

Refusjonsrapport

Nilotinib (Tasigna) til behandling av kronisk myelogen leukemi (KML).

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-11-2013

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

SUMMARY

Background

Nilotinib (Tasigna) is a new alternative for first-line treatment of newly diagnosed patients with chronic phase Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML). Novartis has applied for general reimbursement for Tasigna.

Clinical results

- The efficacy data are based on a head-to-head clinical study (ENESTnd) comparing nilotinib with imatinib in patients with newly diagnosed Ph+ CML
- The study shows that more patients achieve MMR (Major Molecular Response), which shows the number of cancer cells in the blood
- Furthermore, the study confirmed the relation between MMR and disease progression
- Fewer patients receiving nilotinib progressed to accelerated phase or blast phase than with imatinib

The Norwegian Medicines Agency has:

- Assessed the clinical study results statistically and medically
- Assessed the value added in gaining Life Years Gained (LYGs) and Quality Adjusted Life Years (QALYs) respectively towards increased treatment costs
- Taken into consideration increased survival, increased costs, increased Health Related Quality of Life, different time perspectives, different prices, different patent expiry dates and total effects with and without productivity effects.

The Norwegian Medicines Agency is of the opinion that:

- The added cost of using nilotinib instead of imatinib is approximately 373 000 NOK per QALY, based on today's price levels
- This is within what is usually perceived as cost effective
- When imatinib goes off patent [REDACTED] and price is reduced substantially, the added cost of using nilotinib is approximately 1,39 mill. NOK
- This is higher than what is usually perceived as cost effective
- The price of nilotinib and imatinib are essential for the results of the analysis
- The additional reimbursement costs can be estimated at 3,1 mill. NOK.

OPPSUMMERING

Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for virkestoff (Preparatet) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Tasigna er indisert ved behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.

Bakgrunn:

Det søkes om refusjon for nilotinib (Tasigna) som førstelinjebehandling i henhold til godkjent indikasjon. Anbefalt dose av nilotinib hos nylig diagnostiserte pasienter med KML i kronisk fase er 300 mg BID.

Effektdataene bygger på en head-to-head studie hvor effekten av nilotinib sammenlignes med imatinib (Glivec) hos pasienter med nylig diagnostisert Ph+ KML. Studien viser at flere pasienter oppnår MMR, som er et mål på antall kreftceller igjen i blodet med nilotinib enn med imatinib. Resultatene fra studien bekrefter sammenhengen mellom målt respons og sykdomsprogresjon. Studien viser også at færre pasienter som fikk nilotinib progredierte til akselerert fase eller blast fase sammenlignet med imatinib.

Refusjonssøker har levert inn en legemiddeløkonomisk analyse av Markovkjedetype som baseres på dataene fra head-to-head studien, der kostnad pr vunnet leveår og kostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår er anslått. Legemiddelverket har justert noe på forutsetningene i innsendt analyse, og kommer frem til et anslag for merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår på 373 000 kr, mot søkers anslag på 17 000 kr. Dette er likevel normalt innenfor hva som anses som kostnadseffektivt, også gitt sykdommens alvorlighet.

Etter at imatinib går av patent [REDACTED], er anslaget for merkostnad pr QALY 1,39 mill. kr.

Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at nilotinib er kostnadseffektivt sammenlignet med imatinib for nylig diagnostisert Ph+ KML i kronisk fase frem til imatinib går av patent, gitt dagens priser på nilotinib.

Legemiddelverket anslår at merutgiftene for folketrygdens legemiddelbudsjett i 2018 er 3,1 mill. kr.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at nilotinib (Tasigna) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 01-12-2013 frem til og med 31-12-2016 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv kronisk myelogen leukemi (Ph+ KML) i kronisk fase						
<u>Refusjonskoder:</u>						
ICPC			ICD			
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår	
B73	Leukemi	-	C92.1	Kronisk myelogen leukemi		
<u>Vilkår:</u> -						

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	4
SØKNADSLOGG	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM (KRONISK MYELOGEN LEUKEMI)	9
1.2 BEHANDLING	10
1.2.1 <i>Behandling med nilotinib (Tasigna)</i>	11
1.2.2 <i>Behandling med komparator (imatinib/Glivec)</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)	11
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 <i>Relevans for refusjonssøknaden (PICO)</i>	13
2.2.2 <i>Kvalitet av dokumentasjonen</i>	14
2.2.3 <i>Oppsummering</i>	14
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV NILOTINIB (TASIGNA)	14
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	14
3.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	15
3.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	15
3.1.3 <i>Intervensjon</i>	15
3.1.4 <i>Komparator</i>	16
3.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt</i>	16
3.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	18
3.2 RESULTATER	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	20
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	20
3.4.1 <i>Relevans av analysen mht søkt PICO</i>	21
3.4.2 <i>Modellstruktur</i>	21
3.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	22
3.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	22
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	23
3.5.1 <i>Andre linje behandling i komparatorarmen i modellen</i>	23
3.5.2 <i>Tid for oppstart av behandling</i>	23
3.5.3 <i>Indirekte effekter</i>	23
3.5.4 <i>Dosering av imatinib (Glivec)</i>	24
3.5.5 <i>Generisk imatinib om 3-4 år</i>	24
3.6 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV ALVORLIGHET	24
3.7 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE HELSEØKONOMISKE VURDERING.....	26
4 SAMLET VURDERING KLINISKE DATA OG LEGEMIDDELØKONOMI	27
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	27
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	28
5.1 SØKERS BUDSJETTANALYSE.....	28
5.2 LEGEMIDDELVERKETS BUDSJETTANALYSE	31
5.3 KONKLUSJON BUDSJETTVERKNINGER.....	34
6 KONKLUSJON	34

7	REFERANSER	35
8	APPENDIKS A	37

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Tassigna

Virkestoff: Nilotinib

Indikasjon: Tassigna er indisert ved behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase.

ATC-nr: L01XE08

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 28-05-2013

Saksbehandling startet: 04-06-2013

Opphold i saksbehandlingen: 0 dager

Vedtak fattet: 20-11-2013

Saksbehandlingstid: 169 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Underliggende helseproblem (Kronisk myelogen leukemi)

Kronisk myelogen leukemi (KML) er en form for kreft hvor stamceller i benmargen vokser og deler seg uhemmet. Flere enn 90 % av pasientene har det såkalte Philadelphiakromosomet (Ph), som oppstår ved en translokasjon mellom kromosom 9 og 22. Resultatet av translokasjonen er et nytt hybridgen, BCR-ABL som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet.

Det diagnostiseres omtrent 45 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er høyest omkring 60 års alder [1].

KML er aktuell diagnose ved leukocytose, trombocytose, splenomegali eller allmennsymptomer. Symptomene kan være uttalte, med slapphet, feber, nattesvette, blødningstendens, vekttap og eventuelt skjelettsmerter og tyngdefornemmelse under venstre kostalbue. Ofte mangler symptomer helt og i mange tilfeller oppdages KML tilfeldig i forbindelse med rutinemessig blodprøvetaking.

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser:

- **Kronisk fase** er betegnelse på stabil sykdom med tilnærmet normal allmenntilstand og normale blodverdier.
- **Akselerert fase (AF)** er en oftest kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastfase.
- **Blastfase eller blastkrise (BF)** defineres som > 30 % blaster av leukocytter i perifert blod og/eller av kjerneholdige celler i benmargen eller ekstramedullær sykdom, uten blastøkning i BM.

Sykdomsutviklingen er forbundet med økende behandlingsresistens.

De fleste er i *kronisk fase* på diagnosetidspunktet; om sykdommen forblir ubehandlet, inntreer som regel en *akselerert fase* der symptomene tiltar og behandlingsresponsen blir dårligere. Denne fasen kan vare i inntil ett år og går ofte over i *blastfase*. Når blastfase oppstår, likner sykdomsbildet akutt leukemi.

