC-1104 studien, der data EORTC QLQ-C30² ble innhentet underveis i behandlingen, og deretter mappet til EQ-5D.

En progresjonsfri pasient ble i modellen tildelt nyttevekter på [redacted] (uke 9 – 88) og [redacted] (uke 89+). Disse verdiene er et vektet gjennomsnitt av «on treatment» nytten over tid fra PCYC-1104, der analysen viser at «on treatment» nytten er økende over tid. Ved nyttetap som et resultat av progresjon, ble det brukt verdier fra Beusterien et al (9).

Bivirkningsrelatert nyttetap ble innhentet fra publiserte studier, se avsnitt 4.1.5.

² EORTC QLQ-30 er et spørreskjema utviklet for å vurdere livskvalitet blant kreftpasienter. Det eksisterer sykdomsspesifikke moduler for enkelte kreftformer.

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 mht. alder (68 og 67,5 år i de to studiene). Ibrutinib har ikke indikasjon som behandling i første linje, slik at når pasientene er aktuelle for senere behandlingslinjer, samsvarer dette med norske forhold med sykdomsdebut rundt 63 år, og en gjennomsnittsalder for pasienter med MCL på 70 år. I studien hadde pasientene mellom 1-5 tidligere behandlinger, median 3. Det er vanskelig å si sikkert hvor i en behandlingsalgoritme ibrutinib vil plasseres, men firma antar at det mest sannsynlig vil tas i bruk i tredjelinje eller senere.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Ibrutinib er benyttet i henhold til godkjent preparatomtale, og antagelig slik det vil være aktuelt i klinisk praksis.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Janssen-Cilag forkastet de identifiserte studiene av BR, dels pga. lavt antall pasienter, dels pga. en populasjon de mente hadde lavere sykdomsbyrde enn pasientene i ibrutinib studien PCYC-1104. Legemiddelverket er kritisk til å direkte utelukke publikasjoner med $n < 30$ for en sykdom som har såpass lav insidens som MCL. Dersom pasientene ikke var helt sammenlignbare, kunne dette til en viss grad ha blitt tatt hensyn til ved bruk av MAIC, en metode som firma ender opp med å benytte, men med en proxy for komparatorenes effekt i stedet for publiserte effektdata. Det er mulig de utelukkede studiene har begrenset egnethet av andre årsaker (manglende rapportering av overlevelseskurver etc.), men Legemiddelverket har ikke gjort noen vurdering av dette.

Komparator i den innsendte analysen er «ulike regimer til behandling av MCL (inkludert stråling og steroider) som ble benyttet ved Skåne Universitetssykehus i perioden 2000-2012». Det er plukket ut tredje- og fjerdelinjedata som proxy for effekt. Legemiddelverket mener det er altfor usikkert hvorvidt denne behandlingsmiksen virkelig representerer effekten av de valgte komparatorene BR og R-CHOP. Det er også svært usikkert om pasienter behandlet i 2000 oppnådde samme effekt som pasienter behandlet i 2012. Til tross for det lange tidsrommet, er input dataene for effekt kun basert på totalt 25 pasienter i tredje- og fjerdelinje i materialet fra Skåne.

Utfallsmål (O)

Det er benyttet relevante utfallsmål som PFS, OS, ORR.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

3.2.1 *Primærstudier*

Det foreligger ikke resultater fra sammenlignende studier med ibrutinib, verken mot placebo eller mot annen aktiv behandling, og all dokumentasjon ved MCL er fremskaffet fra enarmede, åpne

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

studier. I de åpne studiene viser ibrutinib god effekt ved residiverende eller refraktær MCL, med relativt høye responsrater rundt 67% (komplett respons om lag 21 %), og en akseptabel bivirkningsprofil.

Varigheten av respons (blant de som oppnådde partiell eller komplett respons) er også vist å være god – median DoR var 17, 5 mnd i PCYC-1104 studien. Median PFS var 13 mnd, og median OS var 22,5 mnd.

3.2.2 Systematisk oversikt, metaanalyse, indirekte sammenligning

Da studiene av ibrutinib ved MCL er basert på enarmede studier, er det ikke mulig å utføre noen konvensjonell indirekte, justert sammenligning mellom ibrutinib og komparatorer. Janssen-Cilag har løst dette 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.

En akseptabel metode kan likevel ikke oppveie det faktum at det ikke er benyttet reelle studiedata for de aktuelle komparatorene, og Legemiddelverket finner ikke at de benyttede pasientdataene fra Skåne Universitetssykehus kan være troverdige erstatninger for effekt- og sikkerhetsdata fra kontrollerte studier med riktige komparatorer. Dataene fra Skåne består av flere ulike typer kjemoterapi, kombinasjonsregimer, strålebehandling etc, og dataene er samlet inn over et ganske langt tidsrom (2000-2012). Videre kan det være andre ulikheter i behandlingstilbudene utover den oppgitte medikamentelle behandlingen over en så lang tidsperiode, og det er rimelig å anta at prognosen ved MCL er bedret over tid med utvikling i behandlingsregimer slik det ses for andre kreftformer. Det er stor mulighet for at effekten fra disse sammensatte observasjonene over tidsrommet er dårligere enn de virkelige komparatorene (BR og R-CHOP), slik at analysen gir et overdrevert positivt bilde av den relative effekten av ibrutinib i forhold til BR og R-CHOP.

