

Hurtig metodevurdering

ID2015_034 Ofatumumab
(Arzerra) Indikasjon II.
Førstelinjebehandling av kronisk
lymfatisk leukemi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

30-11-2016
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.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Ofatumumab (Arzerra) er et legemiddel til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Denne metodevurderingen omhandler Arzerra i kombinasjon med klorambucil for behandling av pasienter med KLL som ikke har fått tidligere behandling og som ikke er egnet for fludarabin-basert behandling. Den generelle kliniske effekten ved denne behandlingen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Cirka 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Arzerra ved ubehandlet KLL hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil (OfaClb) er sammenlignet med klorambucil (Clb) alene i en åpen, randomisert studie hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL som ble ansett uegnet for fludarabinbasert behandling. Clb monoterapi er i klinisk praksis nå erstattet av rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RClb). OfaClb har i en indirekte sammenligning vist omtrent lik effekt på progresjonsfri overlevelse som RClb. Også bivirkningsprofil er sammenlignbar mellom de to behandlingene.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at kronisk lymfatisk leukemi er en alvorlig sykdom, som for mange pasienter vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av OfaClb står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Kostnadene forbundet med behandling med OfaClb er lavere enn behandling med RClb. Med tilsvarende effekt og bivirkninger fremstår derfor OfaClb som en like kostnadseffektiv behandling for KLL som RClb, gitt dagens legemiddelpriser. Rituksimab er gått av patent, og EMA utreder nå søknad om markedsføringstillatelse for biotilsvarende legemidler. Sannsynligvis vil det i nær fremtid være markedskonkurranse for rituksimab, og trolig lavere legemiddelpriser. Dersom prisen til rituksimab reduseres, må prisen til ofatumumab også reduseres for at OfaClb fortsatt kan anses som en behandling med en tilsvarende kostnadseffektivitet som RClb.

Dersom OfaClb erstatter RClb, vil budsjettet sannsynligvis påvirkes i liten grad. Det kan muligens medføre en liten kostnadsbesparelse.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ofatumumab (Arzerra). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av ofatumumab i kombinasjon med klorambucil til behandling av tidligere ubehandlet KLL hos pasienter som er uegnet for fludarabinbasert terapi (bestillingsnr ID2015_034) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Pasientgrunnlag i Norge

Voksne pasienter med tidligere ubehandlet (KLL) og som anses uegnet for fludarabinbasert terapi, eksempelvis grunnet komorbide tilstander og/eller alder. Om lag 10-15 pasienter er aktuelle for slik behandling i Norge årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at kronisk lymfatisk leukemi er en alvorlig sykdom, som for mange pasienter vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid.

Behandling i norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer gir anbefalinger for valg av behandling. Behandlingen har som mål å bremse sykdomsutviklingen og forbedre overlevelse og livskvalitet. Valg av behandlingsalternativ styres blant annet av pasientenes alder og komorbiditeter. For pasienter som anses uegnet for fludarabinbasert terapi er kombinasjonsbehandling med rituksimab og klorambucil førstevalg.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

En indirekte sammenligning belyser effekten av OfaClb sammenlignet med RClb ved ubehandlet KLL. De to studiene som inngår i sammenligningen har noen vesentlige forskjeller som knytter usikkerhet til resultatet. Likevel mener Legemiddelverket at effekten av OfaClb og RClb med dagens data, kan anses å være likeverdige.

Sikkerhet

De hyppigst observerte bivirkningene ved behandling med ofatumumab er infusjonsrelaterte symptomer, infeksjoner og nøytropeni og anemi. Andre alvorlige bivirkninger som er rapportert er tumorlysesyndrom. I sammenligningen med RClb er kun bivirkninger som ble sett hos >3% lagt til grunn, det er ikke vist betydningsfulle forskjeller mellom legemidlene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Arzerra står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Når man anser at nytten av to behandlinger er likeverdige, kan det være hensiktsmessig å gjøre en kostnadsminimeringsanalyse. Novartis har levert inn en slik kostnadssammenligning

(kostnadsminimeringsanalyse) mellom behandling med OfaClb med behandling med RClb. Legemiddelverket har i all hovedsak godtatt Novartis sin innsendte analyse, med unntak av kostnader til bivirkninger som er ekskludert. Det er også gjort enkelte justeringer av legemiddelprisene til dagens nivå.

De estimerte gjennomsnittlige kostnadene per pasient er om lag 126.000 NOK for behandling med RClb og [REDACTED] NOK for behandling med OfaClb i analysen. Kostnadssammenligningen viser lavere gjennomsnittlige kostnader for behandling med OfaClb sammenlignet med RClb, med en estimert kostnadsbesparelse på rundt [REDACTED] NOK. Legemiddelverket vurderer på bakgrunn av disse analysene at OfaClb er en like kostnadseffektiv behandling for KLL som RClb, gitt dagens legemiddelpriser.

Med dagens foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket at de to aktuelle behandlingalternativene har omtrent likeverdig effekt. Dersom nye data viser at dette ikke er tilfelle, vil ikke en kostnadsminimeringsanalyse være tilstrekkelig for å dokumentere OfaClb sin kostnadseffektivitet sammenlignet med RClb, og det må i et slikt tilfelle gjennomføres en ny helseøkonomiske analyse der det tas høyde for at effekten til de to behandlingene ikke er likeverdig.

Rituksimab er ikke lenger patentbeskyttet, og EMA utreder nå søknad om markedsføringstillatelse for biotilsvarende legemidler. Sannsynligvis vil det i nær fremtid være markeds konkurranse for rituksimab, og trolig lavere legemiddelpriser. Dersom prisen til rituksimab reduseres må prisen til ofatumumab også reduseres, slik at de totale kostnadene per pasient fortsatt er tilsvarende for de to behandlingalternativene. I motsatt fall vil ikke OfaClb lenger kunne ansees som en behandling med en tilsvarende kostnadseffektivitet som RClb.

Budsjettkonsekvenser

Dersom OfaClb erstatter RClb hos den aktuelle pasientgruppen, vil budsjettet sannsynligvis påvirkes i liten grad. Det kan muligens medføre en liten kostnadsbesparelse.

INNHALDFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| FORORD..... | 2 |
| OPPSUMMERING | 3 |
| 3-SIDERS SAMMENDRAG | 4 |
| INNHALDFORTEGNELSE | 6 |
| LOGG | 8 |
| ORDLISTE | 9 |
| 1 BAKGRUNN..... | 10 |
| 1.1 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (1) | 10 |
| 1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP | 10 |
| 1.3 BEHANDLING..... | 11 |
| 1.3.1 <i>Behandling med ofatumumab</i> | 11 |
| 1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> | 12 |
| 2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT | 13 |
| 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER | 13 |
| 3 PICO..... | 17 |
| 3.1 PASIENTPOPULASJONEN | 17 |
| 3.2 INTERVENSJON – BEHANDLING MED OFATUMUMAB | 19 |
| 3.3 KOMPARATOR | 20 |
| 3.4 UTFALLSMÅL | 20 |
| 3.4.1 <i>Effekt</i> | 20 |
| 3.4.2 <i>Bivirkninger</i> | 21 |
| 3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> | 22 |
| 4 ØKONOMISK ANALYSE | 23 |
| 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER | 23 |
| 4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> | 23 |
| 4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> | 23 |
| 4.2 RESULTATER..... | 25 |
| 4.2.1 <i>Firmaets hovedanalyse</i> | 25 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.2.2 | <i>Legemiddelverkets analyse</i> | 26 |
| 4.2.3 | <i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> | 26 |
| 4.3 | LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET | 26 |
| 5 | BUDSJETTKONSEKVENSER..... | 28 |
| 6 | DISKUSJON | 29 |
| 7 | KONKLUSJON..... | 30 |
| | REFERANSER..... | 31 |
| | APPENDIKS 1 INDIREKTE SAMMENLIGNING | 32 |
| | APPENDIKS 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN | 34 |

