

Hurtig metodevurdering

Idelalisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

1-10-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Idelalisib (Zydelig) er godkjent til behandling av pasienter med refraktært follikulært lymfom (FL) og kronisk lymfatisk leukemi. Denne rapporten omhandler idelalisib som monoterapi til pasienter med follikulært lymfom som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer. Om lag 75 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

Alvorlighet og helsetap

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

Effekt

Idelalisib viser effekt hos pasienter med follikulært lymfom som er refraktære mot rituksimab og alkylerende middel i en enarmet studie. Idelalisib er ikke sammenlignet mot andre behandlingsalternativer. Hvor stor den kliniske fordelene er i forhold til annen relevant behandling er dermed ikke kjent.

I den helseøkonomiske modellen benyttes effektdata fra non-respondere i den enarmede studien 101-09 som proxy for BSC. I sammenligningen mot bendamustin hentes effektdata fra en enarmet studie av bendamustin i rituksimab-refraktære pasienter, effektstørrelsene sammenlignes ujustert. Den sammenlignende effektdokumentasjonen er derfor beheftet med stor usikkerhet. Legemiddelverket aksepterer kun dokumentasjonen for sammenligningen idelalisib og BSC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av idelalisib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av beste støttebehandling (BSC). I denne metodevurderingen er kostnadseffektivitet av idelalisib vist i et scenario der alternativet er beste støtteterapi (ikke tumor-rettet behandling). Legemiddelverket mener dette er relevant, da pasienter som er refraktære mot to tidligere behandlingsalternativ (rituksimab og alkylerende middel) mangler gode behandlingstilbud. I et scenario der pasienten er aktuell for annen aktiv behandling er kostnadseffektivitet ikke vist.

I den helseøkonomiske analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for idelalisib, sammenlignet med BSC om lag 600 000 NOK med dagens pris for idelalisib.

Merkostnad per vunnet leveår er i overkant av 460 000 NOK

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

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet idelalisib (Zydelig). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av virkestoff i henhold til bestilling. Vurderingen er basert på dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientene

Pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer.

Alvorlighet og prognosetap

Follikulært lymfom, refraktær til to tidligere behandlingslinjer og aktuelt for tredjelinjebehandling er en meget alvorlig sykdom med forkortede levetidsutsikter.

Behandling

Nasjonalt handlingsprogram for maligne lymfomer gir anbefalinger for valg av behandling. Behandlingen initieres når sykdommen gir symptomer eller viser aktivitet i blodprøver. Behandlingen i tredjelinje vurderes utfra blant annet alder, utbredelse, komorbiditet, prognose og tidligere behandling, og har som mål å bremse sykdomsutvikling, og forbedre overlevelse og livskvalitet.

Effekt

Effekt av idelalisib ble vurdert i en klinisk multisenterstudie med én arm (studie 101-09) utført blant 125 studiedeltagere med indolent Non-Hodgkins Lymfom (iNHL), hvorav 72 med FL. Studiedeltagerne var refraktære overfor rituksimab og minst ett alkylerende stoff.

Det primære endepunktet var responsrate, ORR (komplett (CR) eller delvis (PR)). I FL-gruppen var ORR 54,2% (CR=8,3% og PR=45,8%). Sekundære endepunkt var varighet av respons (DOR) og totaloverlevelse (OS). Median DOR ble ikke oppnådd for FL-gruppen, og var 12,5 måneder i ITT-gruppen. Median OS for ITT-gruppen var 20,3 måneder.

Idelalisib er ikke sammenlignet mot andre behandlingsalternativer. Hvor stor den kliniske fordelene er i forhold til annen relevant behandling er dermed ikke kjent. For å belyse mereeffekten ved behandling med idelalisib benytter firma effektdata fra non-respondere i singelarmstudien som proxy for beste støttetapi (BSC, ikke aktiv behandling mot kreft).

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene for idelalisib monoterapi sett i studie med FL-pasienter var diaré, pneumoni, dyspné, nøytropeni og økte levertransaminaser.

Relevans for norske forhold/overførbarhet

Dokumentasjonen er trolig relevant for norske forhold, i et scenario der pasientene ikke er aktuell for annen lymfomrettet behandling. Legemiddelverket godtar da BSC som en relevant komparator.

Kostnadseffektivitet

Helseøkonomisk analyse

En analyse av kostnadseffektivitet av et legemiddel forutsetter at både merkostnader og mereffekter er kjent. Mereffekten av idelalisib versus BSC beregnes med utgangspunkt i singelarm-studien, der data for nonrespondere benyttes som proxy for BSC. Effektdataene i sammenligningen mot BSC har svakheter, men Legemiddelverket mener likevel at dokumentasjonen kan aksepteres.