Legemiddelverket mener det ikke er fremlagt data som viser effekten av sammenligningsalternativene BR eller R-CHOP. Vi går derfor ikke detaljert gjennom utførelsen av MAIC analysen, og ytterligere usikkerhet som denne medfører.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Janssen-Cilag AS har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser. I hovedanalysen sammenlignes behandling med ibrutinib med temsirolimus. Det er i tillegg levert inn to tilleggsanalyser der behandling med ibrutinib sammenlignes med henholdsvis behandling med BR og R-CHOP. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

Legemiddelverket mener at BR og R-CHOP er relevante komparatorer, se pkt 1.3.3, og avgrenser vurderingen til disse.

4.1 Modell, metode og forutsetninger

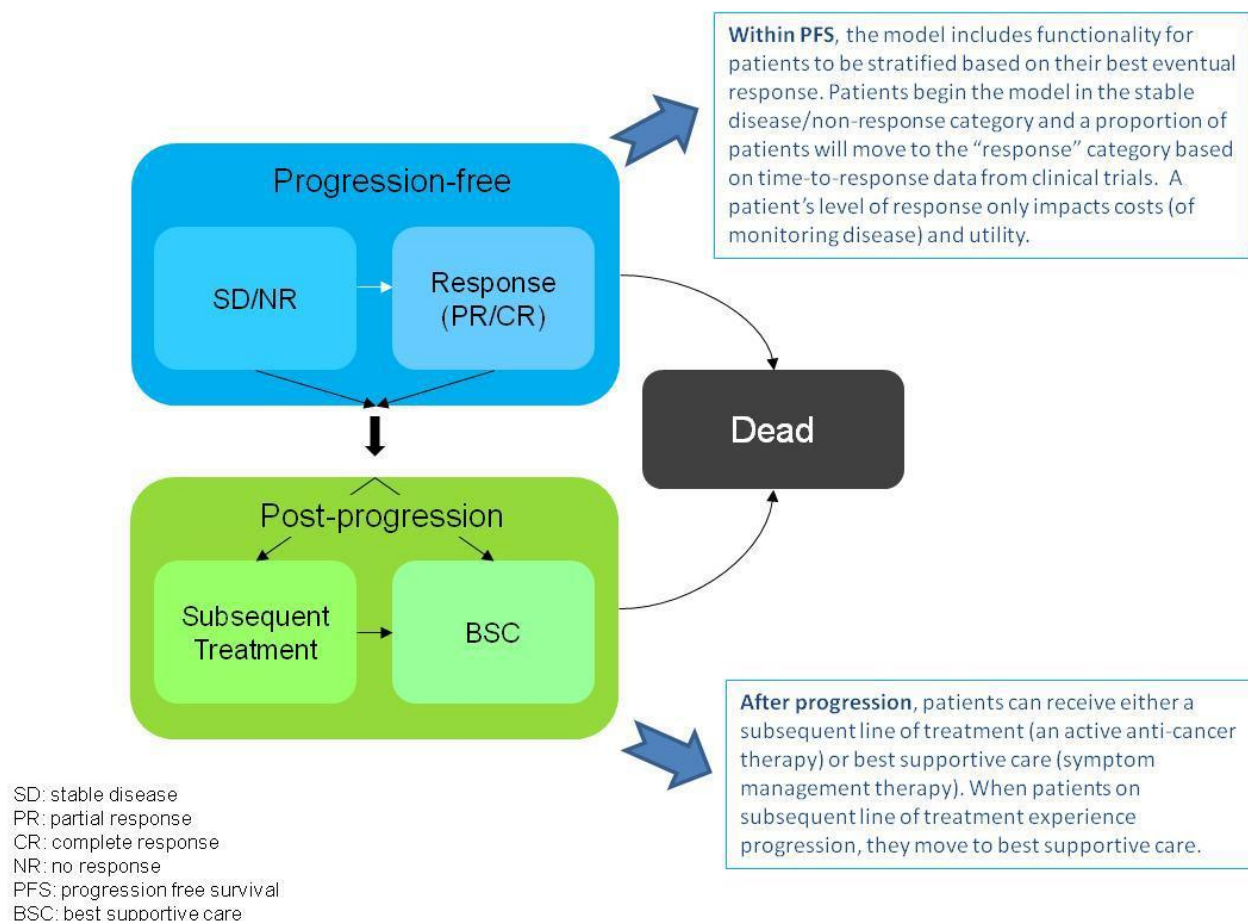
I analysen har Janssen-Cilag AS benyttet en arealet-under-kurven (AUC)-modell. Modellen inneholder tre helsetilstander:

- «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 progredierte. 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 helsereelatert 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:

- Behandlingsvarighet
- Legemiddelkostnad
- Compliance ved ibrutinib
- Framskrivningsmetode for PFS og OS

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 har et begrenset samfunnsperspektiv, og fordi pasientpopulasjonen i modellen har en startalder på 68 år, 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 PCYC-1104, dvs. R/R MCL pasienter (pasienter med minst en tidligere behandling, i PCYC-1104 studien har pasientene hatt median tre tidligere behandlinger). Pasientene som simuleres er antatt å ha en startalder på 68 år, og 77% av pasientene er menn. Vi viser til kapittel 2 for nærmere beskrivelse av PCYC-1104.

4.1.3 Intervensjon

I modellen er ibrutinib gitt som en dose på 560 mg oralt daglig i en 28-dagers syklus. Behandling med ibrutinib gis til progresjon eller til uakseptable bivirkninger.