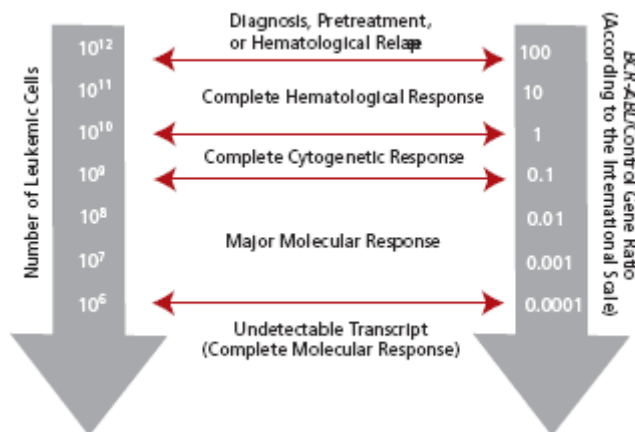
Behandlingen av KML pasienter følges ved en rekke laboratorieprøver. Respons kan inndeles som følger:

Hematologisk respons (HR) forutsetter Hb >11 g/dl, leukocytter innenfor referanseområdet med < 5 % metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen blaster i blod, normalt blodplatetall, ikke palpabel milt.

Cytogenetisk respons (CyR) kan være komplett (CCyR) eller partiell (PCyR). Begrepet "major" cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons. CCyR

er en sentral variabel ved behandling av KML pasienter. Oppnåelse av CCyR betyr at pasienten responderer på behandlingen.

Molekylær respons (MR): Måling av BCR-ABL-transkriptet brukes for kvantifisering av minimal restsykdom. Det er laget en internasjonal skala (IS), slik at resultater verden over skal bli sammenlignbare. Begrepet ”major molekylær remisjon” (MMR) benyttes dersom mengden transkript er redusert med 3 log (dvs > 1000 ganger reduksjon) fra utgangspunktet for en referansepopulasjon av KML-pasienter ved debut, omtales heretter som MR3.0. Oppnå MR3.0 er sjansen for progresjon svært lav. Nye begreper for å måle sykdom er MR4.0=0,01 %, MR4.5=0,0032 % og MR5.0=0,001 % av BCR-ABL-transkriptet.



Kilde: Baccarani et al. 2006 [2]

Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlig sykdom anses oppfylt

1.2 Behandling

Tidligere ble stamcelletransplantasjon brukt som primærbehandling. Innføringen av tyrosinkinase-hemmere (TKI) som førstelinjebehandling har ført til betydelig forlenget overlevelse av pasienter med KML. Målet med dagens KML-behandling er å beholde pasientene i kronisk fase, ved å oppnå størst mulig reduksjon av antall kreftceller i blodet.

Effekten av TKI ved gitte tidspunkter er prognostisk viktig og må følges opp med hyppige hematologiske tellinger og biokjemi for overvåking av organfunksjoner til stabil hematologisk respons. Cytogenetisk undersøkelse av benmarg gjøres etter 3 og 6 måneders behandling, senere hver 6 måned til stabil CCyR er oppnådd, deretter årlig til stabil MR3.0.

I de nasjonale retningslinjene for behandling av KML [1] er anbefalingene at TKIene imatinib, nilotinib og dasatinib er førstevalg for behandling av pasienter med KML og at

andregenerasjons TKIene dasatinib og nilotinib er førstevalg ved imatinib-resistens eller – intoleranse. Bosutinib og ponatinib er et supplement til dasatinib og nilotinib.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode er oppfylt

1.2.1 Behandling med nilotinib (Tasigna)

Nilotinib er et oralt administrert legemiddel som inhiberer BCR-ABL tyrosin kinase dannet av Ph⁺ kromosomet. På samme måte som imatinib binder nilotinib BCR-ABL i proteinets inaktive konformasjon og stabiliserer proteinet i denne konformasjonen. Nilotinib har også vist å ha aktivitet mot 32 av 33 imatinib resistente BCR-ABL mutasjoner in vitro [3].

Anbefalt dose av nilotinib er 300 mg to ganger daglig. Dosen bestemmes individuelt og det kan være aktuelt med midlertidig stopp av behandling eller reduksjon av dose på grunn av hematologisk toksisitet.

Nilotinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har QTc-forlengelse, eller pasienter med risiko for å utvikle dette ettersom det er vist at nilotinib forlenger hjertets ventrikulære repolarisering.

1.2.2 Behandling med komparator (imatinib/Glivec)

Imatinib er indisert til behandling av voksne pasienter med Ph⁺ og/eller BCR-ABL positiv KML i alle sykdomsfaser. Imatinib har en bredere indikasjon enn nilotinib, det henvises til SPC [4] for Glivec for nærmere beskrivelse av godkjent indikasjon for imatinib. Anbefalt dose av imatinib er 400 mg daglig i kronisk fase.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR VIRKESTOFF (PREPARAT)

Resultater fra ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients) studien utgjør den sentrale effektdokumentasjonen for bruksområdet det er søkt refusjon for. Studien sammenligner effekt og sikkerhet av nilotinib versus imatinib hos ny diagnostiserte Ph⁺ KML -pasienter. Dette er en randomisert, multisenter, open-label fase III studie. Hoved publikasjonen Saglio et al. [5] er basert på 12 måneders data som var primær oppfølgingstid. Studien fortsatte å følge pasientene over tid og søker har levert inn publiserte data for 24 måneder [6] og 36 måneder [7].

For å begrense datamengden fokuseres det på data fra 12 og 36 måneder, samt kun for den relevante styrken 300 mg BID av nilotinib. Doser av nilotinib 400 mg BID ga ingen bedre effekt og i tillegg ga det en trend til lavere tolerabilitet i studien.

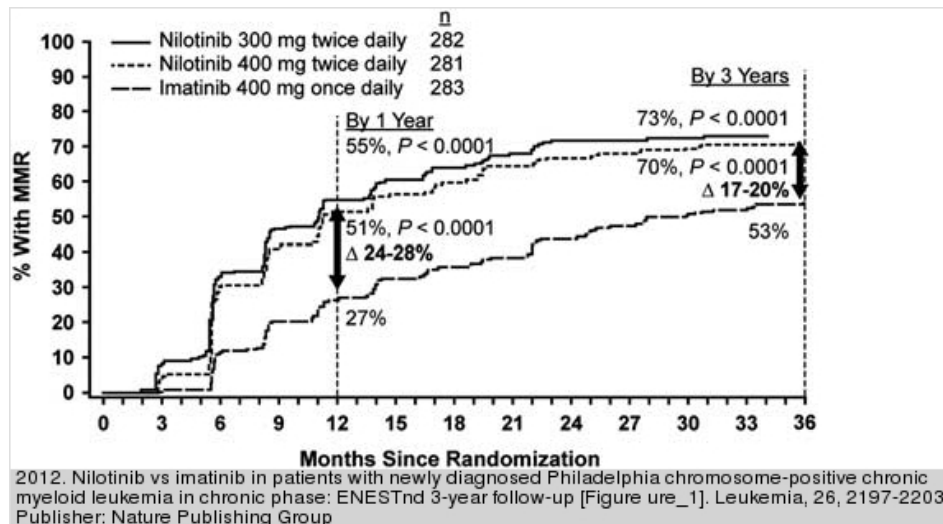
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Totalt ble 846 pasienter inkludert i ENESTnd studien. Randomisering av pasientene ble stratifisert på bakgrunn av Sokal risiko score ved diagnosetidspunkt. Denne scoren er basert på alder, milstørrelse, prosentandel basofile, eosinofile og myeloblaser i perifert blod. Sokal score har prognostisk betydning og danner grunnlaget for pasientens risiko for sykdomsprogresjon. Behandlingsrespons er allikevel den mest prediktive prognostiske faktor.

Primært endepunkt var MMR ved ett år. Andre endepunkter var MMR MR4.0 og MR4.5 etter 3 år, tid til progresjon til AF/BF, progresjonsfri overlevelse, hendelsesfri overlevelse (hendelse definert som tap av respons dvs. både hematologisk respons, partiell respons eller CCyR, progresjon til AF/BF eller død) og overall survival (OS).