LOGG

| | |
|--|--|
| Bestilling: | ID2015_034. Ofatumumab (Arzerra) som førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) |
| Forslagstiller: | Novartis Norge AS (produsent) |
| Legemiddelfirma: | Novartis Europharm Limited |
| Preparat: | Arzerra |
| Virkestoff: | Ofatumumab |
| Indikasjon: | Arzerra i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin for tidligere ubehandlet KLL for pasienter som ikke er egnet for fludarabinbasert behandling. Arzerra er også indisert for refraktær KLL, denne indikasjonen er omtalt i tidligere metodevurdering (bestilling ID 2013_032) |
| ATC-nr: | L01X C10 |
| Prosess | |
| Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket | |
| Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket | 10-1-2016 |
| Klinikere kontaktet for første gang | 11-3-2016 |
| LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket. | |
| Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon | 17-2-2016 18-3-2016 |
| Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket | 10-06-2016 |
| Rapport ferdigstilt: | 30-11-2016 |
| Saksbehandlingstid: | 324 dager hvorav 84 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra Novartis |
| Saksutredere: | Anne Marthe Ringerud Camilla Hjelm Anja Schiel |
| Kliniske eksperter: | Einar Haukås Geir Tjønnfjord Tor Henrik Anderson Tvedt |
| <p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p> | |

ORDLISTE

| | |
|-----|---|
| Clb | Klorambucil |
| CUA | Cost Utility analyse (Kost nytte analyse) |
| FCR | Fludarabin – C – Rituksimab |
| HR | Hazard ratio |
| ITC | Indirect treatment comparison (indirekte sammenligning) |
| KLL | Kronisk lymfatisk leukemi |
| Ofa | Ofatumumab |
| OS | Totaloverlevelse |
| PFS | Progresjonsfri overlevelse |
| R | Rituksimab |

1 BAKGRUNN

1.1 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (1)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en blodkreftsykdom der lymfocytter vokser og deler seg uhemmet. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. B-lymfocytter er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifeller hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnositidspunkt er 72 år. Kjønn (menn:kvinner er 2:1) og genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen. Det er 170-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år.

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 3/4 av pasientene blir diagnostisert i et tidlig sykdomsstadium og er vanligvis asymptomatiske og ikke behandlingstrengende. Ved langtkommen sykdom vil pasienten ofte utvikle tegn på beinmargssvikt. Behandling initieres når pasientene får symptomer (anemi, infeksjoner, økt blødningstendens) eller blodprøver viser tegn til aktiv sykdom. Pasienter med behandlingsskrevende sykdom, som ikke er egnet for fludarabin-basert behandling, er aktuell populasjon i denne metodevurderingen.

Om lag 15 % av pasientene dør av KLL eller -behandlingsrelaterte årsaker i løpet av to til tre år etter å ha blitt diagnostisert. Øvrige pasienter har mer langsomt utviklende sykdom de første fem til ti år, fulgt av en terminalfase med aktiv sykdomsutvikling og behandling med gjentatte tilbakefall fra ulike behandlingsregimer og derav morbiditet fra både sykdommen og komplikasjoner ved behandling.

Stadieinndeling etter Binet benyttes for å beskrive tumorvolum og prognose ved KLL, se Tabell 1. De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter internasjonalt anerkjente kriterier. Også andre parametere viser prognostisk verdi, eksempelvis cytogenetiske avvik. Delesjon av kromosom 17 (del(17p)) er vanligvis forbundet med defekt p53-signalvei, dårlig respons på behandling og kort overlevelse.

Tabell 1: Stadielinndeling 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 alkylende kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at ofatumumab i kombinasjon med klorambucil vil brukes til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som er en alvorlig sykdom, og som for mange pasienter vil medføre redusert livskvalitet og redusert levetid.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med KLL.

Alvorlighetsgrad får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Novartis har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt, og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Tilsvarende som i tidligere metodevurderinger mener Legemiddelverket at behandlingstrengende KLL er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Kostnadseffektiviteten er vurdert i en kostnadsminimeringsanalyse, Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med ofatumumab

- Indikasjoner

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL):

Arzerra er i kombinasjon med klorambucil eller bendamustin indisert for behandling av pasienter med KLL som ikke har fått tidligere behandling og som ikke er egnet for fludarabin-basert behandling.

Refraktær KLL:

Arzerra er indisert for behandling av KLL hos pasienter som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

Denne metodevurderingen gjelder tidligere ubehandlet KLL, og kun i kombinasjon med klorambucil.

- *Virkningsmekanisme*
Ofatumumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG1) som binder seg spesifikt til en egen epitop av CD20 molekylet. CD20 molekylet er et transmembrant fosfoprotein uttrykt på B-lymfocytene fra pre-B til moden B lymfocytt stadiet og på B-celletumorer. Binding av ofatumumab til CD20-molekylet fører til cytotoxicitet og lysing av tumorcellen.
- *Dosering*
Ofatumumab gis som infusjon i sykehus. Premedisinering og anbefalte infusjonshastigheter er beskrevet i preparatomtalen.

Anbefalt dose og doseringsplan hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL er 300 mg på dag 1, etterfulgt av 1000 mg én uke senere på dag 8 (første syklus), etterfulgt av 1000 mg på dag 1 av etterfølgende sykluser, i minimum 3 sykluser, frem til den beste responsen eller maksimalt 12 sykluser (hver 28. dag). Best respons er en klinisk respons som ikke har blitt forbedret med 3 ytterligere behandlingssykluser.

Ofatumumab gis i kombinasjon med klorambucil tabletter (Leukeran). I Complement-1-studien ble klorambucil administrert i en dose på 10 mg/m² dagene 1-7 i kombinasjon med ofatumumab i hver syklus. Dette avviker noe fra doseringen som anbefales i nasjonalt handlingprogram, der det anbefales 15 mg/m² i 4 dager hver 28. dag til maksimalrespons.

- *Bivirkninger*
De mest vanlige bivirkningene er infusjonsreaksjoner, infeksjoner og nøytropeni.

For ytterligere informasjon om behandling med ofatumumab henvises det til preparatomtalen (2).

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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 purinaloger, 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

Kjemo-immunterapi regimer i førstelinjebehandling

- Yngre (ca <65 år) pasienter i god form uten vesentlig komorbiditet bør behandles med FCR (fludarabin, cyklofosamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse.
- Eldre (ca >65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet bør også behandles med kjemoimmunoterapi som førstelinjebehandling når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingstid. For de med god funksjonstatus er BR (bendamustine og rituximab) det

mest nærliggende alternativet. For de øvrige pasientene er klorambucil kombinert med rituximab aktuelt.