4.1.4 Komparator (sammenliknende behandling)

Vi ser kun på analysene der behandling med ibrutinib sammenliknes med henholdsvis BR og R-CHOP, se avsnitt 1.3.3. For BR og R-CHOP er de samme effektdata lagt til grunn (dvs pasientdata fra Skåne Universitetssykehus), mens kostnadene er beregnet som følger:

BR:

Kostnadene i BR-armen er basert på at bendamustin doseres med 90 mg/m² intravenøst på dag 1 og 2 hver 28. dag i 4-8 sykluser (en syklus = 28 dager). Rituksimab doseres med 375 mg/m² på dag 1 hver 28. dag i opp til 4-8 sykluser. Tilleggsdoser med rituksimab gis 7 dager før første syklus og 28 dager etter siste syklus.

R-CHOP:

Kostnadene i R-CHOP-armen er basert på at rituksimab doseres med 375 mg/m² på dag 1 i hver kjemoterapisyklus i 8 sykluser etter intravenøs infusjon av glukokortikoid-komponenten av CHOP.

Cyklofosamid: 750 mg/m², doksorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m² opp til maksimum 2 mg på dag 1, prednison 40 mg/m²/dag på dag 1-5 hver 3. uke i 8 sykluser.

4.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt:

For ibrutinib er dataene hentet fra PCYC-1104 studien, og dataene er deretter justert gjennom en MAIC.

PFS og OS: Som en proxy for BR og R-CHOP ble det brukt pasientdata fra tredje- og fjerdelinjepasienter behandlet ved Skåne Universitetssykehus, som deretter ble justert gjennom en MAIC.

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 PCYC-1104, mens de for Skåne-dataene («R-CHOP» og «BR») har basert ekstrapoleringen på HR vs ibrutinib som fremkom ved MAIC.

Ekstrapoleringen av PFS er basert på en parametrisk Weibull funksjon tilpasset individuelt til hver av behandlingsarmene fra studien, og en modellering basert på en fast hasard ratio for Skåne-dataene. OS er modellert ved bruk av en felles Weibull parametrisering for studiedata og en fast hasard ratio for Skåne-dataene. 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.

ORR (og CR): Da det manglet data for objektiv respons for pasientene ved Skåne Universitetssykehus, valgte firma i stedet å benytte data fra temsirolimusarmen i publikasjonen til Hess (8) som proxy for effekten av Skåne-dataene, som igjen var proxy for komparatorene BR og R-CHOP.

Janssen-Cilag AS fikk følgende resultat av MAIC:

Tabell 3 MAIC resultater - odds ratio for overall response og complete response

Treatment	Odds ratio of overall response vs. ibrutinib	Odds ratio of complete response vs. ibrutinib	Source
Temsirolimus	7.18 (95%CI 3.01, 17.11)	13.41 (95%CI 1.78, 101.01)	MAIC based on Hess, 2009

Tabell 4 MAIC resultater - HR for PFS komparator vs ibrutinib

Comparator	HR vs Ibrutinib	Source
Temsirolimus	1.79	MAIC for temsirolimus based on Hess 2009
BR (Skåne proxy)		MAIC for Skåne 3 rd -4 th line based on Jerkeman 2015
R-CHOP (Skåne proxy)		MAIC for Skåne 3 rd -4 th line based on Jerkeman 2015

Tabell 5 MAIC resultater - HR for OS komparator vs ibrutinib

Comparator	HR vs Ibrutinib	Source
Temsirolimus	1.72	MAIC for temsirolimus based on Hess 2009
BR (Skåne proxy)	■	MAIC for Skåne 3 rd -4 th line based on Jerkeman 2015
R-CHOP (Skåne proxy)	■	MAIC for Skåne 3 rd -4 th line based on Jerkeman 2015

Helsenytte

Helsenytte ved baseline ■ som er brukt i hovedanalysen, er hentet fra en analyse av PCYC-1104 studien der data EORTC QLQ-C30 ble innhentet underveis i behandlingen, og deretter mappet til EQ-5D.

Hvis pasienten forblir progresjonsfri, blir pasienten tildelt nyttevekter på ■ (uke 9 – 88) og ■ (uke 89+). Disse verdiene er et vektet gjennomsnitt av «on treatment» nytten over tid fra PCYC-1104, der analysen viser at «on treatment» nytten er økende over tid. Ved nyttetap som et resultat av progresjon ble det brukt verdier fra Beusterien (9).

Tabell 6 Nyttevekter i hovedanalysen (stratifisert etter tid i PFS)

	Stable disease	Complete or partial response	Post-progression	Post-progression
Baseline utility, mean (SE)*	■ (■)	■ (■)	■ (■)	■ (■)
Utility while progression free, Mean (SE)*	Week 9-88: ■ (■) Week 89+: ■ (■)	NA	NA	NA
Utility increment due to complete	NA	0.00 (0.000)	NA	NA
Utility increment due to partial response*	NA	0.00 (0.000)	NA	NA
Utility decrement due to disease	NA	NA	-0.10 (0.010)	-0.10 (0.010)
Utility increment due to PFS on subsequent	NA	0.00 (0.000)	NA	NA

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

*PCYC-1104 QLQ mapping

** Beusterien et al (2010)

Data for nytte etter progresjon og bivirkningsrelatert nyttetap ble innhentet fra publiserte studier. Grunnet mangel på nyttestudier for MCL-pasienter ble studier for KLL-pasienter benyttet for å estimere nyttetap ved bivirkninger. Det ble antatt at nyttetapet hadde en varighet på 14 dager.