Firma har også levert en analyse mot bendamustin. I sammenligningen mot bendamustin henter firma effektdata for bendamustin fra en singelarmstudie av bendamustin i rituksimab-refraktære pasienter, mens effektdata for idelalisib hentes fra en bendamustin-naiv subgruppe i studie 101-09. Studiene har ulikheter i studiepopulasjon og design, og firmaets ujusterte sammenligning av effektdataene tilfredsstillende dermed ikke Legemiddelverkets krav til dokumentasjon i helseøkonomiske analyser. Selv om den helseøkonomiske modellen og annen dokumentasjon i hovedsak er av god nok kvalitet blir derfor resultatene av analysene usikre, og det er ikke mulig å konkludere rundt legemidlets kostnadseffektivitet med tilstrekkelig grad av sikkerhet.

Legemiddelverket har justert noen forutsetninger i produsenten sin hovedanalyse i modellen, endringene er vurdert som rimelige å ta inn i produsentens basecase. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang på data som har gjort det hensiktsmessig med en egen analyse. I denne metodevurderingen er kostnadseffektivitet av idelalisib vist i et scenario der alternativet er beste støtteterapi (BSC, ikke tumor-rettet behandling). Kostnadseffektivitet i scenarier der alternativet er aktiv, lymfomrettet behandling er ikke kjent.

Produsentens analyse

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient.

	Idelalisib (Zydelig)	Beste støtteterapi (BSC)	Differanse
Totale kostnader	697 410	474 119	223 292
Totale QALYs	1,391	1,018	0,373
Totale leveår	1,958	1,475	0,483
Merkostnad per vunnet QALY			599 333
Merkostnad per vunnet leveår			462 192

I analysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for idelalisib sammenliknet med BSC:

- Om lag 645 000 NOK med maksimal pris for idelalisib
- Om lag 600 000 NOK med dagens fremforhandlet prisrabatt for idelalisib

Merkostnad per vunnet leveår er i overkant av 460 000 NOK

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Zydelig ved behandling av refraktært follikulært lymfom vil være om lag [REDACTED] NOK per år om fem år. Dersom annen behandling fortrenses vil budsjettvirkningene bli tilsvarende redusert. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG.....	4
LOGG.....	9
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 FOLLIKULÆRT LYMFOM.....	11
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	11
1.3 BEHANDLING.....	12
1.3.1 <i>Behandling med idelalisib(2)</i>	12
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i>	12
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i>	13
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i>	15
2.1.2 <i>Pågående studier</i>	17
2.2 NAIVE INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	17
2.3 HELSERELATERT LIVSKVALITET.....	18
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	19
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	19
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	20
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	21
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	21
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	22
4.1.2 <i>Pasientpopulasjonen</i>	22
4.1.3 <i>Intervensjon</i>	23
4.1.4 <i>Komparator (sammenliknende behandling)</i>	23
4.1.5 <i>Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)</i>	23
4.1.6 <i>Kostnader (input data)</i>	24
4.2 RESULTATER.....	26
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i>	26
4.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	27
4.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	27
4.4.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i>	27
4.4.2 <i>Modellstruktur</i>	27
4.4.3 <i>Effekt- og helsenyttedata i modellen</i>	27
4.4.4 <i>Kostnadsdata</i>	28
4.4.5 <i>Resultater av analysen</i>	29
4.4.6 <i>Sensitivitetsberegninger</i>	29
4.5 OPPSUMMERING.....	29
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	29
5.1 KOSTNAD PER QALY VED ULIKE PRISNIVÅER AV IDELALISIB.....	30
6 DISKUSJON.....	30

7 BUDSJETTKONSEKVENSER	31
REFERANSER	33
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	34
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	38

LOGG

Bestilling:	ID2014_020: Idelalisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom	
Forslagstiller:	Gilead Sciences Norway A/S	
Legemiddelfirma:	Gilead Nordic	
Preparat:	Zydelig	
Virkestoff:	idelalisib	
Indikasjon:	<p>Zydelig er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer.</p> <p>Zydelig er også indisert i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Denne indikasjonen er ikke vurdert i denne rapporten.</p>	
ATC-nr:	L01XX47	
Prosess		
	Saksbehandlingstid:	258 dager Ansvaret for finansiering av idelalisib ble overført til Helseforetakene 1. juli 2015. Dokumentasjonen ble sendt inn som søknad om forhåndsgodkjent refusjon og underveis var behandlings- tiden stanset midlertidig i 78 dager, totalt 336 dager.
	Rapport ferdigstilt:	1-10-2015
	Utredere:	Anne Marthe Ringerud Fredrik R Holmboe
	Kliniske eksperter:	Oppnevnt av Norsk Lymfomgruppe: Unn Merete Fagerli Bjørn Østenstad
	<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
AUC	Areal-under-kurven, helseøkonomisk modelltype
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSC	Best Supportive Care / Beste støtteteterapi
FACT-LYM	Functional assessment of Cancer Therapy - lymphoma
FL	Follikulært lymfom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HR	Hazard Ratio
iNHL	indolent non-Hodgkins lymfom
ITT	Intention – to – treat
ITT-FL	Intention-to-treat med follikulært lymfom
LYG	Vunne leveår
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie

