



05.04.2017

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

Bestilling: ID-nr 2014_001: «Ibrutinib (Imbruvica) – Indikasjon II, til behandling av mantelcellelymfom (MCL)»

Ny dialog med kliniske eksperter om hurtig metodevurdering av ibrutinib ved MCL

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av mantelcellelymfom, har Sykehusinnkjøp HF - LIS vært i forhandling med Janssen-Cilag AS om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på [REDACTED] på AUP- eks. mva.

I notat av 02.12.2016 fastslo Legemiddelverket at det likevel ikke er grunnlag for å anslå kostnadseffektivitet fordi det ikke er tilgjengelige data for relative effektforskjeller mellom ibrutinib og komparator (BR eller R-CHOP). Det ble heller ikke på dette tidspunktet etablert en IKER, og vi anså at tilbudt prisrabatt ikke var av en størrelsesorden som endret vår tidligere konklusjon.

I januar 2017 ba Bestillerforum Legemiddelverket om å ha en ny dialog med aktuelle fagfolk, for om mulig å fremskaffe «ny» dokumentasjon som kunne gi grunnlag for å støtte en antagelse om relativ effektforskjell, og deretter rapportere tilbake til fagdirektørmøtet før eventuell videre oppfølging fra deres side.

Legemiddelverket inviterte Harald Holte, Peter Meyer og Unn Merete Fagerli til et dialogmøte 13.02.2017 for å få deres vurderinger og eventuelle oppdateringer med hensyn til klinisk dokumentasjon ved behandling av MCL i Norge. Harald Holthe og Unn Merete Fagerli (pr telefon) deltok på møtet.

Konklusjon

Etter å ha sett på støttende dokumentasjon for behandling av relapserende eller refraktær MCL, mener Legemiddelverket at det er enda mindre sannsynlig enn tidligere antatt at ibrutinib er kostnadseffektiv behandling ved MCL (i forhold til immunokjemoterapi). Den tilbudte rabatten er på ingen måte i nærheten av å kunne endre dette. Det understrekes at Legemiddelverkets vurderinger er gjort ved naive indirekte sammenligninger, som er en metode vi ikke aksepterer som grunnlag for dokumentasjon av relativ effekt.

Bakgrunn for vurderingen og «ny» dokumentasjon

I møte med kliniske eksperter ble det fastslått at bendamustin-rituksimab (BR) fortsatt regnes som riktig komparator i den aktuelle pasientgruppen.

- Det er ikke tilkommet nye resultater fra kliniske studier som kan støtte beslutning i forhold til relativ effekt av ibrutinib i forhold til immunokjemoterapi (BR eller R-CHOP).
- Det foreligger imidlertid en masteroppgave fra UiO (Kvaløy 2016) som belyser effekten av første-, andre- og tredje linjebehandling av mantelcellelymfom fra lymfomregisteret ved Radiumhospitalet i perioden 2000-2016.

- I tillegg har Legemiddelverket sett på en direkte sammenlignende fase III studie der ibrutinib er sammenlignet direkte med temsirolimus ved relapserende eller refraktær MCL (Dreyling 2016).

Den opprinnelige dokumentasjonen fra Janssen-Cilag inneholdt i tillegg til analyse av ibrutinib vs BR/R-CHOP også en analyse vs temsirolimus, som var basert på en sammenlignende studie av temsirolimus vs «investigator's choice» (ibrutinib ikke blant disse) (Hess 2009). I denne analysen er det lagt til grunn en median PFS for temsirolimus på 4,8 mnd. Holte foreslo at vi benyttet temsirolimus som proxy for effekten av BR, dvs at man antar at BR er om lag like effektiv som temsirolimus for pasienter med refraktær eller relapserende MCL, men med kostnader tilhørende BR.

Når vi benytter den innsendte modellen med effekten av temsirolimus som proxy for effekten av BR, vil dette ikke bidra til å senke en evt. IKER, selv etter tilbudt rabatt på [REDACTED]. Dette skyldes at temsirolimus har bedre effekt enn den proxy som er benyttet i hovedanalysen (Skåne-dataene, se under). Vi gjør oppmerksom på at denne relative effektvurderingen kun er basert på en naiv sammenligning som vi ikke godtar som dokumentasjon for relativ effekt.

I en nyere fase III studie (Dreyling 2016) er ibrutinib sammenlignet direkte med temsirolimus blant pasienter med relapserende eller refraktær MCL. I denne studien er median PFS for temsirolimus 6,2 mnd. Ved å bruke dette som proxy for effekten av BR, vil IKER bli ytterligere forhøyet.

I Skåne-dataene som hovedanalysen er basert på, hadde svært få pasienter fått relevant komparator. Kun 2 av 18 pasienter fikk R-CHOP i tredje linje og 2 av 7 pasienter fikk BR i fjerde linje. Registerdataene fra Radiumhospitalet har en betydelig større andel av pasienter ≥ 65 år som hadde fått BR i annen og tredje linje, og dataene synes derfor betydelig mer relevante for analysen enn Skåne-dataene. *"The patient group ≥ 65 years was mainly treated with immunochemotherapy, in which R-CHOP and R-bendamustin based regimens were most commonly given. These fairly new treatment strategies have contributed to an improved prognosis and have potentially changed MCL into a curable disease, at least for the younger patient population (Kvaløy 2016)"*. I Skåne-dataene er PFS 2,8 mnd, og OS er 5,2 mnd, sammenslått for tredje- og fjerdelinjepasienter med samtlige behandlingsregimer (BR, R-CHOP og alle de andre behandlingsalternativene). Til sammenligning viste registerdata fra Radiumhospitalet i tredje linje en OS på hhv 44 mnd eller 8 mnd, avhengig om pasientene hadde tilbakefall på forrige linjes behandling eller progresjon på forrige linjes behandling. Selv om Legemiddelverket ikke har anledning til å integrere effektanslagene fra Radiumhospitalets lymfomregister i analysen (vi kan ikke utføre MAIC da vi ikke har tilgang til IPD fra PSYC-1104 (Wang et al 2013)), tyder resultatene på at den egentlige IKER er betydelig høyere enn anslått av firma i hovedanalysen.

Legemiddelverket mener at de nye dataene vi har sett på peker i retning av en enda høyere IKER enn det som er lagt til grunn av firma i deres hovedanalyse.

Statens Legemiddelverk, 29-03-2017

Kristin Svanqvist

enhetsleder

Christina Kvalheim
Marianne Rolstad

saksutredere