Tabell 7 Nyttetap ved bivirkninger

	Mean	SE	Source
Abdominal pain	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Anemia	0.089	0.009	Beusterien (2010)
Diarrhea	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Granulocytes	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Leukopenia	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Lymphocytes	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Neurotoxicity	0.226	0.023	No data; assumed to be the same as infection (AE with the highest utility decrement)
Neutropenia	0.189	0.019	Tolley (2013)
Platelets	0.125	0.013	No data, assumed to be the same as thrombocytopenia
Thrombocytopenia	0.125	0.013	Tolley (2013)
Infection	0.226	0.023	Tolley 2013 (severe infection)

Abbreviations: AE, adverse event; SE, standard error

4.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene (AUP eks mva) brukt i analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 8 Legemiddelkostnader (AUP eks mva)

Drug (brand)	Price per package (AUP)	Administration route	Concentration	Package/Vial size	Source
Ibrutinib	NOK 65,791	Oral	140mg	120	Felleskatalogen
Temsirolimus	NOK 7,277	IV	25mg/ml	1 (1.2ml)	Felleskatalogen [38]: 1 inj.bottle 30mg
Bendamustine	NOK 11,531	IV	2.5mg/ml	5 (40ml)	LIS [37]: 5 inj.bottle 100mg
Rituximab	NOK 9,641	IV	10mg/ml	1 (50ml)	LIS [37]: 1 inj.bottle 500mg
Cyclophosphamide	NOK 149	IV	1,000mg	1	LIS [37]: powder f. sol. inj. 1000mg)
Doxorubicin	NOK 207	IV	2mg/ml	1 (10ml)	LIS [37]: 1 inj.bottle 20mg
Prednisone	NOK 67	Oral	5mg	100	Felleskatalogen [38]: 100pack à 5mg
Vincristine	NOK 697	IV	1mg/ml	5 (2 ml)	Felleskatalogen [38]: 5 inj.bottles à 2mg

Abbreviations: AUP, pharmacy selling price; mg, milligram; ml, milliliter; NOK, Norwegian Kronor

Tabell 9 Doseringsregime og faktisk kostnad per syklus

Therapy	Dosing regimen	Mean treatment duration	Cost per cycle (cycle 1) (NOK)	Cost in subsequent cycles
Ibrutinib*	560 mg/day per cycle until disease progression, unacceptable toxicity, or enrollment in a long-term extension study, whichever occurred earlier	Treat to progression	NOK 57,107	NOK 57,107
Temsirolimus	175 mg, infused over a 30-60 minute period once weekly for 3 weeks followed by weekly doses of 75 mg, infused over a 30-to-60-minute period	Treat to progression	NOK 152,816	NOK 87,324
BR	Bendamustine: 90 mg/m ² IV infusion over 30–60 minutes on days 1 and 2 every 28 days, up to 4–8 cycles Rituximab: 375 mg/m ² on day 1 every 28 days, up to 4–8 cycles. Additional doses of rituximab are given 7 days before the first cycle and 28 days after the last cycle.	24 weeks	NOK 47,788	NOK 28,506 (cycle 7: NOK 19,282)
R-CHOP	Rituximab: 375 mg/m ² , administered on day 1 of each chemotherapy cycle for 8 cycles after intravenous infusion of the glucocorticoid component of CHOP Cyclophosphamide: 750 mg/m ² Doxorubicin: 50 mg/m ² Vincristine: 1.4 mg/m ² up to a maximum of 2 mg on day 1 Prednisone: 40 mg/m ² /day on days 1-5) every 3 weeks for eight cycles	24 weeks	Cycles 1 & 4: NOK 41,892	Other cycles: NOK 20,946

Abbreviations: mg, milligram

*Cost of ibrutinib provided as cost per cycle (28 days).

Svinn ble inkludert i analysen for legemidler som gis intravenøst. Compliance på 93 % ble inkludert i modellen for ibrutinib fordi dette var gjennomsnittlig relativ doseintensitet.

Bivirkningskostnader

De gjennomsnittskostnadene som er benyttet i analysen og som gjelder bivirkninger av grad 3/4, er gjengitt i tabellen under. Enhetskostnader er hentet fra Helsedirektoratet, Norsk Legeforening, LIS og Felleskatalogen. Ressursbruken ved bivirkninger ble estimert ved å bruke en spesifikk-til-

generell tilnærming der det ble aggregert kostnader fra behandlingsretningslinjer og intervjuer med svenske Key Opinion Leaders.

Tabell 10 Enhetskostnader ved bivirkninger av grad 3/4

Adverse event	Mean (NOK)	Details
Abdominal pain	9,540	"2 days hospitalisation - DRG 980F: Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i fordøyelsessystemet"
Anemia	9,086	2*Doctor's visit + blood tests + blood transfusion
Diarrhea	9,540	"2 days hospitalisation - DRG 980F: Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i fordøyelsessystemet"
Granulocytes	11,704	Assume same as neutropenia
Leukopenia	11,704	Assume same as neutropenia
Lymphocytes	11,704	Assume same as neutropenia
Neutropenia	11,704	2*Doctor's visits + blood tests + G-CSF injections 1 per day 14 days (self-administered SC)
Neurotoxicity	8,807	2 days hospitalisation - DRG 980A: Innleggelse uten overnatting for ØH-relaterte tilstander i nervesystemet
Platelets	10,472	Assume same as thrombocytopenia
Thrombocytopenia	10,472	2*Doctor's visits + blood tests + platelet transfusion
Infection	33,596	DRG 419 Feber av ukjent årsak > 17 år m/bk

Kostnaden ved å behandle bivirkninger ble antatt å være den samme for alle pasienter uavhengig av sykdommens stadium eller respons. 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 for primære og sekundære komparatorer ble hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (10).