1 BAKGRUNN

1.1 Follikulært lymfom

Lymfom oppstår i lymfeceller og er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Lymfom deles i hovedgruppene Hodgkin og non-Hodgkin lymfom (NHL) som igjen deles i flere undergrupper. Follikulært lymfom er non-Hodgkins B-celle lymfom og kan være både indolent (langsomt voksende) og aggressivt. Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år

Sykdommen kan gi blant annet B-symptomer (nattsvette, feber og vekttap), anemi (slapphet/vekttap), leukopeni (infeksjoner) og forstørrede lymfeknuter.

Høy alder, B-symptomer og nedsatt allmenntilstand forbindes med redusert kreftspesifikk overlevelse.

For å kategorisere pasientene med tanke på prognose benyttes såkalt FLIPI-score som grupperer pasienter med follikulært lymfom i tre kategorier; lav, intermediær og høy risiko.

Overlevelseprognose ved follikulært lymfom er basert på lav (0-1 faktorer), middels (2 faktorer) eller høy (3-5 faktorer) FLIPI score.

1. Alder > 60 år
2. LDH forhøyet
3. Ann Arbor stadium III-IV
4. Hemoglobinnivå < 12,0 g/dL
5. Antall nodale stasjoner > 4

Indeksen er designet med overall survival (OS) som endepunkt, mens man i dag er enige om at progresjonsfri overlevelse (PFS) er bedre egnet for follikulære lymfomer. Det er derfor utviklet FLIPI-2, som hensyntar dette.

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Pasientene, som i henhold til godkjent indikasjon og antatt plass i behandlingen er dobbeltrefraktære, har høy risiko og kort forventet overlevelse basert på FLIPI score.

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

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

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

De aktuelle pasientene vil med dagens behandling ha vesentlig forkortet levetid og redusert livskvalitet sammenlignet med tilsvarende friske individer i gjennomsnittsbefolkningen. Det er usikkerhet rundt de kliniske dataene, og anslagene i tabellen under er derfor usikre.

Tabell 2: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	14
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	1
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	13
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	93 %

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

For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se (1).

1.3 Behandling

1.3.1 *Behandling med idelalisib(2)*

Idelalisib tilhører en ny virkestoffklasse som hemmer fosfatidylinostiol 3-kinase p110 δ (PI3K δ) som er hyperaktiv ved B-celle maligniteter. PI3K δ -hemmere er sentral for flere signalveier som driver proliferasjon, overlevelse, målsøking og retensjon av maligne celler i lymfevev og benmarg.

Idelalisib er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med follikulært lymfom (FL) som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer. Idelalisib har i tillegg indikasjon for behandling av kronisk lymfatisk leukemi, dette bruksområdet er vurdert i separat rapport.

Idelalisib er perorale tabletter som tas to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Den anbefalte dosen er 150 mgx2, som reduseres til 100mgx2 ved betydelige bivirkninger.

De hyppigst rapporterte bivirkningene grad ≥ 3 ved behandling med idelalisib er infeksjoner, nøytopeni, diaré/kolitt og økte transaminaser.

1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Praksis og retningslinjer for behandling av follikulært lymfom er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer(3) (sist revidert 2012).

Ved begrenset, lokalisert sykdom, kan det gis strålebehandling lokalt med kurativ intensjon.

De fleste pasientene har imidlertid utbredt, ikke-kurabel sykdom ved diagnosetidspunkt. Et typisk behandlingsforløp for disse pasientene strekker seg over 15 år og består av en rekke forskjellige behandlingsregimer. Ofte velges gjentatte behandlingsserier for å oppnå tumorreduksjon med lavest mulig kort- og langtidstoksisitet.

1.3.3 Behandlingsalternativer

Pasientgruppen er heterogen (alder, komorbiditet, sykdomsstadium og andre karakteristika som FLIPI etc.) og rekkefølgen for de forskjellige behandlingsalternativene vil derfor variere.