- Pasienter med del(17p) bør vurderes for alemtuzumab¹-basert behandling. Behandling med signalveishemmere (ibrutinib eller idelalisib) er et godt alternativ. Yngre (<65 år) pasienter med del(17p) bør vurderes for allogent stamcelletransplantasjon i første remisjon, spesielt hvis det er kort tid mellom diagnose og behandlingsbehov.

Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil vil komme inn som et alternativ for eldre (ca>65 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet som ikke er egnet for FCR eller BR. Behandlingen som trolig vil fortrenkes (komparator i metodevurderingen) er RClb.

Kliniske eksperter bekrefter at det er RClb, og ikke Clb monoterapi som er mest relevant komparator.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Novartis sammenlignet i første innsending effekten av OfaClb med Clb monoterapi. Legemiddelverket, støttet av kliniske eksperter, mente denne sammenligningen var lite relevant, og at RClb er det riktige sammenligningsalternativet.

Novartis leverte senere en ny analyse, der effekten av OfaClb er sammenlignet med RClb. Dokumentasjonen består av en indirekte sammenligning utført av Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) på oppdrag fra britiske helsemyndigheter (NICE) (3).

Den indirekte sammenligningen tar utgangspunkt i to studier, CLL 11 (4) OG COMPLEMENT-1 (5). Det er noen vesentlige forskjeller mellom pasientkarakteristika og studiedesign, men Legemiddelverket mener likevel at analysen er robust nok til å belyse relativ effekt i denne metodevurderingen.

Novartis har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen

¹ Alemtuzumab er trukket fra markedet for indikasjonen KLL

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

| Studie (akronym, id nr.) | Populasjon | Intervensjon | Sammenlikning/ kontrollarmen | Primære utfallsmål | Sekundære utfallsmål | Bivirkninger |
|--|--|--|---------------------------------|--|--|--|
| COMPLEMENT-1 (Hillmen et al., 2015) (5) | Pasienter (n=447) med tidligere ubehandlet KLL, uegnede for fludarabin-basert terapi | Ofatumumab + Klorambucil | Klorambucil | PFS vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) | OS, tid til progresjon, total responsrate (ORR), komplett responsrate (CR) | Nøytropeni, trombocytopeni, anemi, infeksjon, infusjonsrelatert reaksjon |
| CLL 11 (Goede et al., 2014) (4) | Pasienter (n=) med tidligere ubehandlet KLL og med komorbiditeter | Rituksimab + klorambucil Obinutuzumab + klorambucil | Klorambucil | PFS vurdert av klinikerne | PFS vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC), OS, responsrater, tid til neste behandling | Nøytropeni, trombocytopeni, anemi, infeksjon, infusjonsrelatert reaksjon |

Complement-1 og CLL 11 har begge klorambucil monoterapi (Clb) som komparator-arm, men doseringen av Clb er ulik i de to studiene. Det anses likevel som tilstrekkelig belyst at Clb-armene er like nok til å utgjøre en felles komparatorarm og studiene Complement-1 og CLL 11 kan derfor benyttes for en indirekte sammenligning.

Tabell 3 Sammenligning av effektdata fra CLL 11 og COMPLEMENT-1

| | CLL 11 | | COMPLEMENT-1 | |
|------------|-------------|------|--------------|------|
| | RClb | Clb | OfaClb | Clb |
| Median PFS | 16,3 | 11,1 | 22,4 | 13,1 |
| HR | 0,44 | | 0,57 | |
| 95% KI | 0,34 – 0,56 | | 0,45 – 0,72 | |

Det er imidlertid viktige forskjeller i pasientkarakteristika, og det er utført indirekte sammenligninger med utgangspunkt i pasientkarakteristika for begge studier (hhv Complement-1 og CLL 11).

Når HR-PFS i de to studiene justeres utfra pasientkarakteristika i Complement-1 og sammenlignes med Buchers metode blir gjennomsnittlig HR-PFS mellom RClb vs OfaClb 0,96, RClb ser ut til å være marginalt mer effektiv. Gitt at HR er så nær 1, og usikkerheten som ligger i en indirekte sammenligning mener Novartis at HR-PFS mellom RClb vs OfaClb kan antas å være 1, altså at legemidlene har tilnærmet samme effekt på PFS. Det er ikke levert indirekte sammenligninger av resopnsraer og totaloverlevelse.

Se appendiks 1 for beskrivelse og vurdering av den indirekte sammenligningen.

Pågående studier

Studie OMB115991 evaluerer effekten av ofatumumab i kombinasjon med bendamustin hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL som var uegnet for fludarabinbasert behandling. Effektdata er foreløpig sparsomme og umodne, men indikasjonen har MT. Studien er fremdeles pågående, og data for flere endepunkt blir tilgjengelige etter hvert.

Søk i ClinicalTrials.gov avdekker en rekke pågående studier hvor ofatumumab inngår i ulike behandlingskombinasjoner innen flere ulike terapiområder, herunder leukemier i første- og senere linjer. Studiene omfatter også vedlikeholdsbehandling (maintenance).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Novartis har levert dokumentasjon på relativ effekt i form av en indirekte sammenligning av HR-PFS utført for britiske forhold. Størrelsen på relativ effekt av OfaClb og RClb avhenger av om man legger pasientkarakteristika fra COMPLEMENT-1 eller CLL 11 til grunn i den justerte sammenligningen. Med tanke på dosering av Clb i studiene ser sammenligningen basert på COMPLEMENT-1 ut til å være mest relevant. Resultatene fra denne sammenligningen antyder at klinisk effekt av OfaClb er tilsvarende til klinisk effekt av RClb. Analysen viser riktignok at risiko for progresjon er marginalt lavere ved behandling med RClb enn OfaClb, men det er likevel rimelig å anta HR lik 1 for PFS. Det mangler foreløpig sammenlignende data for responsrater og totaloverlevelse, Legemiddelverket legger ikke vekt på eventuelle små forskjeller som ses i justerte beregninger.

Det er utfordrendene å sammenligne totaloverlevelsen som ses ved ulike behandlinger innenfor KLL. Totaloverlevelse vil påvirkes av både førstelinje- og senere linjersbehandling. Samtidig er forventet levetid nokså lang, og pasientene vil tilbys en rekke ulike terapiregimer underveis i sykdomsforløpet avhengig av progresjon- og funksjonsstatus. Hvordan totaloverlevelsen påvirkes av behandlingen som tilbys i førstelinje er dermed vanskelig å fastslå med sikkerhet.