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 som ble utført for KLL søknaden for ibrutinib.

Kostnader i livets slutfase

Kostnadene er satt like for alle behandlinger, og hentet fra arbeid som ble gjort i forbindelse med refusjonssøknaden for Zytiga. Siden tidshorisonten 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 68 år ble produksjonsvirkningen null i hovedanalysen fordi det er antatt at alle har gått av med pensjon.

4.2 Resultater

Datagrunnlaget er svært mangelfullt for analysen med BR og R-CHOP som komparatorer. Resultatene er derfor beheftet med ekstrem usikkerhet. Da det er benyttet data for komparator som ikke egentlig gjenspeiler «riktig» komparator, er resultatene misvisende, og vi gjengir kun resultatet av analysen til firma summarisk. Vi ser bort fra sammenlikningen med temsirolimus da vi mener denne er lite relevant som komparator.

I Janssen-Cilag AS sin analyse med BR og R-CHOP som komparatorer, blir samlet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved bruk av ibrutinib henholdsvis 710 000 (for BR) og 717 000 NOK (for R-CHOP).

4.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.3.1 *Relevans av analysen mht bestilt PICO*

Komparator

Temsirolimus er sammen med ibrutinib EMA-godkjent for behandling av residiverende eller refraktær MCL, men bruken av dette legemidlet er begrenset i norsk klinisk praksis.

Firma har i tillegg laget en helseøkonomisk analyse der det er forsøkt å gjøre en sammenligning med BR og R-CHOP.

Hovedprinsippet i Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser er at det aktuelle legemidlet skal sammenlignes med de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Dette vil ofte være dagens etablerte praksis eller den behandlingen som blir mest brukt. Legemiddelverket har derfor behandlet analysen der BR eller R-CHOP er benyttet som komparator i analysen.

4.3.2 Modellstruktur

Legemiddelverket vurderer modellstrukturen som relevant.

4.3.3 Analyseperspektiv

Effektestimatene er ekstrapolert langt ut over tilgjengelige data (20 år i søkers analyse), og det er derfor stor usikkerhet beheftet med denne ekstrapoleringen.

Siden pasientpopulasjonen har begrenset levetid, har Legemiddelverket testet ut et scenario med 10 år tidshorisont. Dette øker IKER noe.

4.3.4 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Studiedata for ibrutinib er basert på en enarmet studie. MAIC er sannsynligvis den mest akseptable metode for å sammenligne effektdataene for de ulike behandlingene fra enarmede studier. Men metoden kan ikke være bedre enn kvaliteten på som dataene som går inn i modellen. Janssen-Cilag AS har ikke anvendt publiserte studiedata for riktig komparator og har derfor valgt en tilnærming der de bruker individuelle pasientdata fra Skåne Universitetssykehus som en proxy. I Skåne-gruppen er det et lavt antall pasienter, det er en heterogen gruppe mht. hvilken behandling de har fått. Dataene er i tillegg registrert over en lang tidsperiode i onkologisammenheng. Det er vanskelig å evaluere hvor god gruppen er som proxy for BR og R-CHOP. Det er godt mulig at gruppen som helhet har dårligere respons på behandlingen enn hva tilfellet ville vært for BR og R-CHOP. Dette bringer inn stor usikkerhet i effektdataene, men det er sannsynlig at retningen på resultatene er at komparatorens effekt blir undervurdert.

Firma har angitt at en progresjonsfri pasient har en nyttevekt på [REDACTED]. Dette er etter Legemiddelverkets vurdering svært høyt. Om en lavere nyttevekt legges til grunn, medfører dette isolert sett at ibrutinib blir mindre kostnadseffektivt i forhold til Skåne-dataene.

Bruk av mapping for å beregne nyttevekter tilfører ytterligere usikkerhet. Analysen som mappet PCYC-(11)1104 QLQ-C30 data til EQ-5D har visse begrensninger. For det første var mapping-algoritmene som ble brukt i studien ikke basert på data for pasienter med MCL. For det andre var versjonen av QLQ-C30 brukt i PCYC-1104 noe forskjellig fra det som mapping-algoritmene ble basert på. For det tredje var utvalgsstørrelsen i PCYC-1104 relativt liten.

Firma har ikke underbygget valg av de brukte funksjoner for parametrisering av OS og PFS tilfredsstillende, og følger ikke Legemiddelverkets siste publiserte veiledning om bruk av forløpsdata (11).

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

4.3.5 *Kostnadsdata*

Legemiddelkostnad for komparator (BR)

Janssen-Cilag har i sin helseøkonomiske modell inkludert svinn for komparatorbehandling. Dette innebærer at modellen regner kostnader per hele hetteglass og ikke per forbrukte mg. Dersom man ikke tar hensyn til svinn, innebærer dette en noe økt IKER i forhold til det firma har beregnet.

Analysen tar ikke hensyn til en prisreduksjon for bendamustin og rituksimab som følge av patentutløp de nærmeste årene. Prisreduksjon for komparator vil øke IKER.