Resultater

Det primære endepunktet var MMR ved måned 12. Andelen av pasienter som oppnådde MMR ved 12 måned var henholdsvis 44 % og 22 % ($p < 0,0001$) i nilotinib- og imatinib-armen. Effektforskjellen opprettholdes også etter 36 måneder, se figur 1. I løpet av 36 måneder har 53 % av imatinib pasientene oppnådd MMR, mot 73 % av pasientene på nilotinib.



Figur 1: Kumulativ insidens av MMR

Andelen pasienter som oppnådde MR4.0 ved år 3 var signifikant høyere for nilotinib versus imatinib (50 % vs 26 %). Molekylær respons var også dypere hos pasienter som oppnådde MMR på nilotinib, 70 % nådde MR4.0 og 46 % MR4.5. Sammenlignet var det 52 % av pasientene som nådde MR4.0 og 33 % som nådde MR4.5 på imatinib.

Etter 3 år hadde 17 pasienter progrediert til AF/BF (ekskludert klonal evolusjon), 2 (0,7 %) pasienter i nilotinib-armen og 12 (4,2 %) pasienter i imatinib-armen. Når klonal evolusjon var et kriterium for progresjon til AF var antallet pasienter som progredierte til AF/BF

henholdsvis 2 (0,7 %) i nilotinib-armen og 17 (6,0 %) i imatinib-armen. Median OS for pasienter som progredierte til AF/BF på enhver behandling i studien var 10,5 måneder.

ENESTnd – studien rapporterte en signifikant trend i forskjell i progresjonsfri overlevelse mellom nilotinib og imatinib ved 3 års oppfølging (96,9 % versus 94,7 %) til fordel for nilotinib. Estimert overlevelseshastighet var 95,1 % for nilotinib og 94,0 % for imatinib, en ikke-signifikant trend til forskjell i OS fordel nilotinib. Dersom man kun så på KML-relatert død, var OS signifikant høyere i nilotinib-armen sammenlignet med imatinib-armen.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO) ¹

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Effektdokumentasjonen for nilotinib baserer seg på pasientpopulasjonen som deltok i ENESTnd- studien. Studien inkluderte nylig diagnostiserte Ph⁺ KML – pasienter med en gjennomsnittsalder på 47 år. Studiepopulasjonen inkludert i studien er relevant, men de inkluderte pasientene er litt yngre enn hva norske ny diagnostiserte KML-pasienter er i klinisk praksis.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Behandling med nilotinib i ENESTnd ble gitt i to ulike doser hhv. 300 mg BID og 400 mg BID. Nilotinib 300 mg BID hadde bedre sikkerhetsprofil enn 400 mg BID, dette resulterte i anbefaling i preparatomtalen om bruk av 300 mg BID så lenge den er til nytte for pasienten. Behandling med nilotinib 300 mg BID er det som trolig vil gjenspeile klinisk praksis, de norske retningslinjene anbefaler også 300 mg BID til behandling av KML i kronisk fase [1].

Komparator i forhold til klinisk praksis

Kontrollarm i studien fikk imatinib 400 mg. Per i dag er det dette som er førstevalget for behandling av nylig diagnostiserte Ph⁺ KML – pasienter, og som anses som relevant komparator i forhold til klinisk praksis.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Primærendepunktet i studien er MMR ved måned 12. Andre inkluderte endepunkter var blant annet andel av MMR, MR4.0 og MR4.5 ved år 3, tid til progresjon til AF/BF og OS. Både de norske og de europeiske retningslinjene konstaterer at behandlingsrespons er en sterk prognostisk faktor. Grunnet kort oppfølgingstid i studien har blant annet NICE utført en systematisk oversikt for å evaluere evidens for bruk av cytogenetisk respons og

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

molekylær respons som surrogatendepunkt for overlevelse. NICE konkluderte med at pasienter som oppnådde MMR ved måned 12 hadde bedre langtids (opptil 7 år) overlevelse og progresjonsfri overlevelse enn pasienter som ikke hadde oppnådd MMR ved måned 12 etter behandlingsstart.

Legemiddelverket konkluderer med at det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som effektestimater i studien.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

ENESTnd-studien er en internasjonal, multisenter, open label fase III studie av god kvalitet. En open label studie kan potensielt påvirke resultatene, men ettersom endepunktene i denne studien er objektive er det liten sannsynlighet for at har blitt påvirket i noen grad. Baseline karaktrestikken er godt balansert mellom behandlingsgruppene og reflekterer omsøkt pasientpopulasjon.

2.2.3 Oppsummering

Effektdataene fra ENESTnd studien viser at andel pasienter med MMR ved 12 måneder var statistisk signifikant høyere i nilotinib-armen sammenlignet med imatinib-armen. Signifikant færre pasienter progredierte til AF/BF sammenlignet med imatinib. Ved progresjon til AF/BF er median overlevelse 10,5 måneder. Studien viste ikke signifikant forskjell på OS, dette kan skyldes at det er for få hendelser i hver av gruppene i løpet av 3 år.

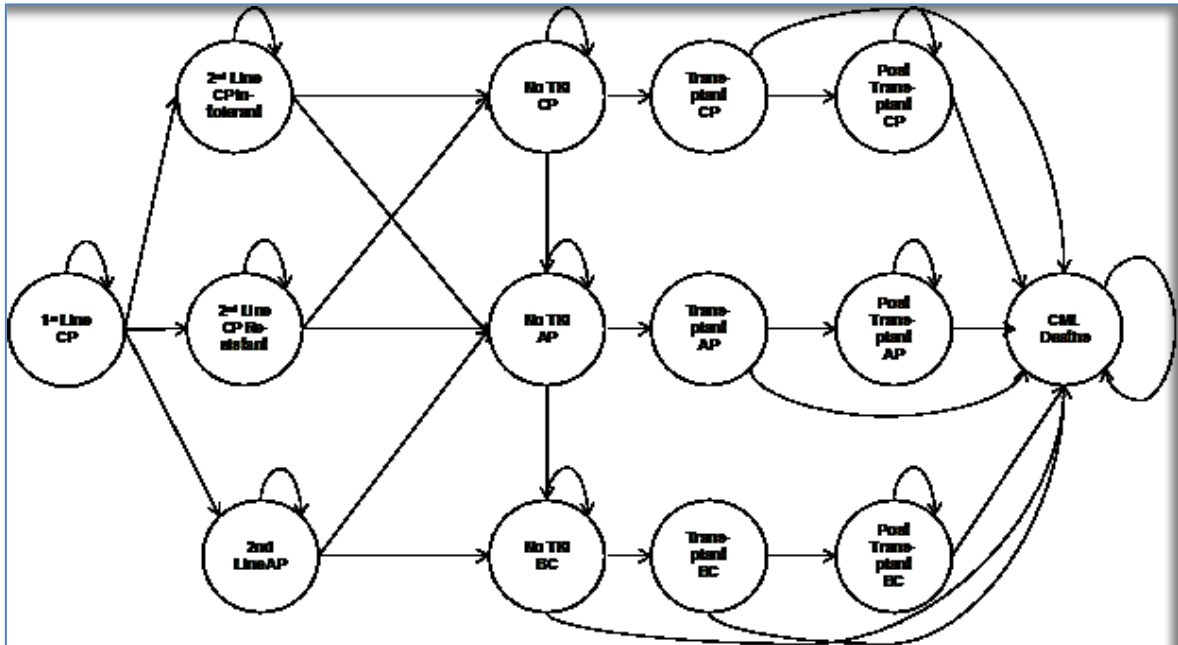
Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV NILOTINIB (TASIGNA)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Refusjonssøker har sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse for førstelinje behandling av kronisk myelogen leukemi (KML) med nilotinib (Tasigna), med imatinib (Glivec) som komparator basert på head-to-head klinisk studium.

Modellstrukturen fremgår av etterfølgende figur:



Figur 2: Markov modell for nilotinib

Modellen følger pasienten fra diagnose og igangsetting av behandling i kronisk fase frem til pasienten dør. Målet med behandlingen er å utsette eller forhindre at pasientene progredierer fra kronisk fase til akselerert fase og deretter blast fase, der dødeligheten er vesentlig høyere enn i kronisk fase.