De mest aktuelle regimer er (i ikke-prioritert rekkefølge):

- Rituksimab (R) monoterapi: alternativ særlig der det er viktig å bevare fertilitet eller der toksisitet av kjemoterapi vurderes problematisk. Brukes i 2. linje og 1. linje (utenfor indikasjon)
- R-Bendamustin (B): Nyere studier har vist at BR er forbundet med bedre PFS og mindre toksisitet enn CHOP¹-R i første linje. Anses som et attraktivt førstelinje behandlingsvalg og særlig for eldre pasienter med komorbiditet som hjertesykdom
- R-CHOP eller R-CVP²: Hos yngre, og pasienter med aggressiv sykdom er CHOP-R forbundet med raskere respons og flere komplette remisjoner. CVP-R er i en mellomstilling, og begge regimer benyttes særlig hos pasienter der tumormassen truer organfunksjoner (eksempelvis nyrer).
- Klorambucil med eller uten R: Alkylerende cytostatika. Bruke sjelden nå, fortsatt noe brukt hos eldre.
- HMAS (Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte)
- RiC-Allo (reduisert kondisjonering før stamcelletransplantasjon)
- Radioimmunterapi (Zevalin)
- Deltagelse i kliniske studier/Compassionate use program

Pasienten vil gjerne få de to-tre første behandlingsalternativene på listen alene eller i kombinasjon. Yngre pasienter (<65-70 år) vil evt kunne gå videre med de neste. Behandlingene gis i serier, og ved progresjon på ett alkylerende stoff kan pasienten senere få et annet alkylerende middel.

Behandlingen er svært individualisert og det er vanskelig å plukke ut kun *ett* aktuelt sammenligningsalternativ for idelalisib. Idelalisib er godkjent for bruk til pasienter som er refraktære til to tidligere behandlingslinjer, rituksimab og minst ett alkylerende stoff. Bendamustin monoterapi, som inngår i firmaets helseøkonomiske analyse, er lite brukt, men kan være aktuelt hos R-refraktære pasienter. Idelalisib er nå trolig særlig aktuell der tyngre kombinasjonskjemoterapi og HMAS og TiC-Allo er uaktuelt. Trolig vil idelalisib ikke erstatte tyngre/toksisk behandling, men være et alternativ når slik behandling ikke er aktuelt.

BSC er, i følge klinikerne, først aktuelt nokså langt ut i sykdommen/behandlings-kjeden. Idelalisib vil foreløpig trolig være et alternativ når tyngre/toksisk behandling ikke er aktuelt, og er et

¹ CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone

² CVP: cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (=CHOP uten doxorubicin)

behandlingstilbud til en pasientgruppe med få behandlingsalternativ. Slik sett er BSC et relevant sammenligningsalternativ.

1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Det registreres årlig i underkant av 1000 nye tilfeller av Non-Hodgkin lymfomer (NHL) i Norge (971 i 2013). FL utgjør ca. 25 % av NHL-tilfeller, dette tilsier om lag 250 pasienter pr år. Knappt 6000 personer lever i Norge i dag etter behandling for NHL, av dette er om lag 1500 FL-pasienter(3). Antall pasienter på aktiv behandling er basert på opplysninger fra svenske eksperter om at 20% av FL-populasjonen årlig er under aktiv behandling. I følge firma har svenske eksperter anslått at 25% av alle iNHL-pasienter under behandling får tredje- og senere linjes behandling. Det antas at samme mønster gjelder for FL-pasienter i Norge, noe som indikerer at om lag 75 pasienter er aktuell for tredjelinjebehandling i Norge.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Sikkerhet og effekt av idelalisib ved FL ble vurdert i en klinisk multisenterstudie med én arm (studie 101-09) med 125 forsøkspersoner med indolent B-celle non-Hodgkins lymfom (iNHL) hvorav 72 pasienter med FL.

Gilead har gjennomført systematiske litteratursøk etter studier med samme populasjon (iNHL-) i relevante databaser for perioden frem til februar 2014. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Studie 101-09 inkluderer pasienter som er dobbelt-refraktære (til rituksimab og et alkylerende stoff). Det ble ikke identifisert andre studier med denne populasjonen. For å belyse effekten sammenlignet med «beste støtteterapi» (BSC, Best Supportive Care) har firma benyttet data for pasientene som ikke responderte på idelalisib-behandling i studie 101-09 som estimat for BSC.