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.

4.3.6 *Resultater av analysen*

Legemiddelverket ser problematikken rundt manglende data for MCL, men mener ikke det er sannsynliggjort at de benyttede Skåne-dataene gir en tilstrekkelig god proxy for komparatorne BR og R-CHOP. Skåne-dataene inkluderer mange ulike behandlinger, bla. en liten andel pasienter som faktisk har blitt behandlet med BR eller R-CHOP, men også andre kjemoterapiregimer, strålebehandling, steroider mv. [REDACTED]

[REDACTED] Proxy for responsrate er hentet fra en studie av temsirolimus, som da også må fungere som en proxy for Skåne-data (og derved også BR og R-CHOP). Når en MAIC benyttes for å utføre en indirekte sammenligning med disse inputdataene, tilføres ytterligere meget stor usikkerhet.

5 DISKUSJON

Behandlingskrevende residiverende/refraktær MCL er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 12 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med den tilsvarende gjennomsnittspopulasjonen, eller omtrent 96 % av gjenstående kvalitetsjusterte leveår.

I de åpne, enarmede studiene viser ibrutinib god effekt ved residiverende eller refraktær MCL, med relativt høye responsrater rundt 67% (komplett respons om lag 21 %), og en akseptabel bivirkningsprofil.

Varigheten av respons (blant de som oppnådde partiell eller komplett respons) er også vist å være god – median DoR var 17, 5 mnd i PCYC-1104 studien. Median PFS var 13 mnd, og median OS var 22,5 mnd.

En indirekte sammenligning mot BR og R-CHOP 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, men input-dataene for komparator er dårlige, og Legemiddelverket mener derfor resultatene fra analysen ikke er troverdige.

Legemiddelverket anser den helseøkonomiske modellen som egnet for å analysere forskjeller mellom de relevante behandlingene. Det er imidlertid ekstrem usikkerhet i komparatordataene som inngår i modellen, og Legemiddelverket har derfor ikke tiltro til analysen. Det er heller ikke forventet at pågående studier med ibrutinib vil gi informasjon om relativ effekt i forhold til relevante komparatorer. Ved bruk av Skåne-data (og til dels data fra temsirolimus) som proxy for effekten av komparatorene, beregner firmaet selv en kostnad per QALY som anses å være i øvre sjikt av hva som regnes for kostnadseffektivt sammenlignet med behandling med BR og R-CHOP for den aktuelle indikasjonen. Legemiddelverket mener det ikke er grunnlag for å konkludere hvorvidt ibrutinib er kostnadseffektivt i forhold til BR og R-CHOP. Vi anser det imidlertid som sannsynlig at en reell sammenligning kan vise en kostnadseffektivitetsratio som er enda høyere enn den som er presentert av firma. Selv om legemiddelkostnaden skulle bli vesentlig lavere (ved for eksempel rabatt/anbud) vil det ikke være mulig å konkludere hvorvidt ibrutinib er kostnadseffektiv i forhold til dagens standardbehandling.

6 BUDSJETT KONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er 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.

Det blir diagnostisert ca 46 nye pasienter per år. Firma mener at ca 30 pasienter blir aktuelle for andrelinjebehandling, og at ca 18 pasienter blir aktuelle for tredje linjebehandling hvert år. Behandling med ibrutinib for pasienter som allerede er diagnostisert med MCL, vil komme i tillegg, og påvirke de første årene i budsjettanalysen. I dag er det om lag 250 pasienter som lever med MCL.

2. linjebehandling

Firma har anslått en utvikling i salg av ibrutinib, CHOP/R-CHOP, rituksimab +/- andre og andre legemidler dersom ibrutinib anbefales tatt i bruk i 2. linjebehandling som vist under:

Tabell 11 Utvikling i antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrutinib, CHOP/R-CHOP, rituksimab +/- andre og andre legemidler den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales tatt i bruk i 2. linjebehandling

Antall pasienter	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib					
CHOP/R-CHOP					
Rituximab +/- other					
Other					
Sum					

Dette medfører en omsetning i 2. linjebehandling som vist i tabellen under.

Tabell 12 Forventet omsetning over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales tatt i bruk i 2. linjebehandling

	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib					
CHOP/R-CHOP					
Rituximab +/- other					
Other					
Totalt					

For å vite hva budsjettvirkningene av en anbefaling er, må det gjøres et anslag på hvordan behandling de samme pasientene ville fått dersom legemidlene ikke anbefales tatt i bruk.

Tabell 13 Utvikling i antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrutinib, CHOP/R-CHOP, rituksimab +/- andre og andre legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ibrutinib ikke anbefales tatt i bruk i 2. linjebehandling

Antall pasienter	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib					
CHOP/R-CHOP					
Rituximab +/- other					
Other					
Sum					

Tabell 14 Forventet omsetning over den neste femårs-perioden – dersom Ibrutinib ikke anbefales tatt i bruk i 2. linjebehandling

	2015	2016	2017	2018	2019
Ibrutinib					
CHOP/R-CHOP					
Rituximab +/- other					
Other					
Totalt					

Budsjettvirkningene blir da ved å anbefale ibrutinib tatt i bruk kun i 2. linjebehandling, sammenlignet med at det ikke anbefales tatt i bruk, på omtrent 12 millioner NOK i år fem. Dette er basert på at kun ■■■ av ■■■ aktuelle pasienter får tilbud om ibrutinib i andrelinje. Dersom andelen blir høyere, for eksempel ■■■ av ■■■, vil budsjettvirkningene i stedet bli 18 millioner NOK i år fem.