3.1.1 Analyseperspektiv

Base case analysen er basert på et begrenset samfunnsperspektiv, uten produksjonseffekter. I modellen er tidspunktet for diagnose og behandlingsstart satt til 47 år, tidshorisont i modellen er 53 år, slik at pasienten følges frem til år 100. I modellen kan man velge om produksjonseffekter skal inkluderes eller ei.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen er hentet fra ENESTnd studien og består av nylig diagnostiserte Ph^+ KML – pasienter. Det er i henhold til Helsedirektoratets nylig reviderte retningslinjer [1] ca. 45 pasienter som får diagnostisert KML årlig. Det er videre mellom 300 og 400 pasienter som behandles for denne sykdommen til enhver tid.

3.1.3 Intervensjon

Intervensjonen i den helseøkonomiske modellen består av umiddelbar igangsetting av behandling med tyrosin-kinase inhibitoren nilotinib (Tasigna), etter diagnostikk av KML. Dosering er 300 mg to ganger daglig.

3.1.4 Komparator

Komparatoren i søknaden består av umiddelbar igangsetting av behandling med tyrosin-kinase inhibitoren imatinib (Glivec), etter diagnostikk av KML. Dosering er 400 mg daglig.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Modellen beregner antallet leveår for både nilotinib og imatinib for en gjennomsnittspasient og kommer så frem til antall vunne leveår ved behandling med nilotinib sammenlignet med imatinib (Life Years Gained, LYGs). Tilsvarende beregnes antall kvalitetsjusterte vunne leveår (Quality Adjusted Life Years Gained, QALYs).

Søkeren har tatt utgangspunkt i følgende data fra ENESTnd studien i den legemiddeløkonomiske analysen som vist i tabell 1.

Tabell 1, Fordeling av pasienter etter 12 måneder (ikke justert)

	Tasigna® 300 mg BID N = 282 n (%)	Glivec® 400 mg QD N = 283 n (%)
Alle randomiserte	282 (100 %)	283 (100 %)
Randomiserte, men ikke behandlet	3 (1 %)	4 (1 %)
Står på studiemedisin	268 (95 %)	274 (97 %)
Står på behandling	236 (84 %)	224 (79 %)
Avsluttet behandling som følge av:	46 (16.3 %)	59 (20.8 %)
Intoleranse (1)	19 (6.7 %)	25 (8.8 %)
Resistens (2)	10 (3.5 %)	16 (5.7 %)
Sykdomsprogresjon (3)	2 (0.7 %)	10 (3.5 %)
Død	2 (0.7 %)	0 (0.0 %)
Annet (4)	13 (4.6 %)	8 (2.8 %)

1) Bivirkninger/ unormale lab verdier/ unormale test verdier

2) Suboptimal respons eller behandlingssvikt

3) Sykdomsprogresjon (AF eller BF), etter vurdering av utprøver

4) Pasientens tilstand gjør at det ikke lenger er behov for studiemedisin, får ikke tak i deltakeren, protokollavvik, pasient ønsker ikke lenger å delta.

Kilde: Refusjonssøknaden

Tabell 2 presenterer responsen til pasientene 12 måneder etter oppstart av behandling slik den ble rapportert i ENESTnd studien.

Tabell 2, Pasientenes respons 12 måneder etter oppstart, ENESTnd studien (ikke justert)

	Tasigna® 300 mg BID N = 282 n (%)	Glivec® 400 mg QD N = 283 n (%)
All randomiserte	282 (100%)	283 (100%)
BCR-ABL ratio (%) tilgjengelig	242 pasienter	235 pasienter
MMR	124 (44.0%)	63 (22.3%)
=<0.0032 %	12 (4.3%)	1 (0.4%)
>0.0032 % - =<0.01 %	21 (7.4%)	10 (3.5%)
>0.01 % - =<0.1 %	91 (32.3%)	52 (18.4%)
>0.1 % to <=1.0 % (CCyR uten MMR)	95 (33.7%)	95 (33.6%)
>1.0-<=10 % (MCyR uten CCyR)	20 (7.1%)	61 (21.6%)
>10 %	3 (1.1%)	16 (5.7%)
Atypisk transkript ved baseline	5 (1.8%)	2 (0.7%)
Pågående eller avsluttet som følge av protokollavvik/død eller annet	35 (12.4%)	38 (13.4%)

Kilde: Refusjonssøknaden

Ifølge søker var det imidlertid noen pasienter i ENESTnd analysen som avsluttet behandlingen av studie/protokoll relaterte årsaker. For disse pasientene opplyses det at data på BCR-ABL ratio enten ikke var tilgjengelig, manglende eller pågående. Disse pasientene utelukkes derfor i den legemiddeløkonomiske analysen, og følgende justerte data som vist i tabell 3 benyttes:

Tabell 3: ENESTnd pasient distribusjon og respons ved måned 12 (justert)

	Tasigna® 300 mg BID N = 266 på behandling N = 239 med BCR-ABL ratio n (%)		Glivec® 400 mg QD N = 271 på behandling N = 219 med BCR-ABL ratio n (%)	
	Fortsatt på behandling	233	87.6 %	220
Avsluttet behandling som følge av;	33	12.41 %	51	18.82 %
Intoleranse (1)	19	7.14 %	25	9.23 %
Resistens (2)	10	3.76 %	16	5.90 %
Sykdomsprogresjon (3)	2	0.75 %	10	3.69 %
Død	2	0.75 %	0	0.00 %
BCR-ABL ratio (%) (betinget av behandling)				
MMR (=<0.1 %)	124	51.88 %	63	28.77 %
CCyR uten MMR (>0.1 % to <=1.0 %)	95	39.75 %	95	43.38 %
MCyR uten CCyR (>1.0-<=10 %)	20	8.37 %	61	27.85 %
Total	239	100.0 %	219	100.0 %

Kilde: Refusjonssøknaden

3.1.6 Kostnader (input data)

Søker har lagt til grunn følgende legemiddelpriser AUP i analysen, med standard dosering (400 mg imatinib og 600mg nilotinib):

Årspris Imatinib (GLIVEC)	271 224
Årspris Dasatinib (SPRYCEL)	455 810
Årspris Nilotinib (TASIGNA) rabatt	297 019
Årspris Nilotinib (TASIGNA) eks rabatt	325 066

Med søkers forutsetninger om gjennomsnittlig doser for imatinib og nilotinib, der beregnet dose er 10 % høyere enn standarddose for imatinib (445mg) og beregnet dose for nilotinib er 5 % lavere (571mg) enn standard dose, er årsprisen for nilotinib lavere enn for imatinib, frem til forventet patentutløp og innføring av trinnpris på imatinib med 55 % rabatt.

Følgende oppfølgingskostnader er lagt til grunn i modellen:

Element	Kostnad, kr
Poliklinisk konsultasjon, DRG 917A	2 091
Polymerasekjedereaksjonsanalyse (PCR)	4 900
Sykehusinnleggelse KML, DRG 404 Lymfom & ikke-akutt leukemi	46 626
Allogen benmargstransplantasjon, DRG 481 A/B	1 463 129

Kilde: Refusjonssøknaden

Følgende bivirkningskostnader er lagt til grunn i modellen:

Element	Kostnad, kr
Trombocytopeni grad 3 og 4	32 504
Nøytropeni grad 3 og 4	30 758
Anemi grad 3 og 4	46 626
Pleural effusjon alle grader	15 779
Perifert ødem grad 3 og 4	2 121

Kilde: Refusjonssøknaden

3.2 Resultater

I søkers base case scenario, ut fra et helsetjenesteperspektiv, blir resultatene som følger:

	Glivec®	Tasigna®	Forskjell
Kostnader, diskontert	kr 3 956 714	kr 3 976 486	kr 19 772
Kostnadsforskjell, diskontert			kr 19 772
Forventet levetid	26,77	29,73	2,95
Forventet levetid, diskontert	15,32	16,57	1,25
QALY	22,30	24,95	2,65
QALY, diskontert	12,74	13,90	1,16

Kostnadseffektivitet

Kostnad per vunnet leveår kr 15 790

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) kr 17 088

Kilde: Refusjonssøknaden

Resultatene viser at samlede kostnader for sykdomsforløpet er marginalt høyere for behandling med nilotinib.