Dokumentasjonen er kun egnet for å sammenligne progresjonsfri overlevelse hos tidligere ubehandlede pasienter med KLL ved behandling med OfaClb og RClb, ikke effekten på totaloverlevelse. Likevel mener Legemiddelverket at dokumentasjonen er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen. Dersom det kommer nye data som viser at behandlingene gir forskjell i totaloverlevelse, må den helseøkonomiske analysen oppdateres i tråd med dette.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

- Norsk klinisk praksis
Pasienter med behandlingskrevende KLL som anses uegnet for fludarabinbasert terapi kan betraktes som to populasjoner utfra om de er egnet for bendamustin-basert regime eller ikke. Først for pasienter som anses uegnet for *både* fludarabin- og bendamustinbasert terapi vil RClb og dermed OfaClb være aktuelt. (Høy) alder og/eller komorbiditer kan være grunn til at pasientene ikke tilbys fludarabin- eller bendamustinbasert terapi. Median alder ved diagnosetidspunkt er 72 år, terapianbefalingene i handlingsprogrammet er ulik for yngre (ca <65 år) og eldre (fra ca 65år).
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Pasientene i Complement-1 er ansett uegnet for fludarabinbasert terapi – trolig i tråd med klinisk praksis. Det er imidlertid ikke kjent om pasientene i tillegg anses uegnet for bendamustinbasert regime. Median alder er 69 og 70 år i hhv OfaClb- og Clb-armen. Om lag 1/3 er i Binetstadium A, det er i dag ikke indisert å behandle asymptotiske pasienter i Binetstadium A. Om lag 70% har 2 eller flere komorbiditeter. Del17p forekommer hos hhv 5% og 8% i OfaClb- og Clb armen, pasienter med denne mutasjonen vil normalt tilbys annen behandling i førstelinde.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Pasientkarakteristika i COMPLEMENT-1

| Studie OMB110911 (Complement-1) | Sammenlikning: Klorambucil | Intervensjon: Klorambucil + Ofatumumab |
|---|-------------------------------|--|
| N | 226 | 221 |
| Alder (median) | 70 (36-91) | 69 (35-92) |
| Kjønn (menn), n (%) | 140 (62%) | 142 (64%) |
| Binet stadium: | | |
| A | 70 (31%) | 77 (35%) |
| B | 87 (38%) | 74 (33%) |
| C | 69 (31%) | 70 (32%) |
| B symptomer | 120 (53%) | 118 (53%) |
| ≥2 komorbiditeter | 159 (70%) | 162 (73%) |
| Kreatinin-clearance < 70mL/min | 115 (51%) | 99 (45%) |
| Alder ≥65 år eller ≥2 komorbiditeter eller kreatinin-clearance < 70mL/min | 197 (87%) | 192 (87%) |
| CIRS-G | 8 (4-19) | 9 (4-21) |
| β-mikroglobulin ≥3500mg/L | 169/217 (78%) | 153/214 (71%) |
| Ikke mutert IGHV | 113/203 (56%) | 114/201 (57%) |
| 17p delesjon | 17/216 (8%) | 10/209 (5%) |
| 11q delesjon (uten 17p delesjon) | 24/216 (11%) | 39/209 (19%) |
| 12q or 13q delesjon or 6 delesjon (uten 17p eller 11q delesjon) | 111/216 (51%) | 119/209 (57%) |
| B-celle positiv | 110/213 (52%) | 100/208 (48%) |

Kilde: søknaden (Hillmen et al., 2015)

- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Metodevurderingen baserer seg på en kostnadsminimeringsanalyse der pasientpopulasjonen i Complement 1 anses mest relevant for norsk klinisk praksis. Til grunn for analysen er en indirekte sammenlikning av effekt av OfaClb og RClb hos pasienter med ubehandlet KLL som anses uegnet for fludarabinbasert terapi.
- Legemiddelverkets vurdering
Pasientene i innsendt dokumentasjon er uegnet for fludarabinbasert terapi, men det er usikkert om pasientene i tillegg er uegnet for bendamustinbasert terapi. Om lag 1/3 av pasientene er i Binet stadium A, disse vil normalt ikke bli ansett som aktuelle for behandling i klinisk praksis. Imidlertid er studiearmene godt balansert, slik at dette trolig ikke har betydning for utfallet av den indirekte sammenlikningen. Resultatet av effektsammenlikningen er svært avhengig av pasientenes nivå av beta2-microglobulin-nivå, det er ikke kjent hvilket nivå som er typisk for disse pasientene i Norge.
- Legemiddelverket mener pasientpopulasjonen i Complement-1 og den indirekte sammenlikningen i tilstrekkelig grad gjenspeiler norske forhold.

3.2 INTERVENSJON – BEHANDLING MED OFATUMUMAB

- Norsk klinisk praksis
Det er antatt at ofatumumab vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både mht. dosering, premedisinering og kombinasjonsbehandling. Riktignok er kombinasjon med bendamustin ikke del av denne metodevurderingen, og effekten av denne kombinasjonen anses svakt dokumentert. Ofatumumab administreres med en startdose på 300 mg på dag 1, etterfulgt av 1000 mg på dag 8 (første syklus), deretter 1000 mg på dag 1 av etterfølgende sykluser. Behandlingen gis i minimum 3 sykluser, og frem til den beste responsen eller maksimalt 12 sykluser (hver 28. dag). Når oral klorambucil gis som intermitterende behandling i tillegg til rituksimab anbefales 15 mg/m² i 4 dager hver 28. dag til maksimalrespons.
- Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Dosering, premedisinering og behandlingsvarighet av ofatumumab i COMPLEMENT-1 er i tråd med preparatomtalen. Doseringen av oral klorambucil avviker noe fra dagens anbefalinger, og er i studien 10 mg/m² i 7 dager hver 28. dag, med eventuell trinnvis reduksjon ved nøytropeni eller trombocyttopeni.

Ofatumumab ble administrert i minimum 3 sykluser, frem til «beste respons» i 3 eller maksimalt 12 sykluser. Median behandlingsvarighet var 6 sykluser i begge behandlingsarmer i COMPLEMENT-1. Dosereduksjon av klorambucil ble gjort hos 19% av pasientene i begge armer.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
Kostnadsminimeringsanalysen sammenligner kun kostnaden ved behandling av OfaClb med RClb. Kostnadene ved bruk av OfaClb bygger på dosering angitt i preparatomtalen, og gjennomsnittlig forbruk i COMPLEMENT-1.
- Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket vurderer at bruk av ofatumumab i den kliniske studien og den helseøkonomiske analysen gjenspeiler forventet bruk i klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er rimelig å legge behandlingsregimet og –varighet i COMPLEMENT-1 til grunn i den helseøkonomiske analysen.
- Legemiddelverket godtar dokumentasjon for intervensjon

³ en klinisk respons som ikke ble forbedret med 3 ytterligere behandlingssykluser

3.3 KOMPARATOR

- Norsk klinisk praksis
Metodevurderingen gjelder Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil for pasienter som er uegnet for både fludarabin- og bendamustinbasert terapi. For disse pasientene er det aktuelt å tilby behandling med rituksimab eller obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil. Klinikere som har vært Legemiddelverkets eksperter mener rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RClb) er mest relevant komparator.
- Innsendt klinisk dokumentasjon(i forhold til klinisk praksis)
Den pivotale effektstudien sammenligner OfaClb med Clb monoterapi. Legemiddelverket ba om ytterligere effektdokumentasjon, og Novartis sendte da dokumentasjon som indirekte sammenlignet effekten av OfaClb med RClb.
- Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)
I kostnadsminimeringsanalysen er RClb brukt som komparator. Dosering som er benyttet i kostnadsberegningene er basert på godkjent dosering i preparatomtalen og gjennomsnittlig forbruk i studien CLL-1.
- Legemiddelverkets vurdering
Klorambucil monoterapi er i dag svært lite brukt som førstelinjeterapi, og er derfor ikke aktuell som komparator i en helseøkonomisk analyse. Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil i førstelinjebehandling for samme pasientpopulasjon er i en metodevurdering funnet kostnadseffektiv, og behandlingen er besluttet innført. RClb er imidlertid fortsatt mest brukt som førstelinjeterapi for pasienter som er uegnet for fludarabin- og bendamustinbasert terapi, og Legemiddelverket mener derfor at RClb er den riktige komparator.
- Legemiddelverket godtar komparator i kostnadsminimeringsanalysen.