Gilead har også identifisert én lignende singel-arm studie hvor pasienter som var rituksimab-refraktære ble behandlet med bendamustin. Data fra denne studien ble sammenlignet med data fra sub-populasjon i studie 101-09 som ikke tidligere hadde mottatt bendamustin.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3: Oversikt over studier som danner datagrunnlag for effektsammenligning

Studie (akronym, id nr.)	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Studie 1: 101-09 NCT01282424	Gopal et al. 2014.(4)	iNHL-pasienter (FL-subgruppe). refraktære overfor rituksimab og minst ett alkylerende stoff.	Idelalisib 150mg x 2	
Studie 2:	Kahl et al. 2010. (5)	Rituksimab-refraktære, indolent B-celle lymfom. (62% FL) 36% var refraktære til seneste kjemoterapi	Bendamustin 120 mg/m ² dag 1 og 2 hver 3. uke i 6-8 sykluser	

2.1.1 Beskrivelse av studier

Tabell 4: Beskrivelse av inkluderte studier

	Studie 1 (idelalisib)	Studie 2 (bendamustin)
Design	Fase-II, multisenter (US og Europa) åpen, singel-arm. N=125 (FL: N=72)	Fase-III, multisenter, åpen, singel-arm. N=100 (FL: N=62) 24 og 4 senter i hhv US og Canada
Pasientpopulasjon	Dobbeltrefraktære iNHL-pasienter (refraktære til rituksimab og alkylerende stoff). FL av grad 1, 2 eller 3a. Karnofsky funksjonsstatus ≥60 (ECOG funksjonsskåre 0,1, eller 2) Median alder 64 år, median 4 (2-12) tidligere behandlinger. Av FL-pasientene hadde 79% FLIPI-score som tilsvarte medium/høy risiko. Bendamustin var tidligere behandling hos 65%	Rituksimab-refraktære indolent B-cellelymfom. Median alder 60 år. WHO-funksjonsstatus ≤2, 1-3 tidligere behandlingsregimer
Intervensjon	Idelalisib orale tabletter 150mg 2 ganger daglig.	Bendamustin infusjon 120 mg/m ² dag 1 og 2 hver 3. uke i 6-8

		sykluser
Komparator		
Primære utfallsmål	ORR (Komplett og delvis respons vurdert etter standard kriterier (rev. 2007), vurdert av uavhengig komité)	ORR, DOR. (Komplett og delvis respons vurdert etter standard kriterier (rev. 2007), vurdert av uavhengig komité) (rev 1999)
Sekundære utfallsmål	DOR, PFS, OS, Bivirkningsprofil	PFS, bivirkningsprofil
Pasientrapportert effekt	FACT-LYM og Karnofsky funksjonsstatus	
Tumor-respons	Tumorrespons og progresjon ble vurdert med CT, laborietesting og fysisk undersøkelse ved screening og uke 8, 16, 24, 36 og 48 og deretter hver 12. uke.	Respons ble vurdert med CT eller MRI i uke 6, 12 og deretter hver 12. uke

Resultater effektmål

STUDIE 101-09

Objektiv responsrate var 57% i ITT-populasjonen (iNHL total). Majoriteten av pasientene oppnådde delvis respons (50,4%), mens 33,5 % hadde stabil sykdom som beste respons. For FL-subgruppen var ORR 54 %.

Median PFS (Kaplan-Meier estimat) var 11 måneder (ITT). Andelen pasienter som fortsatt var progresjonsfrie ved 36 uker og 48 uker var hhv. 57,4 % og 46,7 %.

Median OS, estimert ved Kaplan-Meier kurve, var 20,3 måneder. Estimert andel av pasienter i live ved 36 og 48 uker var hhv. 85,9 % og 81,8 %. Ved analysetidspunktet var om lag 77 % av pasientene fortsatt i live.

Responsvarighet (Kaplan-Meier estimat) var 12,5 måneder blant ITT-populasjonen med CR, PR eller MR (n=71). For FL-subpopulasjon var median ikke nådd.

Lymfeknuterespons, definert som ≥ 50 % nedgang, ble sett hos 55 % av pasientene. Om lag 90 % av pasientene oppnådde en lymfeknuterespons.

BENDAMUSTIN-STUDIE

Objektiv responsrate var 75 % totalt og 74% for FL-pasienter. ORR er lavere i subgrupper med kjemo- og alkylerende refraktære pasienter. Majoriteten av pasientene oppnådde delvis respons (55 % av FL).

Median PFS var 9,3 måneder (alle pasienter). For subgruppen som var refraktær til kjemoterapi- og alkylerende behandling var 7,5 måneder.