Levetiden (udiskontert) ifølge modellen øker med tre år, gitt forutsetning om alder for pasienten ved oppstart av behandling på 47 år.

Antall vunnede, diskonterte QALYs er beregnet til 1,16.

Merkostnad per vunnet QALY blir dermed i dette scenarioet 17 088 kr. Merkostnad per vunnet leveår blir 15 790 kr.

I et scenario der det legges et begrenset samfunnsperspektiv til grunn kommer unngått produktivitetstap i tillegg, og resultatene blir da som følger:

	Glivec®	Tasigna®	Forskjell
Kostnader, diskontert	kr 3 956 714	kr 3 976 486	kr 19 772
Produktivitet, diskontert	kr 7 947 168	kr 8 645 987	kr 698 819
Kostnadsforskjell, diskontert			-kr 679 047
Forventet levetid	26,77	29,73	2,95
Forventet levetid, diskontert	15,32	16,57	1,25
QALY	22,30	24,95	2,65
QALY, diskontert	12,74	13,90	1,16

Kostnadseffektivitet

Kostnad per vunnet leveår -kr 542 267

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) -kr 586 863

Kilde: Refusjonssøknaden

Her blir ifølge søker behandling med nilotinib fremfor imatinib i førstelinje for KML en dominant strategi, dvs. billigere og bedre, siden merkostnaden pr vunnet leveår er negativ. Nedenstående tabell 4 gir en nærmere oversikt over data for effekt av behandling:

Tabell 4: Oversikt over data for effekt av behandling

Helseeffekt	Glivec®	Tasigna®	Δ
Generell overlevelse ved 12 mnd.	0,985865724	0,989361702	0,003495978
Generell overlevelse ved 5 år	0,923435776	0,95224309	0,028807315
Generell overlevelse ved 10 år	0,819921443	0,879289849	0,059368407
Sannsynlighet for KML relatert død	0,370628457	0,262011187	-0,108617269
Leveår i KF, ikke diskontert	25,96427318	29,19632811	3,23205493
Leveår i AF, ikke diskontert	0,447828016	0,283931198	-0,163896818
Leveår i BF, ikke diskontert	0,363296289	0,248023523	-0,115272765
Forventet levetid, år	26,77539748	29,72828283	2,952885347
Forventet levetid, år, diskontert	15,32229714	16,57444596	1,252148821
QALY	22,30154486	24,94992162	2,648376753
QALY, diskontert	12,74458611	13,90158937	1,157003258

Kilde: Refusjonssøknaden

Utover det som er redegjort for tidligere i kapitlet fremgår det av tabellen hvor lenge en anslår levetid i kronisk fase, i akselererende fase og i blast fase, som gjenspeiler viktigheten av å unngå progresjon til de to sistnevnte fasene.

3.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Basert på sin analyse har søker fremstilt et tornadodiagram vist i appendiks A, som viser hvilke forutsetninger som har størst innvirkning på analyseresultatene.

Som det fremgår av diagrammet, er de viktigste faktorene som påvirker resultatet mest pris på og dosering av legemidlene, i tillegg til inklusjon av produksjonseffekter.

En kommer nærmere tilbake til forutsetningen om prisutvikling på imatinib senere.

I tillegg vil valget av kortere tidshorisont enn 53 år forbedre kostnadseffektiviteten. Dette kommer av at en stor del av den relative fordelen med nilotinib oppnås tidlig i sykdomsforløpet, ved ca. 10 år.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

Legemiddelverket har vurdert den innsendte analysen kritisk, blant annet basert på innhentet informasjon fra nye norske og europeiske retningslinjer, informasjon fra det norske kliniske miljø, ytterligere informasjon fra søker samt HTA-vurderinger internasjonalt [8, 9].

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Novartis' innsendte analyse er basert på relevante kliniske data der nilotinib er vurdert head to head mot imatinib som førstelinjebehandling av kronisk myelogen leukemi. Dette er i samsvar med indikasjon og godkjent bruksområde. Pasientpopulasjon i den helseøkonomiske modellen har en startalder på 47 år, noe som ligger lavere i forhold til norske pasienter. Gjennomsnittsalder for diagnostisering av KML er per i dag 60 år. Legemiddelverket belyser problemstillingen i et eget scenario i avsnitt 3.5

Hovedkomparator i analysen er imatinib, dette anses som en relevant komparator ettersom imatinib har vært standard førstelinjebehandling av KML i mange år.

Behandlingsmålet er å unngå at pasienten progredierer fra kronisk fase til akselerert fase og deretter blastfase, hvor dødelighet og sykkelighet er høy. Søknaden reflekterer dette på en god måte, ved å vise at signifikant flere oppnår MMR med nilotinib versus imatinib, samt at færre progredierer til AF/BF på nilotinib enn på imatinib. Relevante utfallsmål er benyttet i den helseøkonomiske analysen. Det er dokumentert at nilotinib trolig er et bedre behandlingsalternativ enn imatinib.

3.4.2 Modellstruktur

Søker har fremlagt en cost-utility Markov-kjede modell som søker å følge pasientenes progresjon for begge behandlingsalternativene frem til alder 100 år. Det er lagt til grunn dagens pris på imatinib i modellen, samt en tilbudt refusjonspris på nilotinib som gjør at prisen nå er sammenlignbar for de to alternativene, frem til imatinib går av patent og faller betydelig i pris.

Modellens struktur er ambisiøs, ved at den søker å modellere pasientforløpet i detaljert grad, ref. figur 2 i kapittel 3. Dette har gjort at søker selv opplyser at de har måttet gjøre flere usikre forutsetninger i modellen basert på litteratursøk, fordi dataene ikke har vært kartlagt i den kliniske studien hovedstrukturen i modellen bygger på. Legemiddelverket hadde gjerne sett at modellstrukturen ikke hadde vært unødig komplisert slik det er gjort i denne saken, og mener at en enkel struktur basert på progresjon mellom de tre hovedfasene i sykdomsforløpet ville vært tilstrekkelig og kanskje mer treffsikker.

Søker har lagt til grunn at dasatinib (Sprycel) er andrelinjebehandling etter imatinib for komparatorarmen. Legemiddelverket mener, også basert på innspill fra kliniker, at nilotinib er det relevante alternativet som andrelinjebehandling etter imatinib i dag. Dasatinib har ikke forhåndsgodkjent refusjon, i motsetning til nilotinib som i dag har forhåndsgodkjent refusjon i andrelinje.

Legemiddelverket har vurdert nøye om den samlede usikkerheten i modellen tilsier at det burde vært krevd en ny søknad basert på en enklere modell. Det konstateres at flere andre

myndigheter ved sine vurderinger har lagt andre og enklere modeller til grunn for vurderingen. Likevel tilsier en samlet vurdering av søknadens elementer og hovedresultater at en ikke har valgt å gjøre dette denne gangen.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdataene er dels hentet direkte fra den kliniske head-to-head studien ENESTnd, hvilket er et godt utgangspunkt for modellering.

Helsenyttedataene, som er basert på Szabo et al [10] , legger til grunn en verdi for helserelatert livskvalitet/nytteverdi for pasienter i kronisk fase på behandling på 0,85, mens det for akselererende fase og blastfase ble brukt verdier på hhv. 0,79 og 0,5 for de som var under behandling. For pasienter der behandling med TKI var avsluttet av medisinske grunner, ref. modellstruktur, benytter modellen lavere anslag på livskvalitet basert på Szabo et al. For kronisk fase benyttes 0,68, for akselererende fase 0,5 og for blastfase 0,31.

Dataene fra Szabo et al [10] er vurdert opp mot de øvrige dataene som ble funnet i litteratursøket (Reed et al. [11], Guest et al.[12]), og fremstår som rimelige å bruke.