Legemiddelverket avslo Novartis sin initielt valgte komparator og ba om at RClb ble benyttet som komparator. Novartis sendte inn ny dokumentasjon som Legemiddelverket godtar.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

- Innsendt klinisk dokumentasjon:

Resultatene fra totalpopulasjonen i COMPLEMENT-1 studien var brukt i den opprinnelige søknaden som grunnlag for den relative effekten av OfaClb sammenliknet med Clb. Utfallsmål var PFS, OS, responsrater og tid til progresjon, og definisjonene er i tråd med praksis i kliniske studier og klinisk praksis. For å vise relativ effekt av OfaClb sammenliknet med den relevante komparatoren RClb ble det levert en indirekte sammenligning basert på studiene COMPLEMENT-1 og CLL 11.

Tabell 5 Observerte effektdata i CLL-11 og COMPLEMENT-1

| | CLL 11 | | COMPLEMENT-1 | |
|------------|-------------|------|--------------|------|
| | RClb | Clb | OfaClb | Clb |
| Median PFS | 16,3 | 11,1 | 22,4 | 13,1 |
| HR | 0,44 | | 0,57 | |
| 95% KI | 0,34 – 0,56 | | 0,45 – 0,72 | |

- Innsendt modell.

Den indirekte sammenligningen er utført av PenTag på vegne av britiske myndigheter (NICE) og gir informasjon om HR-PFS. Utfra dataene var det ikke mulig å gi robust informasjon om sammenligning av responsrater og totaloverlevelse. Se kapittel 2 for beskrivelse av den indirekte sammenligningen.

Tabell 6 Indirekte sammenligning av HR estimert fra studiene COMPLEMENT-1 og CLL 11

| Valgt pasientpopulasjon som utgangspunkt for ITC | OfaClb vs. Clb | RClb vs. Clb | RClb vs. OfaClb |
|--|----------------|--------------|-----------------|
| COMPLEMENT-1 pasienter | 0,57 | 0,55 | 0,96 |
| CLL 11 pasienter | 0,62 | 0,44 | 0,7 |

ITC: Indirect treatment comparison

Det er innsendt en kostnadsminimeringsanalyse. Forutsetningen for en slik enkel sammenligning av kostnader er at det er rimelig å anta at effekten (inkludert bivirkninger) er omtrent likeverdig. Utfra den indirekte sammenligningen, justert for ulikheter i pasientpopulasjon, er det rimelig å anta HR lik 1 for PFS, og at effekten på PFS er omtrent likeverdig for OfaClb og RClb når pasientpopulasjonen i COMPLEMENT-1 legges til grunn. Det mangler foreløpig sammenlignende data for responsrater og totaloverlevelse.

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar den indirekte sammenligningen av PFS som grunnlag for kostnadsminimeringsanalyse. Det er ingenting som tyder på at det er betydningsfulle forskjeller i effekt mellom OfaClb og RClb når pasientpopulasjonen i COMPLEMENT-1 legges til grunn. Imidlertid er det en iboende usikkerhet i indirekte sammenligninger, samt at det mangler robuste data for totaloverlevelse, slik at oppfatningen om omtrent likeverdig effekt kan endres med tilgang på mer og bedre data.

3.4.2 Bivirkninger

- Bivirkningsdataene er hentet fra COMPLEMENT-1. De er naivt sammenlignet med bivirkningsdata fra CLL11. Både behandling med OfaClb og RClb er forbundet med cytopenier, infeksjoner og infusjonsrelaterte reaksjoner. Det er ikke avdekket betydningsfulle forskjeller mellom behandlingene, og det er rimelig å anta at bivirkningsprofilen er omtrent likeverdig.
- I kostnadsminimeringsanalysen har Novartis inkludert kostnader for alvorlige bivirkninger som forekom hos 3% eller mer i studiene Complement-1 og CLL11.

- Innsendt analyse er en kostnadsminimeringsanalyse. Forutsetningen for en slik enkel sammenligning av kostnader er at det er rimelig å anta at effekten (inkludert bivirkninger) er omtrent likeverdig. Som beskrevet over mener Legemiddelverket at disse forutsetningene er tilstede. Dermed er det ikke relevant å inkludere bivirkningskostnader.
- Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon for bivirkninger som forutsetning for en kostnadsminimeringsanalyse. I og med at forutsetningen om omtrent likeverdig bivirkningsprofil er tilstede godtar Legemiddelverket ikke at kostnadsdata for bivirkninger regnes inn i analysen (se punkt 4.1.2). Dokumentasjonen er lite robust, og bygger på naiv sammenligning av studiedata der det ikke avdekkes betydningsfulle forskjeller. Erfaringer fra klinisk bruk og sikkerhetsoppdateringer kan endre oppfatningen og medføre at det senere avdekkes forskjeller mellom behandlingene.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Det er innsendt en kostnadsminimeringsanalyse. Forutsetningen for en slik enkel sammenligning av kostnader er at det er rimelig å anta at effekten (inkludert bivirkninger) er omtrent likeverdig. Det er derfor ikke aktuelt med ytterligere beregning av helsenytt/helsetap.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Novartis sendte initialt inn en økonomisk analyse (CUA) der ofatumumab (Arzerra) i kombinasjon med klorambucil (OfaClb) ble sammenlignet med klorambucil monoterapi (Clb). Etersom komparator ikke er representativ for norsk klinisk praksis, anser Legemiddelverket denne analysen som lite relevant. Legemiddelverket har derfor bedt om nye helseøkonomiske analyser med komparator rituximab i kombinasjon med klorambucil (RClb).

Det ble ettersendt en ITC som sammenligner OfaClb med RClb, samt en kostnadsminimeringsanalyse mellom disse to behandlingsalternativene. Novartis baserer denne forenklete helseøkonomiske vurderingen på resultatene fra innsendte ITC, og legger til grunn tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil for OfaClb og RClb. Legemiddelverket godtar en kostnadsminimeringsanalyse basert på innsendte ITC. For en mer detaljert beskrivelse av Legemiddelverkets vurdering av innsendte ITC, se Appendix 1.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Den innsendte økonomiske analysen er en kostnadsminimeringsanalyse, der kostnader ved behandling med OfaClb sammenlignes med RClb for den aktuelle pasientpopulasjonen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Novartis har valgt et begrenset samfunnsperspektiv som ligger nær helsetjenesteperspektivet uten mva.

- Legemiddelverket godtar valg av analyseperspektiv.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

I hovedanalysen til Novartis er det inkludert direkte kostnader i form av legemiddelkostnader (ofatumumab, rituximab og klorambucil), samt kostnader knyttet til alvorlige bivirkninger. Dosering er basert på SPC for de to førstnevnte, og det er antatt at hele pakker brukes per pasient (hetteglass kan ikke deles mellom pasienter). For klorambucil er kostnaden beregnet på kostnad per mg i den enkelte pakke (à 25 tbl.), ikke per tablett. Dosering av klorambucil er som i Complement-1 studien.