Tabell 5: Resultater i primærstudiene

	Studie 1 (101-09)	Studie 2 (Bendamustin)
Primære effektestimater		
ORR	57% i ITT-populasjon. 54% (FL-pasienter)	75% (74% i FL-subgruppe). Lavere (60-64% i kjemorefraktære)
DOR	Median 12,5 måneder, ikke oppnådd for FL-gruppen	
LNRR	55% ≥50 % nedgang i LNR	
Sekundære estimater		
PFS	8,5 mnd (FL-pasienter)	9,3mnd (ITT) 7,5mnd i kjemorefraktær subgruppe
OS	20mnd for øvrige iNHL-pasienter, ikke oppnådd for FL-subgruppen	

ORR=Objektiv resposrate, ; DOR=varighet av respons; LNRR= lymfeknuteresponsrate; PFS=progresjonsfri overlevelse; OS=totaloverlevelse

Resultater bivirkninger

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene for idelalisib monoterapi sett i studie 101-09 var diaré, pneumoni, dyspné, nøyotropeni, økte levertransaminaser.

Bendamustin er assosiert med nøyotropeni og trombocyttopeni, infeksjoner (herunder CMV) og gastrointestinale bivirkninger.

2.1.2 Pågående studier

Flere studier er igangsatt med idelalisib, særlig relevante er to randomiserte, dobbeltblindede placebokontrollerte fase-III studier:

- Effekt og sikkerhet av idelalisib i kombinasjon med rituksimab til pasienter med tidligere behandlet iNHL
- Effekt og sikkerhet av idelalisib i kombinasjon med bendamustin og rituksimab til pasienter med tidligere behandlet iNHL

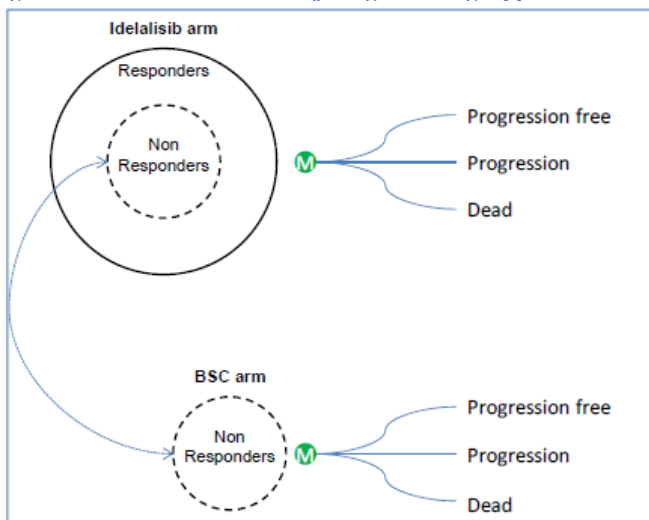
2.2 Naive indirekte sammenlikninger

Idelalisib vs BSC

For å sammenligne effekt og sikkerhet av idelalisib-behandling med BSC benytter firma effektdata fra non-respondergruppen i studie 101-09 som proxy for BSC-populasjon (Figur 1). Firma antar dermed at effektdata for pasientene som fikk behandling med idelalisib men ikke

responderte i henhold til kriteriene for respons, er overførbare til pasienter som ikke mottar aktiv behandling (BSC)

Figur 1 Studie 101-09: Intervensjon og kontrollgruppe vs BSC



Både PFS og OS modelleres med Weibull-funksjon. Weibull-funksjonen antar den laveste PFS og OS for både idelalisib og BSC, og den minste forskjellen mellom idelalisib og BSC. Sammenlignet med andre statistiske funksjoner er det konservativt å anta Weibull-funksjonen for OS. For PFS fører mindre forskjell i PFS mellom sammenligningsalternativene til mindre differanse i legemiddelkostnader.

Idelalisib vs bendamustin

For å sammenligne effekt og sikkerhet av idelalisib-behandling med bendamustin benytter firma effektdata fra bendamustin-naive ITT-pasienter i studie 101-09 som sammenlignes ujustert (naivt) med rituksimab-refraktær subgruppe behandlet med bendamustin. Analysen baseres på en sammenligning av PFS i studiene, da OS ikke er rapportert for Bendamustin. Firma antar at forskjellen i OS mellom idelalisib og bendamustin er proporsjonal med PFS som er rapportert i studiene.

2.3 Helserelatert livskvalitet

Nyttevekter ved progresjonsfri og progrediert sykdom er hentet fra en ekstern britisk studie (6) med 222 pasienter med FL der endepunkt er pasientrapporterte basert på sykdomsspesifikt instrument (FACT-LYM).