Videre er det brukt modeller for prognostisering av langtidseffekter. Det benyttes 12 måneders data fra ENESTnd studien [5] for de første 12 måneder. Etter 12 måneder modelleres det risiko for progresjon av sykdom på bakgrunn av IRIS studien [13]. Dette gjøres for både nilotinib-armen og imatinib-armen. Denne risikoen for progresjon er avhengig av respons og er uavhengig av legemiddelvalg. Overlevelseskurven fra 12 måneder og utover tar høyde for at det har vært flere hendelser i imatinib armen de første 12 månedene og det tar noe tid før disse hendelsene resulterer i død. Data for OS og progresjonsfri overlevelse var basert på forskjellige nivåer av respons fra IRIS studien. Denne studien undersøker prognostisk signifikans av tidlig molekylær respons hos pasienter med KML, studien har 7 års oppfølgingstid. Det benyttes samme risiko for progresjon basert på respons fra 12 måneder og utover for begge legemidlene.

De to modellene som er brukt (Gompertz og log-logistisk) er i stor grad sammenfallende. En kunne gjerne tenkt seg at søker også hadde benyttet andre modeller (eks. Weibull) for å synliggjøre usikkerheten knyttet til valg av prognostiseringsmodell, herunder presentert data for goodness of fit for de ulike modellene gjennom å presentere data for Akaike informasjonskriterium og tilsvarende for Bayesiansk informasjonskriterium. Av hensyn til den samlede vurderingen av denne saken har en valgt å ikke etterlyse dette her.

3.4.4 Kostnadsdata

Søker har stort sett benyttet kostnadsdata fra offentlige, publiserte kilder og publiserte priser fra legemiddelverket.no.

Legemiddelverket mener at metodene som er brukt generelt er relevante og transparente.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

I søkers modell, basert på søkers forutsetninger, fremkommer en kostnad pr LYG og en kostnad pr QALY på hhv. 15 790 kr og 17 088 kr eksklusive produksjonseffekter, normalt godt innenfor det som vurderes som kostnadseffektivt.

Legemiddelverket har i arbeidet med denne analysen vurdert og endret følgende forutsetninger i modellen, som vårt base case scenario:

3.5.1 Andre linje behandling i komparatorarmen i modellen

I søkers modell er det lagt til grunn at dasatinib brukes som andrelinjebehandling etter imatinib. Dasatinib har ikke forhåndsgodkjent refusjon i andre linje, mens nilotinib har slik refusjon. Det anses derfor som naturlig å bruke nilotinib i andrelinje behandling etter imatinib.

Når nilotinib benyttes som andrelinje etter imatinib øker cost/LYG partielt med 160 000 kr. Tilsvarende øker cost/QALY partielt med 171 000 kr.

3.5.2 Tid for oppstart av behandling

Søker har i modellen lagt til grunn alder for oppstart av behandling til 47 år, basert på studiedata. I henhold til opplysninger fra norsk kliniker samt til svenske registerdata er dette ikke representativt for norsk klinisk praksis. Vi legger til grunn 60 år som alder for diagnostisering og oppstart av behandling i modellen (Höglund et al (2013)).

Dette reduserer cost/LYG partielt med 60 000 kr. Tilsvarende reduseres cost/QALY partielt med 63 000 kr.

3.5.3 Indirekte effekter

Søker har i sitt base-case ikke tatt hensyn til produksjonseffekter. Med søkers forutsetning om debutalder for behandling på 47 år og antatt god arbeidsevne for mange i kronisk fase, er det relevant å vurdere å ta hensyn til produksjonseffekter.

Med søkers forutsetninger inkludert indirekte effekter blir behandling med nilotinib fremfor imatinib i førstelinje dominant strategi, dvs. bedre og billigere. ICER er negativ med en cost/LYG på -558 000 kr og en cost/QALY på 604 000 kr.

Når debutalder endres til 60 år, dvs. at så mange som 13 år i arbeidsfør alder fjernes i modellen, reduseres gevinsten ved å legge til grunn et begrenset samfunnsperspektiv relativt lite. Behandling med nilotinib fremfor imatinib i førstelinje er fremdeles dominant strategi, dvs. bedre og billigere. ICER er negativ med en cost/LYG på -416 000 kr og en cost/QALY på -438 000 kr.

Dette reiser spørsmål om spesifikasjon av modellen er korrekt. En ville normalt ventet at gevinsten av å ta hensyn til indirekte virkninger ville falle mer når debutalderen økte såpass mye i modellen, siden tidsrommet en kan oppnå positive indirekte effekter blir såpass mye lavere. Legemiddelverket legger derfor til grunn et perspektiv uten indirekte virkninger. Likevel kan og bør det ikke utelukkes at behandling med nilotinib kan føre til positiv effekt i form av økt arbeidsdeltakelse.

3.5.4 Dosering av imatinib (Glivec)

Søker har lagt til grunn en gjennomsnittlig daglig dosering av imatinib på 445,1 mg, basert på studiedata. Godkjent dose er 400 mg. Opplysning fra norsk kliniker tilsier at normal bruk av imatinib i Norge er sammenfallende med godkjent dose. Legemiddelverket legger derfor til grunn i modellen at gjennomsnittlig dose er 400 mg. Kostnadene i komparatorarmen faller dermed betydelig, og behandling med nilotinib blir relativt dyrere.

Dette fører til en partiell økning i cost/LYG med 252 000 kr. Tilsvarende øker cost/QALY partielt med 272 000 kr.

[REDACTED]

Med slik lavere pris på imatinib i komparatorarmen i modellen, blir utslagene vesentlige. Cost/LYG øker partielt til 1 379 000 kr, mens cost/QALY øker til 1 476 000 kr. Dette er normalt et nivå for merkostnad i forhold til mereffekt som generelt ikke anses som kostnadseffektivt.

Legemiddelverket og Novartis er enige om at det er usikkerhet knyttet til tidspunkt for inntreden av generisk konkurranse for imatinib. Legemiddelverket legger likevel til grunn [REDACTED].

En er da i en situasjon der behandling med nilotinib kan være kostnadseffektivt før patentutløp og kostnadsineffektivt etter patentutløp for imatinib.

3.6 Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet

Som argumentert for tidligere i rapporten er ubehandlet kronisk myelogen leukemi en meget alvorlig sykdom. På 1980-tallet var femårsoverlevelsen av KML 30 %, hvilket innebærer at to av tre pasienter døde før fem år hadde gått.

Legemiddelverket har prøvd å se om det finnes kvantitative metoder som kan belyse graden av alvorlighet utover en mer skjønnsmessig og kvalitativ tilnærming.

I 2012 ble det utgitt en masteroppgave (Arneberg, 2012) basert på en gjennomgang av Legemiddelverkets refusjonsbeslutninger der man så på om det var mulig å karakterisere beslutningene ut fra alvorlighet (F. Arneberg). Beregningene tar utgangspunkt i begrepene «absolute shortfall» (faktisk tap målt i QALYs) og «proportional shortfall» (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen).

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy, er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

For en 60-åring uten sykdom er forventet antall QALYs (QALE) beregnet til 17,63.

Det finnes lite eller ingen tilgjengelige data for overlevelse og QALE ved helt ubehandlet KML, siden det er mange år siden dette var medisinsk praksis. Men hvis en likevel prøver å illustrere dette skjønnsmessig ved å legge til grunn at en femårsoverlevelse på 30 % tilsvarer en gjennomsnittlig levetid på 4 år og en QALE på 3, kan resultatene oppsummeres slik:

Forventet QALE for 60-åring (udiskontert)	17,63
Forventet QALE ubehandlet (udiskontert)	3,00
Antall mistede QALYs ved kronisk myelogen leukemi (absolute shortfall)	14,63
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	83,0 %

Anslaget for proportional shortfall på 83 % er usikkert, men det skal likevel mye til i forutsetningen om en QALE ubehandlet på 3 for at anslaget skal bli såpass lavt at sykdommen ubehandlet ikke kan karakteriseres som *meget alvorlig*.