Tabell 7 Legemiddeldoseringer benyttet i kostnadsminimeringsanalysen

| | Dosering | Kilde |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Rituximab | | |
| Syklus 1 | 375 mg/m ² | Goede et al. (2015) |
| Syklus 2-6 | 500 mg/m ² | Goede et al. (2015) |
| Ofatumumab | | |
| Syklus 1 dag 1 | 300 mg | Hillmen et al. (2015) |
| Syklus 1 dag 2 | 1000 mg | Hillmen et al. (2015) |
| Syklus 2-6 | 1000 mg | Hillmen et al. (2015) |
| Klorambucil | | |
| Syklus 1-6: | | |
| Dag 1-7 | 10 mg/m ² | Hillmen et al. (2015) |

Tabell 8 Gjennomsnittlig antall behandlingssykluser og kroppsoverflate benyttet i kostnadsminimeringsanalysen

| | | Kilde |
|--|-------|-----------------------|
| Gjennomsnitt antall behandlingssykluser | | |
| Ofatumumab pluss klorambucil | 6,4 | Hillmen et al. (2015) |
| Rituximab pluss klorambucil | 5,71 | Goede et al. (2015) |
| Kroppsoverflate | | |
| | 1,839 | Hillmen et al. (2015) |

Det er brukt maksimal AUP for rituximab og klorambucil, og LIS-AUP-pris for ofatumumab. Antall behandlingssykluser med OfaClb og RClb er hentet fra kliniske studiedata fra hhv. Complement-1 og CLL11, som angitt i Tabell 8.

Det er i tillegg inkludert kostnader til bivirkninger, basert på alvorlige bivirkninger som forekom hos 3% eller mer i studiene Complement-1 og CLL11. Novartis konkluderer med at det ikke finnes betydelige forskjeller i kostnader forbundet med bivirkningsprofilene mellom de to behandlingalternativene, men har inkludert disse i kostnadsminimeringsanalysen. Denne estimerte kostnaden er rundt 180 NOK høyere for RClb sammenlignet med OfaClb.

- Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer doseringen legemiddelkostnadene er basert på til å være i tråd med gjeldende SPC for de aktuelle preparatene. Behandlingslengden er videre hentet fra de kliniske studiene, som også er utgangspunkt for effektsammenligningen. Med unntak av beregningen av kostnadene til klorambucil (som er beregnet ut i fra pris per mg, og ikke per tablett), vurderer Legemiddelverket beregningen av legemiddelkostnadene som plausible og trolig representative for norske forhold.

I forhold til legemiddelkostnadene har Legemiddelverket oppdatert legemiddelprisene til dagens gjeldende maksimal AUP og LIS-AUP, samt valgt å beregne kostnaden til klorambucil basert på pris per tablett (fremfor per mg).

Tabell 9 Legemiddelpriser brukt i Legemiddelverkets analyse

| Virkestoff | Handelsnavn | Styrke | Pakningsstr. | AUP m/mva | AUP u/mva | Evt LIS-AUP u/mva |
|-------------|-------------|----------|-------------------|-----------|-----------|-------------------|
| ofatumumab | Arzerra | 20 mg/ml | 1x50 ml (1000 mg) | 21971,2 | 17576,96 | |
| ofatumumab | Arzerra | 20 mg/ml | 3x5 ml (3x100 mg) | 6621,1 | 5296,88 | |
| rituksimab | MabThera | 10mg/ml | 2x10 ml (2x100mg) | 5475,50* | 4380,40* | - |
| rituksimab | MabThera | 10mg/ml | 1x50 ml (500 mg) | 13625,10* | 10900,08* | - |
| klorambucil | Leukeran | 2 mg | 25 tbl a 2 mg | 630,7 | 504,56 | - |

* Gjeldende fra 01.12.2016

Legemiddelverket har i tråd med forutsetningen lagt til grunn for kostnadsminimeringsanalysen (sammenlignbar effekt- og bivirkningsprofil mellom OfaClb og RClb) ekskludert bivirkningskostnader fra analysen. Det er heller ikke inkludert administrasjonskostnader i analysen. Legemiddelverket vurderer at doseringshyppighet og antall sykluser er lik nok til at det sannsynligvis vil være liten forskjell i administrasjonskostnader, og at det derfor er rimelig å utelukke disse kostnadene fra en kostnadsminimeringsanalyse.

- Legemiddelverket godtar i all hovedsak de direkte kostnadene inkludert i analysen, med unntak av kostnader til bivirkninger som Legemiddelverket har utelatt. Analysen er oppdatert med dagens gjeldende legemiddelpriser.

Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene fra Novartis sin kostnadsminimeringsanalyse viser at OfaClb har rundt [REDACTED] NOK lavere gjennomsnittlige legemiddelkostnader enn RClb per pasient. Dersom kostnader til alvorlige bivirkninger inkluderes, øker forskjellen i kostnader marginalt.

Tabell 10 Resultatet av firmaets kostnadsminimeringsanalyse: Behandlingskostnad per person

| Behandlingskostnad | Rituksimab + klorambucil | Ofatumumab + klorambucil | Inkrementell kostnad O+K vs. R+K |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Legemiddelkostnader | 122 341,81 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Bivirkningskostnader | 384,44 | 207,07 | -177,37 |
| Totalt | 122 726,26 | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har i hovedsak godtatt den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. Det er imidlertid gjort noen endringer i de inkluderte kostnadene:

- LIS-AUP for ofatumumab er oppdatert etter prisopplysninger fra LIS.
- Oppdaterte legemiddelpriser pr 1/12-2016
- Kostnader til alvorlige bivirkninger er ikke inkludert.
- Kostnaden til klorambucil er basert på pris per tablett, ikke per mg.

Tabell 11 Resultatet av Legemiddelverkets kostnadsminimeringsanalyse, Estimert gjennomsnittlig kostnad per pasient.

| | Rituksimab + Klorambucil | Ofatumumab + Klorambucil |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Behandlingskostnad 1. syklus | 16 693 | ██████████ |
| Behandlingskostnad påfølgende sykluser | 23 213 | ██████████ |
| Totalt* | 126 026 | ██████████ |
| Prisdifferanse | | ██████████ |

* totalt 5,71 og 6,40 behandlingssykluser for hhv. RClb og OfaClb.

Den estimerte gjennomsnittlige kostnaden per pasient er om lag 126.000 NOK for RClb og ██████████ NOK for OfaClb i analysen. Totalt sett har de endringene som Legemiddelverket har gjort i forhold til Novartis sin innsendte analyse påvirket resultatene i liten grad. Kostnadssammenligningen viser fortsatt gjennomsnittlig lavere legemiddelkostnader for OClb enn for RClb, med en estimert kostnadsbesparelse på rundt ██████████ NOK per pasient per år.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Det er ikke sendt inn slike analyser av kostnadsminimeringsanalysen.