Nyttetap ved bivirkninger er hentet fra en britisk hurtig metodevurdering av pixantrone for behandling av pasienter med multiple residiverende eller refraktære aggressive non-Hodgkin B-celle-lymfomer(7).

3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

3.1 Relevans for norske forhold (PICO) ³

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Studiepopulasjonen i 101-09 stemmer godt overens med pasienter som er aktuelle for behandling i henhold til godkjent indikasjon med tanke på alder, sykdomsstadie og antall tidligere behandlingsregimer (tabell 2). Når det gjelder studiene som ligger til grunn for sammenligningen med bendamustin er populasjonen i idelalisib-studien tilsynelatende i en noe mer fremskredet fase, med større andel pasienter i stadiene III og IV og flere tidligere behandlingsregimer.

Tabell 6: Pasientkarakteristika idelalisib vs «BSC»

Studie	Intervensjon	komparator
	101-09 (subpopulasjon)	101-09 (subpopulasjon)
	Idelalisib (FL-ITT) N=72	FL-nonrespondere (idelalisib) N=33
Alder	62 (33-84)	62 (39-84)
Kvinner	45,8%	42,4%
Sykdomsstadie		
I	2,8%	6,1%
II	13,9%	12,1%
III	23,6%	24,2%
IV	59,7%	57,6%
Median antall tidligere antineoplastiske regimer	4	4

Tabell 7: Pasientkarakteristika idelalisib vs bendamustin

Studie	Intervensjon	komparator
	101-09	Bendamustin (Kahl et al.)
	Idelalisib (ITT-bendamustin naiv subgruppe) N=44	Bendamustin N=100
Alder	56,5 (33-87)	60 (31-84)
Kvinner	36,4%	35%
Sykdomsstadie		
I	2,3%	8%
II	9,1%	16%
III	22,7%	33%
IV	65,9%	43%
Median antall tidligere antineoplastiske	3	Ikke rapportert

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

regimer		
Antall tidligere kjemoterapi regimer	4(median); range 2-12	2 (median); range 0-6 0: 1% 1:41% 2:36% 3: 14% >3: 8%

Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

Doseringen i studiene er den samme som anbefales i preparatomtalen, og det er rimelig å anta at dette stemmer med klinisk praksis. Ko-medisinering er ikke omtalt for 101-09 studien.

Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

De aktuelle pasientene er refraktære til både rituksimab og alkylende middel, som er hovedbehandlingene innenfor FL. Det er ikke én standardbehandling for denne gruppen i dag, videre behandling styres av en rekke faktorer. Bendamustin er nevnt som én mulig behandling hos noen.

Bendamustin er undersøkt i enarmet studie, og hvor stor effekten er sammenlignet med annen behandling er dermed ikke kjent. Bendamustin er gitt i henhold til godkjent preparatomtale. Pasientene i bendamustin-studien kunne få samtidig filgrastim/pegfilgrastimbehandling og lavdose kortikosteroider (for non-neoplastisk sykdom).

I analysen sammenlignes idelalisib mot BSC og bendamustin. Bendamustin har indikasjon for bruk i pasienter som er refraktære til rituksimab eller rituksimab-holdig regime, men i følge klinikere er det få pasienter som får bendamustin monoterapi i dag. Bendamustin monoterapi gis imidlertid til noen pasienter (særlig rituksimab-refraktære), og siden det i tillegg er vanskelig å peke ut et behandlingsalternativ som er *det mest relevante* mener Legemiddelverket at en sammenligning mot bendamustin kan være relevant.

BSC er, i følge klinikerne, først aktuelt nokså langt ut i sykdommen/behandlings-kjeden. Idelalisib vil trolig ikke erstatte tyngre/toksisk behandling, men foreløpig være et alternativ når slik behandling ikke er aktuelt. Slik sett kan BSC kan være et relevant sammenligningsalternativ.

Utfallsmål (O)

Utfallsmålene er relevante utfra anbefalinger i Nasjonalt handlingsprogram. Felles primære utfallsmål i de omtalte studiene er ORR, mens PFS og OS er mer interessant i en helseøkonomisk analyse. PFS er rapportert både for idelalisib (og «BSC») og bendamustin. OS er kun rapportert for idelalisib hvor median ikke er nådd for FL-pasientene.