Hvis en vurderer alvorlighet ved behandling med nilotinib opp mot behandling med dagens standardbehandling imatinib, og legger til grunn at KML-pasientene i Norge som får behandling med dagens standardbehandling (imatinib) er i gjennomsnitt 60 år ved diagnose og gjennomsnitt lever i henhold til modellen i 18,5 år, svarende til 15,3 QALYs, kan resultatene oppsummeres slik:

Forventet QALE for 60-åring (udiskontert)	17,62
Forventet QALE ENESTnd komparatorbehandling (udiskontert)	15,30
Antall mistede QALYs ved kronisk myelogen leukemi (absolute shortfall)	2,32
Mistet i % pga sykdom (proportional shortfall)	13,4 %

Når behandling med nilotinib sammenlignes med imatinib, er det relative tapet beregnet til 13,4 %.

3.7 Legemiddelverkets samlede helseøkonomiske vurdering

Legemiddelverket har redegjort for de endrede forutsetninger en har valgt å legge til grunn. På basis av dette er Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektiviteten av behandling med nilotinib i førstelinje som følgende, gitt forutsetning om dagens pris på imatinib:

Kostnadseffektivitet ihht. modell uten generisk konkurranse			
	Glivec	Tasigna	Forskjell
Diskonterte kostnader	kr 2 810 295	kr 3 276 549	kr 466 254
Diskontert forventet levetid	12,34	13,64	1,30
Diskontert forventet kvalitetsjustert leveår	10,19	11,43	1,25
Kostnadseffektivitet			
Merkostnad pr vunnet leveår (LYG)			kr 358 267
Merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY)			kr 373 041

Merkostnaden oppstår i stor grad i den forventede økte levetiden som konsekvens av modellerte bedre behandlingsresultater siden legemiddelkostnadene for imatinib og nilotinib.

Komparator, dvs. imatinib, har i dag forhåndsgodkjent refusjon som førstelinjebehandling, og anses derfor som et kostnadseffektivt alternativ.

På bakgrunn av at imatinib er en kostnadseffektiv komparator, at kronisk myelogen leukemi er en alvorlig sykdom, at legemiddelkostnadene for nilotinib og imatinib er sammenlignbare og at ICER er i størrelsesorden 373 000 pr vunnet QALY, fremstår nilotinib som kostnadseffektiv behandling. Dette forutsatt full pris på imatinib.



Kostnadseffektivitet ihht. modell med generisk konkurranse			
	Glivec	Tasigna	Forskjell
Diskonterte kostnader	kr 1 538 054	kr 3 276 549	kr 1 738 496
Diskontert forventet levetid	12,34	13,64	1,30
Diskontert forventet kvalitetsjustert leveår	10,19	11,43	1,25
Kostnadseffektivitet			
Merkostnad pr vunnet leveår (LYG)			kr 1 335 851
Merkostnad pr vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY)			kr 1 390 938

I dette scenariet fremstår *ikke* nilotinib som kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket vurderer at kostnadene ved bruk av nilotinib står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi for perioden frem til imatinib mister patent og faller i pris, [REDAKERT]. Legemiddelforskriftens faglige kriterier mht kostnadseffektivitet anses som oppfylt frem til generisk imatinib er på markedet i Norge.

4 SAMLET VURDERING KLINISKE DATA OG LEGEMIDDELØKONOMI

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Nilotinib benyttes til behandling av Ph+ KML pasienter, og den foreliggende søknaden gjelder bruk i førstelinje.

Legemiddelverket har vurdert at de faglige kriteriene i forhold til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.

Effektdataene er basert på ENESTnd studien der nilotinib ble sammenlignet med imatinib. Resultatene i studien reflekterer den aktuelle populasjonen av nydiagnostiserte Ph+ KML pasienter i Norge, selv om norsk pasientpopulasjon kan være noe eldre. Dette forholdet er belyst i Legemiddelverkets analyse. Nilotinib synes å ha noe bedre effekt enn imatinib mht progresjon av sykdom ved at flere pasientene oppnår MMR og at dette skjer tidligere enn ved bruk av imatinib.

Innsendt dokumentasjon tilfredsstillende legemiddelforskriftens faglige kriterier mht vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

Basert på forutsetning om sammenlignbar pris dvs. uten patentutløp og prisfall på imatinib, er merkostnad pr vunnet QALY i størrelsesorden 373 000 kr. Gitt sykdommens karakter, fremstår merkostnaden ved å bruke nilotinib i første linje som kostnadseffektiv.

Etter Legemiddelverkets syn oppfyller dermed nilotinib alle vilkårene som stilles for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon, så lenge prisen er på nivå med imatinib, slik den kan forutsettes å være frem til [REDACTED].

Når prisen på imatinib faller ved patentutløp, representerer ikke lenger nilotinib et kostnadseffektivt alternativ til imatinib. I en slik situasjon er ikke alle vilkårene for å kunne ha forhåndsgodkjent refusjon oppfylt. [REDACTED].

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

5.1 Søkernes budsjettanalyse

Søker legger til grunn følgende forutsetninger og utvikling i de to scenariene uten og med forhåndsgodkjent refusjon:

- Fortsatt tilgjengelig på individuell refusjon
- 40 nydiagnostiserte pasienter på KML pr år
- Ingen switch for dagens Glivec-pasienter

Pris for ett års behandling (AUP inkl. mva):

Årspris GLIVEC ordinær dose	271 224 kr
Årspris SPRYCEL ordinær dose	455 810 kr
Årspris TASIGNA med rabatt ordinær dose	297 019 kr
Årspris TASIGNA eks rabatt ordinær dose	325 066 kr

Med disse forutsetningene og søkers antagelser om utvikling i fordeling av de nydiagnostiserte pasientene blir utviklingen frem mot 2018 som følger:

Scenario uten refusjon (uten rabatt Tassigna) - antall nye pasienter inklusive individuell refusjon

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	28	27	26	25	24
Fra individuell					
Tassigna	10	11	12	13	14
Sprycel	2	2	2	2	2
Sum	40	40	40	40	40

Samlet antall pasienter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	278	277	275	273	270
Fra individuell					
Tassigna	35	43	50	58	66
Sprycel	9	10	11	12	13
Sum	322	330	336	343	349

Samlet antall pasientår

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	239	239	238	236	233
Fra individuell					
Tassigna	28	34	40	47	54
Sprycel	7	8	9	10	11
Sum	274	281	287	293	298

Utgifter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	64 822 536	64 822 536	64 551 312	64 008 864	63 195 192
Fra individuell					
Tassigna	9 101 848	11 052 244	13 002 640	15 278 102	17 553 564
Sprycel	3 190 670	3 646 480	4 102 290	4 558 100	5 013 910
Sum	77 115 054	79 521 260	81 656 242	83 845 066	85 762 666

I et scenario med refusjon legger Novartis følgende til grunn for pasientutviklingen:

Scenario med refusjon (inkl rabatt Tassigna) - antall nye pasienter inklusive individuell refusjon

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	26	24	22	20	19
Tassigna	13	16	18	20	21
Fra individuell					
Sprycel	1	0	0	0	0
Sum	40	40	40	40	40

Samlet antall pasienter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	276	272	267	260	235
Tassigna	38	50	63	77	90
Fra individuell					
Sprycel	8	7	6	6	5
Sum	322	329	336	343	330

Samlet antall pasientår

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	238	236	232	226	220
Tassigna	29	39	50	61	73
Fra individuell					
Sprycel	7	6	6	5	5
Sum	274	281	288	292	298

Utgifter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	64 551 312	64 008 864	62 923 968	61 296 624	59 669 280
Tassigna	8 613 551	11 583 741	14 850 950	18 118 159	21 682 387
Fra individuell					
Sprycel	3 190 670	2 734 860	2 734 860	2 279 050	2 279 050
Sum	76 355 533	78 327 465	80 509 778	81 693 833	83 630 717

Merutgift -2 151 233 -2 131 949

Som det fremgår av tabellen ovenfor vil det ifølge søker være noen flere pasienter som får Tassigna i scenariet med refusjon, men det er fremdeles i 2018 omtrent like mange som får Glivec i første linje som Tassigna.