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Den økonomiske analysen er basert på en kostnadsminimeringsanalyse, der det ikke etableres noen kostnadseffektivitet for behandling med OfaClb hos den aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert om nytte og kostnader ved bruk av OfaClb står i et rimelig forhold til nytte og kostnader ved dagens standardbehandling (RClb). Kostnadseffektiviteten til RClb har ikke tidligere blitt vurdert i Norge. En kostnadsminimeringsanalyse mot RClb vil derfor ikke kunne etablere OfaClb sin

kostnadseffektivitet. En kostnadsminimeringsanalyse mot RClb godtas imidlertid da denne behandlingen har vært benyttet i en årrekke og tidligere har vært brukt som komparator i tilsvarende metodevurderinger.

Det må imidlertid presiseres at siden den innsendte økonomiske analysen ikke etablerer OfaClb sin kostnadseffektivitet, vil ikke nødvendigvis denne rapporten kunne brukes som dokumentasjon på at OfaClb er kostnadseffektiv behandling ifb. med fremtidige metodevurderinger.

I hovedanalysen har OfaClb ikke dårligere effekt/bivirkningsprofil enn RClb, samtidig som behandlingen er kostnadsbesparende med dagens legemiddelpriser. På bakgrunn av dette vil det være rimelig å anta at OfaClb har en kostnadseffektivitet som er tilsvarende dagens standardbehandling RClb.

Rituksimab er gått av patent, og EMA utreder nå søknad om markedsføringstillatelse for biotilsvarende legemidler. Sannsynligvis vil det i nær fremtid være markedskonkurranse for rituksimab, og trolig lavere legemiddelpriser. Legemiddelprisen til rituksimab vil påvirke kostnadseffektiviteten til ofatumumab direkte, legemidlet med til enhver tid lavest pris vil være kostnadseffektivt gitt innsendte kostnadsminimeringsanalyse.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Behandling med OfaClb vil være et alternativ til førstelinjebehandling av KLL hos pasienter som ikke er aktuelle for fludarabin-basert behandling. Dagens standardbehandling for denne pasientgruppen er hovedsaklig RCl. Den estimerte gjennomsnittlige kostnaden er lavere for OfaClb enn for RClb. Kostnadsbesparelsen per pasient per år er om lag [REDACTED] NOK i kostnadsminimeringsanalysen.

Legemiddelverket vurderer det som mest realistisk at behandling med OfaClb vil ta markedsandeler fra RClb. Basert på den innsendte kostnadsminimseringanalysen vil det være rimelig å anta at introduksjon av behandling med ofatumuab i kombinasjon med klorambucil i liten grad vil påvirke budsjettet. På grunn av en marginalt lavere legemiddelkostnad for OfaClb sammenlignet med RClb er det potensielt mulig med en liten reduksjon av budsjettkostnadene.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket vurderer det som mest sannsynlig at innføring av behandling med ofatumumab i kombinasjon med klorambucil for den aktuelle pasientpopulasjonen i liten grad vil ha budsjettkonsekvenser. Denne vurderingen av basert på antagelsene over, og er usikre.

6 DISKUSJON

Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil (OfaClb) har i COMPLEMENT-1 studien vist klinisk relevant effekt sammenlignet med klorambucil monoterapi i tidligere ubehandlede pasienter med KLL, som ikke er egnet for fludarabinbasert behandling. Imidlertid er ikke klorambucil monoterapi særlig relevant som førstelinjebehandling i norsk praksis, heller ikke hos pasienter som er uegnet for fludarabinbasert terapi. Et mer relevant sammenligningsalternativ er rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RClb).

I forbindelse med en britisk metodevurdering utarbeidet myndighetene (NICE) en indirekte sammenligning av behandling med OfaClb og RClb basert på COMPLEMENT-1-studien og CLL-11-studien. Det ble da vist at det var rimelig å anta at effekten i form av PFS er omtrent likeverdig når pasientpopulasjonen i COMPLEMENT-1 legges til grunn. Det var ikke mulig å sammenligne totaloverlevelse eller responsrater på en robust måte.

På bakgrunn av den indirekte sammenligningen er det relevant å sammenligne OfaClb og RClb med en kostnadsminimeringsanalyse. Kostnadsminimeringsanalysen er en enkel sammenligning av direkte legemiddelkostnader ved behandlingene. Det er usikkerhet knyttet til sammenligning av effekt- og bivirkningsdata for OfaClb og RClb, men med dagens informasjon er det ikke avdekket vesentlige forskjeller.

Gitt disse forutsetningene vil det være slik at det rimeligste behandlingsalternativet er det mest kostnadseffektive. Når vi sammenligner dagens legemiddelpriser er behandling med OfaClb rimeligere enn behandling med RClb. Rituksimab er ikke lenger patentbeskyttet og det ventes inntreden av biotilsvarende legemidler, noe som trolig vil føre til lavere pris for rituksimab. Dersom prisen til rituksimab reduseres må prisen til ofatumumab også reduseres, slik at de totale kostnadene per pasient fortsatt er tilsvarende for de to behandlingsalternativene. I motsatt fall vil ikke OfaClb lenger kunne ansees som en behandling med en tilsvarende kostnadseffektivitet som RClb.

Dersom det kommer nye data som viser at én av behandlingene er vesentlig bedre enn den andre, er ikke lenger forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse til stede. Det må da utføres en ny helseøkonomisk analyse som tar høyde for en slik effektforskjell.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*

Kronisk lymfatisk leukemi er en alvorlig kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene.

- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*

Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil (OfaClb) har i en RCT vist bedre effekt på progresjonsfri overlevelse enn klorambucil monoterapi. Data for totaloverlevelse er umodne. Klorambucil monoterapi brukes imidlertid i liten grad som førstelinjebehandling, rituksimab i kombinasjon med klormabucil (RClb) vurderes som mest relevante sammenligningsalternativ. For å vise relativ effekt av OfaClb sammenlignet med RClb ble det levert en indirekte sammenligning som estimerer HR-PFS. Det er rimelig å anta at effekten på progresjonsfri overlevelse er omtrent likeverdig for behandlingene. Utfra dataene var det imidlertid ikke mulig å gi robust informasjon om sammenligning av responsrater og totaloverlevelse. Det er ikke avdekket ulikheter av vesentlig betydning. Legemiddelverket mener innsendt dokumentasjon er god nok til understøtte en kostnadsminimeringsanalyse. Dersom det kommer nye data som viser at én av behandlingene er vesentlig bedre enn den andre, er ikke lenger forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse til stede.

- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*

En kostnadsminimeringsanalyse sammenligner legemiddelkostnader ved behandlingene OfaClb og RClb. Når forutsetningene om at effekt- og bivirkninger ved behandlingene er omtrent likeverdige er tilstede, samtidig som det ikke er vesentlige forskjeller i kostnader til administrasjon, vil legemidlet med lavest pris være det mest kostnadseffektive. Med dagens priser er det LIS-prisen til ofatumumab som er lavest. Behandling med ofatumumab i kombinasjon med klorambucil kan derfor anses som kostnadseffektiv, gitt forutsetningene og svakhetene som legges til grunn i kapitlene over.

Legemiddelverket mener at behandling med ofatumumab i kombinasjon med klorambucil kan anses som omtrent likeverdig som behandling med rituksimab i kombinasjon med klorambucil og egne seg for prisforhandlinger/-anbud. I dag er det behandlingen med ofatumumab som har lavest pris i sammenligningen.