3. linjebehandling

Firma har anslått en utvikling i salg av ibrutinib, strålebehandling, rituksimab +/- andre og andre legemidler dersom ibrutinib anbefales tatt i bruk i 3. linjebehandling som vist under:

Tabell 15 Utvikling i antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrutinib, strålebehandling, rituksimab +/- andre og andre legemidler den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales tatt i bruk i 3. linjebehandling

Antall pasienter	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Radiotherapy	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Rituximab +/- other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Sum	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Dette medfører en omsetning i 3. linjebehandling som vist i tabellen under.

Tabell 16 Forventet omsetning over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales tatt i bruk i 3. linjebehandling

	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Radiotherapy	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Rituximab +/- other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totalt	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

For å vite hva budsjettvirkningene av en anbefaling er må det gjøres et anslag på hvordan behandling de samme pasientene ville fått dersom legemidlene ikke anbefales tatt i bruk.

Tabell 17 Utvikling i antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ibrutinib, strålebehandling, rituksimab +/- andre og andre legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ibrutinib ikke anbefales tatt i bruk i 3. linjebehandling

Antall pasienter	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Radiotherapy	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Rituximab +/- other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Other	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Sum	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tabell 18 Forventet omsetning over den neste femårs-perioden – dersom Ibrutinib ikke anbefales tatt i bruk i 3. linjebehandling

	2016	2017	2018	2019	2020
Ibrutinib	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Radiotherapy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rituximab +/- other	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Other	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Totalt	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Budsjettvirkningene blir da ved å anbefale ibrutinib tatt i bruk kun i 3. linjebehandling, sammenlignet med at det ikke anbefales tatt i bruk, på omtrent 5 millioner NOK i år fem. Dette er basert på at kun ████ av ████ aktuelle pasienter i tredje linje får tilbud om behandling med ibrutinib. Dersom andelen er høyere, for eksempel ████ av ████ pasienter, blir budsjettvirkningene i år 5 om lag 11 millioner NOK.

Analysen tar ikke hensyn til eventuell prisreduksjon for bendamustin som følge av patentutløp de nærmeste årene. Dette vil i tilfelle innebære at scenarioet der ibrutinib ikke anbefales tatt i bruk, vil være lavere, og budsjettvirkningene av en innføring tilsvarende høyere.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over, har det blitt estimert at å innføre ibrutinib vil enten ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på omtrent 12-18 millioner NOK dersom ibrutinib blir tatt i bruk kun i andre linje, eller omtrent 5-11 millioner NOK inkl mva dersom ibrutinib blir tatt i bruk kun i tredje linje. Budsjettberegningene gjelder kun indikasjonen MCL, og er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 11-01-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist
seksjonssjef

REFERANSER

1. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4473-9.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. IS-1594. 2012.
3. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmoeconomic analysis, Masteroppgave UiO. Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArnebergpdf?sequence=1>. 2012.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica. 2014.
5. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
6. Wang M, Goy A, Martin P, Ramchandren R, Alexeeva J, Popat R, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma who progressed after bortezomid therapy. Abstract, 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2014;124(21):4471.
7. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-45.
8. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822-9.
9. 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.
10. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. Statens legemiddelverk 2014. Available from: http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.
11. 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):

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

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 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.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Legemiddelverket kommenterer i rapporten at Janssen har valgt å utelukke publikasjoner med $n < 30$ for en sykdom som har såpass lav insidens som MCL. Videre påpeker Legemiddelverket at data fra de ekskluderte studiene muligens kunne vært benyttet i en indirekte sammenligning.

Janssen har i innsendt dokumentasjon gitt en kort forklaring til hvorfor disse studiene ble ekskludert. For å unngå videre misforståelser og for å svare på kommentarene til Legemiddelverket på dette punkt, velger vi her å gi en grundigere beskrivelse for hvorfor studiene ble ekskludert. Av informasjonen under fremkommer det at studiene som ble ekskludert ville gitt utilstrekkelig eller manglende sammenligningsgrunnlag.

I arbeidet med å sammenstille dokumentasjon til hurtig metodevurdering ble det som Legemiddelverket viser til identifisert tre studier med BR og ingen studier med R-CHOP. Studiene for BR var Robinson et al. 2008 ¹, Rummel et al. 2005 ² og Czuczman et al. 2012 ³.

Robinson et al. 2008 er en fase II studie som er gjennomført på 67 pasienter med flere ulike diagnoser, hvorav kun 12 pasienter hadde MCL. Resultatene som er publisert gjelder for hele gruppen av inkluderte pasienter, snarere enn for de enkelte diagnosene. Basert på de publiserte data er det vanskelig å få frem resultater spesifikt for MCL. Pasientene i Robinson studien var yngre og de skilte seg betydelig fra den relevante pasientpopulasjonen for Imbruvica ved at de har hatt vesentlig færre tidligere behandlinger. Median antall tidligere behandlinger i Robinson studien var 1, mens median antall tidligere behandlinger i 1104 studien for Imbruvica var 3. Videre var det bare 10 %, eller 7 pasienter i Robinson studien som hadde gjennomgått minst 3 tidligere behandlinger, mot 55 % i 1104 studien. Robinson studien ble ekskludert med bakgrunn i at svært få av pasientene i denne studien var relevante for en sammenligning mot pasientene i 1104 studien.