Novartis finner at det om fem år vil være en besparelse på om lag 2 mill. kr årlig for Folketrygden ved å innvilge refusjon for Tasigna i førstelinjebehandling.

5.2 Legemiddelverkets budsjettanalyse

Legemiddelverket legger noen andre forutsetninger til grunn i vår budsjettanalyse med forhåndsgodkjent refusjon:

- Fortsatt tilgjengelig på individuell refusjon
- 45 nydiagnostiserte pasienter på KML pr år (kilde: nye norske retningslinjer)
- Ingen switch for dagens Glivec-pasienter
- 55 % rabatt (trinnpris) på Glivec i 2018

Pris for ett års behandling:

Årspris GLIVEC ordinær dose	271 224 kr
Årspris SPRYCEL ordinær dose	455 810 kr
Årspris TASIGNA med rabatt 570mg dose	282 168 kr
Årspris GLIVEC trinnpris	122 051 kr

For øvrig mener Legemiddelverket at det i scenariet både med og uten refusjon blir en sterkere vekst for Tasigna enn Novartis legger til grunn. Dette begrunnes med at andre generasjons TKI-behandling fremheves sterkere i de nye retningslinjene, at Novartis kontrollerer markedsføringen av både Glivec og Tasigna som MT-innehaver for begge produktene samt at kliniske data og økte muligheter for at det ikke vil være behov for livslang behandling med Tasigna gjør at flere av legene vil forskrive Tasigna.

Legemiddelverket har innhentet data fra HELFO for antall mottakere av individuell refusjon for 150 mg Tasigna (ansøkt refusjonsstyrke). Tallene viste at 20 individer mottok 150 mg Tasigna på individuell refusjon i 2012, tilsvarende er tallet 23 så langt i 2013 (pr. 4.11.2013).

Vi legger dermed følgende scenario til grunn uten forhåndsgodkjent refusjon:

Scenario uten refusjon (uten rabatt Tassigna) - antall nye pasienter inklusive individuell refusjon

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	33	31	29	27	25
Fra individuell					
Tassigna	10	12	14	16	18
Sprycel	2	2	2	2	2
Sum	45	45	45	45	45

Samlet antall pasienter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	283	286	286	285	281
Fra individuell					
Tassigna	35	44	53	64	75
Sprycel	9	10	11	12	13
Sum	327	339	350	360	369

Samlet antall pasientår

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	242	245	246	245	243
Fra individuell					
Tassigna	28	34	42	51	61
Sprycel	7	8	9	10	11
Sum	276	287	297	306	314

Utgifter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	65 500 596	66 376 650	66 698 592	66 521 836	29 653 312
Fra individuell					
Tassigna	8 939 315	11 166 017	13 729 163	16 595 107	19 733 570
Sprycel	3 327 413	3 778 665	4 184 792	4 550 306	4 879 268
Sum	77 767 324	81 321 332	84 612 547	87 667 248	54 266 151

Som vi ser legger vi til grunn en noe sterkere vekst for Tassigna-bruk, men Glivec er fortsatt dominerende. Vi ser videre at samlet utgift for behandling av hele pasientpopulasjonen faller sterkt fra 2018 pga. forutsetningen om trinnpris.

I et scenario med forhåndsgodkjent refusjon for Tassigna legger Legemiddelverket følgende til grunn for utviklingen:

Scenario med refusjon (inkl rabatt Tasigna) - antall nye pasienter inklusive individuell refusjon

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	28	24	19	13	6
Tasigna	15	19	24	30	37
Fra individuell					
Sprycel	2	2	2	2	2
Sum	45	45	45	45	45

Samlet antall pasienter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	278	274	266	252	233
Tasigna	40	55	74	96	124
Fra individuell					
Sprycel	9	10	11	12	13
Sum	327	339	350	360	369

Samlet antall pasientår

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	239	237	232	222	207
Tasigna	30	42	57	75	96
Fra individuell					
Sprycel	7	8	9	10	11
Sum	276	287	297	306	314

Utgifter

	2014	2015	2016	2017	2018
Glivec	64 822 536	64 328 908	62 816 021	60 152 547	25 299 132
Tasigna	8 465 040	11 822 839	15 956 600	21 031 392	27 195 775
Fra individuell					
Sprycel	3 327 413	3 778 665	4 184 792	4 550 306	4 879 268
Sum	76 614 989	79 930 412	82 957 413	85 734 244	57 374 175

Merutgift -1 933 004 3 108 024

I vårt scenario, der vi tror på en utvikling der Tasigna tar en stor del av nyforskrivningene fremover, vil likevel de klart fleste pasientene stå på Glivec-behandling. Forutsetningen om ingen aktiv switch av de pasienter som i dag står på Glivec-behandling fremstår som relevant all den tid Tasigna de siste årene har hatt forhåndsgodkjent refusjon for andrelinjebehandling.

Som en ser, tror også Legemiddelverket at forhåndsgodkjent refusjon til Tasigna ikke vil føre til kostnadsøkning frem til 2017, dels grunnet søkers tilbud om prisreduksjon på 9 %. Patentutløp og prisfall for Glivec vil også i dette scenariet føre til sterk reduksjon av utgiftsnivået i 2018, men siden Tasigna har opparbeidet en større del av pasientpopulasjonen i 2018 vil utgiftene være noe høyere dette året enn i scenariet uten forhåndsgodkjent refusjon. Vårt anslag for merutgift i 2018 er 3,1 mill. kr, på usikkert grunnlag.

5.3 Konklusjon budsjettvirkninger

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at budsjettvirkningen for Folketrygden av å ta opp nilotinib (Tasigna) på forhåndsgodkjent refusjon er lavere enn 5 mill. kr. Vårt anslag, på usikkert grunnlag, er en merutgift for Folketrygden i 2018 på 3,1 mill. kr.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med nilotinib (Tasigna) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon frem til 2017. Det innvilges dermed tidsbegrenset forhåndsgodkjent refusjon frem til og med 31-12-2016, hvor refusjonsspørsmålet bør vurderes på nytt.

Søker bør sende inn ny refusjonssøknad pr. 01-07-2016, for å vurdere om nilotinib tilfredsstillere kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon også etter 01-01-2017.

Statens legemiddelverk, 19-11-2013

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Erik Stene og
Helle Endresen
saksbehandlere

7 REFERANSER

1. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. 2013; Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer/Sider/default.aspx>.
2. Baccarani, M., et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. *Blood.*, 2006. **108**(6): p. 1809-20. Epub 2006 May 18.
3. *SPC for nilotinib (Tasigna)*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>
4. *SPC for imatinib (Glivec)*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>
5. Saglio, G., et al., *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med.*, 2010. **362**(24): p. 2251-9. doi: 10.1056/NEJMoa0912614. Epub 2010 Jun 5.
6. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results*. *Blood*, 2011. **117**(4): p. 1141.
7. Larson, R.A., et al., *Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up*. *Leukemia.*, 2012. **26**(10): p. 2197-203. doi: 10.1038/leu.2012.134. Epub 2012 May 18.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Leukaemia (chronic myeloid) - dasatinib, nilotinib, imatinib (intolerant, resistant): guidance*. 2012; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA241/Guidance/pdf/English>.
9. Tanvårds- och Läkemedelsförmånsverket. *Beslut*. 2011; Available from: http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2011/bes111007-tasigna.pdf.
10. Szabo, S.M., et al., *A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia*. *Value Health.*, 2010. **13**(1): p. 103-11. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00573.x. Epub 2009 Jul 29.
11. Reed, S.D., et al., *Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *Cancer.*, 2004. **101**(11): p. 2574-83.
12. Guest, J.F., et al., *Utility values for chronic myelogenous leukemia chronic phase health states from the general public in the United Kingdom*. *Leuk Lymphoma.*, 2012. **53**(5): p. 928-33. doi: 10.3109/10428194.2011.631155. Epub 2011 Dec 5.
13. Hughes, T.P., et al., *Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the*

International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood.*, 2010.
116(19): p. 3758-65. doi: 10.1182/blood-2010-03-273979. Epub 2010 Aug 2.

8 APPENDIKS A