Statens legemiddelverk, 30-11-2016

Kristin Svanqvist (e.f.)

Anne Marthe Ringerud
Anja Schiel
Camilla Hjelm

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (nettversjon) 2015. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/forord>.
2. EMA. Preparatomtale Arzerra Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001131/WC500093091.pdf.
3. Hoyle M HN, Coelho H, Lowe J, Cooper C, Crathorne L, Peters J, Rudin C. Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: a critique of the submission from GSK. A Single Technology Appraisal. PenTAG, University of Exeter 2014.
4. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101-10.
5. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.

APPENDIKS 1 INDIREKTE SAMMENLIGNING

Studiene Complement-1 og CLL 11 har begge klorambucil monoterapi (Clb) som komparator-arm, men doseringen av Clb er ulik i de to studiene. Det anses likevel som tilstrekkelig belyst at Clb-armene er like nok til å utgjøre en felles komparatorarm og studiene COMPLEMENT-1 og CLL 11 kan derfor benyttes for en indirekte sammenligning.

Tabell 12 Observerte effektdata fra CLL 11 og COMPLEMENT-1

| | CLL 11 | | COMPLEMENT-1 | |
|------------|-------------|------|--------------|------|
| | RClb | Clb | OfaClb | Clb |
| Median PFS | 16,3 | 11,1 | 22,4 | 13,1 |
| HR | 0,44 | | 0,57 | |
| 95% KI | 0,34 – 0,56 | | 0,45 – 0,72 | |

Det er imidlertid viktige forskjeller i pasientkarakteristika, og det er utført indirekte sammenligninger med utgangspunkt i pasientkarakteristika for begge studier (hvh COMPLEMENT-1 og CLL 11).

Estimat for HR-PFS for RClb vs Clb (for pasientkarakteristika i COMPLEMENT-1)

I den indirekte sammenligningen ble ny «total» PFS-HR mellom RClb vs Clb i CLL11 estimert ved å justere og vekte for de fire pasientsubgruppene

- beta2-microglobulin
- alder
- Binet-stadium
- IgHV-mutasjonsstatus

Nivå av beta2-microglobulin viser seg å være svært utslagsgivende for HR-PFS (HR øker fra 0,44 til 0,62, ikke vist her). De andre faktorene påvirker HR-PFS mindre. Den nye, justerte HR-PFS mellom RClb vs Clb i CLL 11 (ved å benytte pasientkarakteristika fra (COMPLEMENT-1) er 0,55. Estimaten bygger på antagelser om at a) effektene er additive på log-hazard skala, b) kovariatene er ikke korelatert og c) det er ingen interaksjoner mellom kovariatene i behandlingseffekt.

Ideelt sett ville man estimere HR-PFS for hver kombinasjon av kovariat-grupperinger, og deretter finne gjennomsnittet over felles fordeling av kovariater. Dette krever imidlertid tilgang til underliggende individuelle pasientdata.

Estimat for HR-PFS for OfaClb vs Clb (for pasientkarakteristika i CLL-11)

I den indirekte sammenligningen justeres HR-PFS mellom OfaClb og Clb ved å estimere HR dersom OfaClb var inkludert som behandlingarm i CLL11-studien. Viktige forskjeller i baseline karakteristika mellom studiene fjernes slik at OfaClb og RClb sammenlignes under mer like betingelser. HR-PFS for OfaClb vs Clb analyseres separat for samme pasientgrupper som over, med unntak av alder som viste seg å ikke ha betydning.

Også her viser det seg at forskjeller i beta2-microglobulin mellom studiene har en stor påvirkning på HR-PFS. Også det å hensynta ulikhetene i Binet-nivå mellom studiene har en svært stor betydning, HR øker fra 0,57 i Complement-1 studien til 0,64 når pasientandelen i CLL benyttes. Den nye, justerte HR-PFS mellom OfaClb vs Clb øker noe, fra 0,57 til 0,62, dersom OfaClb hadde vært en arm i CLL 11.

De estimerte hazard ratioene for RClb vs OfaClb er oppsummert i tabellen under:

Tabell 13: 7 Indirekte sammenligning av HR estimert fra studiene COMPLEMENT-1 og CLL 11

| Valgt pasientpopulasjon som utgangspunkt for ITC | OfaClb vs. Clb | RClb vs. Clb | RClb vs. OfaClb |
|--|----------------|--------------|-----------------|
| COMPLEMENT-1 pasienter | 0,57 | 0,55 | 0,96 |
| CLL 11 pasienter | 0,62 | 0,44 | 0,7 |

ITC: Indirect treatment Comparison

Dersom ujusterte HR-PFS mellom RClb vs Clb og OfaClb vs Clb sammenlignes med Buchers metode, blir HR-PFS mellom RClb vs OfaClb 0,77 (95% KI 0,54, 1,09) – altså ser det ut til at RClb er mer effektiv enn OfaClb.

Dersom justerte HR-PFS utfra pasientkarakteristika i COMPLEMENT-1 sammenlignes med Buchers metode blir gjennomsnittlig HR-PFS mellom RClb vs OfaClb 0,96, RClb ser ut til å være marginalt mer effektiv. Gitt at HR er så nær 1, og usikkerheten som ligger i en indirekte sammenligning antar forfatterne og Novartis at HR-PFS mellom RClb vs OfaClb er 1, og dette utgjør deres hovedanalyse.

Dersom pasientkarakteristika i CLL legges til grunn, og HR-PFS sammenlignes med Buchers metode blir HR-PFS mellom RClb vs OfaClb 0,7, og RClb er mer effektiv enn OfaClb. Forfatterne betrakter dette som en sensitivitetsanalyse.

Forfatterne mener det er mest riktig å benytte studien med baseline karakteristika som er mest lik pasienter i klinisk praksis. Imidlertid monitoreres normalt ikke beta2-microglobulin-nivå eller IgHV-mutasjonsstatus i klinisk praksis, og det er dermed ikke kjent hvilke verdier som typisk forekommer i praksis. I mangel på informasjon om pasientkarakteristika i klinisk praksis mener forfatterne at pasientkarakteristika fra COMPLEMENT-1 egner seg best som hovedanalyse, blant annet fordi baseline PFS for Clb hentes her. Forfatterene mener imidlertid at det er nesten like relevant å anta at pasientkarakteristika i CLL 11-studien er relevant, og mener denne analysen er en viktig sensitivitetsanalyse.

Novartis viser til PenTAGutredningens vurderinger og mener i tillegg at studiedesignet i Complement-1, med tanke på dosering av Clb, best gjenspeiler norsk klinisk praksis.

Indirekte sammenligning responsrater og totaloverlevelse

Den indirekte sammenligningen (PenTag-utredningen) belyser også sammenligninger av responsrater og totaloverlevelse, men grunnet begrenset datatilgjengelighet, var det ikke mulig å justere for ulikheter i baseline pasientkarakteristika. I tillegg er overlevelsedata umodne, noe som gjør sammenligningene svært usikre. Resultatene peker i retning av bedre overlevelse for RClb enn OfaClb, men er som nevnt svært usikre.

APPENDIKS 2 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil 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 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.