Rummel et al. 2005 er en fase II studie som er gjennomført på 63 pasienter. Pasientene i denne studien hadde også ulike diagnoser og kun 16 av dem hadde MCL. De publiserte Kaplan-Meier kurvene for progresjonsfri overlevelse og total overlevelse fra denne studien gjelder kun for hele pasientgruppen i denne studien og ikke spesifikt for MCL, noe som vanskeliggjør bruk av disse data. Videre skiller pasientpopulasjonen i Rummel studien seg betydelig fra pasientene i 1104 studien ved at langt færre har fått flere tidligere behandlinger. I Rummel studien hadde 68 % mottatt 1 tidligere behandling, mot 20 % i 1104 studien. Det var videre bare 13 % som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlinger mot 55 % i 1104

¹ Robinson, K.S., et al., Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(27): p. 4473-4479.

² Rummel MJ et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389

³ Czuczman MS et al. Open-Label Bendamustine Combined with Rituximab for Treatment of Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety Findings. Poster 3662 presented at American Society of Hematology (ASH) in Atlanta, December 2012.

studien. Rummel studien, ble i likhet med Robinson studien derfor ekskludert med bakgrunn i at svært få pasienter var relevante for en sammenligning mot pasientene i 1104 studien.

Czuczman studien ble ekskludert fordi den kun inkluderte pasienter med bare opptil tre tidligere behandlinger, noe som indikerer en populasjon med mindre alvorlig sykdom enn pasienter inkludert i 1104 studien som hadde opptil 5 tidligere behandlinger. Videre var det kun et sammendrag (abstract) tilgjengelig uten Kaplan-Meier kurver for denne studien da dokumentasjonen ble sendt inn til Legemiddelverket i juli 2015, noe som gjør en sammenligning svært vanskelig.

Som det fremgår av informasjonen over, er det helt klare årsaker til hvorfor studiene som ble avdekket gjennom litteratursøk, senere ble ekskludert for videre sammenligning. Studiene ble ekskludert fordi de ville gitt utilstrekkelig eller manglende sammenligningsgrunnlag.

VEDLEGG 3 KOMMENTARER FRA LEGER OPPNEVNT AV DE REGIONALE HELSEFORETAKENE

Christina Kvalheim
Statens Legemiddelverk

Oslo 07.01.2016

Tilbakemelding fra leger oppnevnt av de regionale helseforetakene som eksperter innenfor terapiområdet maligne lymfomer

om

Hurtig metodevurdering Ibrutinib (Imbruvica®) til behandling av mantelcellelymfom (MCL)

1. Klinisk praksis: Vi ser ingen direkte feil relatert til klinisk praksis i rapporten. Ettersom indikasjonen i Felleskatalogteksten for bruk av ibrutinib omfatter residiverende eller refraktær sykdom (dvs f.o.m. 2. linjebehandling) er vi enige i at rituximab-bendamustin er et naturlig sammenlikningsgrunnlag for ibrutinibbehandlede pasienter. I tillegg bruker vi i - i tråd med internasjonale anbefalinger - i økende grad rituximab som vedlikeholdsbehandling også etter r-b og har gode erfaringer med det (hvis det ikke allerede er benyttet i 1. linjebehandling).

2. Nye studier: 2 nye studier, begge nevnt i SLV's rapport som "Active" er nå publisert. Den ene studien, som er en fase III studie som randomiserer mellom ibrutinib og temsirolimus (det eneste preparat før ibrutinib med indikasjon residiv MCL), viser en PFS i favør av ibrutinib med HR på 0.43 og med god toleranse (Dreyling M et al Lancet online Dec 7 2015). Den andre er en fase II studie (50 pasienter) med rituximab + ibrutinib, og den viser en remisjonsrate på 88% hvorav halvparten CR (Wang ML et al. Lancet Oncol Nov 27 2015 (online)).

3. Vår erfaring med ibrutinib (i hovedsak brukt før markedsføringstillatelse på "compassionate use") er meget gode. Ved OUS har vi behandlet 6 pasienter og alle er i vedvarende remisjon etter en median observasjonstid på mellom 1 og 2 år. Behandlingen kan være meget aktuell som en bro til allogen stamcelletransplantasjon med kurativ intensjon (9 av 10 pasienter behandlet med allogen stamcelletransplantasjon ved OUS for residiv MCL er i vedvarende remisjon).

Vi har tilsvarende data fra OUS på mantelcellelymfomer som fra Skåne (vi har høyere antall pasienter), men i mindre grad populasjonsbaserte og med usikre data mht PFS i 2.-4. linjes behandling. Gjennomgående er remisjonene etter ibrutinib bedre og av lengre varighet enn sammenliknende behandling.

Konklusjon: Selv om de helseøkonomiske kalkyler (foreløpig) er usikre, synes vi det ville være urimelig om ikke ibrutinib kan forskrives på det offentliges regning ved residiverende eller refraktær MCL. Det er vel så god behandlingseffekt av ibrutinib på indikasjon MCL som på indikasjon KLL (godkjent), og behandlingalternativene er færre ved MCL. Subsidiært kan man kreve at pasientene skal ha residiv eller progresjon etter bendamustin - rituximab, gitt i 1. eller 2. linjes behandling.

mvh



Harald Holte, på vegne også av Peter Meyer Unn Merete Fagerli