3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

Dokumentasjonen for effektdata for idelalisib ved FL er basert på en enarmet-studie der primært effekt mål var objektiv responsrate (ORR). Også PFS og OS ble rapportert, dataene er umodne. Idelalisib viser aktivitet hos pasienter med FL, men uten komparative data er det vanskelig å

definere hvor stor effekten er. Responsraten i studie 101-09 anses å være høy i denne tungt forbehandlede populasjonen, men fravær av sammenlignende data gjør det vanskelig å definere eksakt gevinst og relevans målt i kliniske endepunkt. Vi mener likevel det er vist at idelalisib har en klinisk relevant effekt. EMA drøfter effekten sett i lys av andre behandlingsregimer og mener effekten av idelalisib er av minst samme størrelse som andre tilgjengelige behandlinger for pasienter med flere tidlige behandlingslinjer i dette sykdomsstadiet. (8).

Dokumentasjon for effekt av idelalisib mot BSC gjøres via den enarmede studien 101-09 gjennom en antagelse om at effektdata for non-respondere i studien er overførbare til en pasientgruppe som kun får BSC. Firma mener antagelsen er konservativ, siden en rekke av pasienten har noe effekt, men ikke stor nok til å oppfylle kriteriene for respons.

Dokumentasjon for effekt av idelalisib mot bendamustin bygger på en naiv indirekte sammenligning av kun to enkeltstående singelarm-studier og er svært mangelfull. Dataene kommer fra ukontrollerte studier med få deltagere og for flere viktige effektmål finnes det (enda ikke) gode data, noe som øker usikkerheten ytterligere. Data for idelalisib er hentet fra en bendamustin-naiv subgruppe (N=44). I bendamustin-studien er totaloverlevelse ikke rapportert, og det gjøres en antagelse basert på PFS. Alt i alt fremstår dataene som svært usikre.

Oppsummeringsvis mener Legemiddelverket de enarmede primærstudiene er lite egnet til en robust sammenligning av effekt og sikkerhet mellom idelalisib og bendamustin. Legemiddelverket mener effektdokumentasjonen for idelalisib vs BSC fremstår som mer robust, til tross for antagelsen om at non-respondergruppen i studie 101-09 går inn som proxy for BSC.

4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE

Søker/produsent har levert inn kostnadseffektivitetsanalyser basert på en økonomisk modell. Idelalisib sammenliknes med BSC, og med bendamustin. Det beregnes kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår ved de ulike behandlingene.

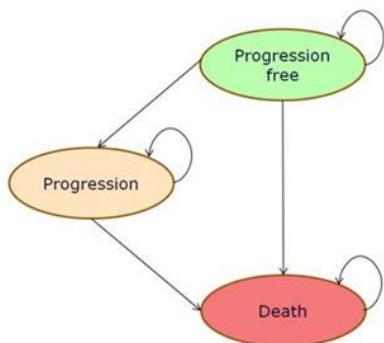
4.1 Modell, metode og forutsetninger

Firma har basert seg på en Markov-modell med tre tilstander: progresjonsfri, progresjon og død. En skisse av modellen er vist under. Pasientene har FL og er refraktære. Modellen starter med alle pasientene i progresjonsfri-tilstand. Ved progresjon går de over i tilstanden progresjon og får ikke lenger aktiv behandling. Det er også til enhver tid risiko for å dø, og det er ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand etter progresjon.

De kliniske dataene har begrenset oppfølgingstid, og effektdata er derfor ekstrapolert ved parametrisering for å kunne modellere progresjon og død i modellen. Effektdata er for idelalisib og BSC hentet fra studie 101-09, og OS og PFS fra Kaplan-Meier-data er ekstrapolert ved parametrisering av disse studiedata. Det er argumentert for at Weibull gir den beste fremskrivingen og er benyttet i base-case, men andre parametriseringer er undersøkt i sensitivitetsanalyser. BSC er antatt å være representert ved pasienter uten respons i den en-armede studien. For bendamustin er PFS hentet fra Kahl (2010 (5)), mens OS er modellert ved å anta at

den var lik ITT bendamustin naive pasienter fra studie 101-09. OS for idelalisib og bendamustin er derfor forholdsvis like, og modellen tillater å velge at de skal være identiske.

Figur 2: Skisse av markov-modellen



For hver av tilstandene progresjonsfri og progresjon er det tilknyttet QALY-vekter og kostnader, og i tillegg er det QALY-tap og kostnader tilknyttet bivirkninger. Modellen går over et livstidsperspektiv. Som følge av at det er svært få av de aktuelle pasientene som lever etter 10 år er dette valgt som tidshorisont i base case. Hver syklus er satt til å vare én måned.

Utover forutsetningene for effektforskjellene mellom idelalisib og BSC og bendamustin, indikerer enveis sensitivitetsanalyser at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for idelalisib (pris).
- Valg av parametrisering (funksjon) av OS og PFS.
- Diskontering av hhv. QALY og kostnader.
- Tidshorisonten modellen kjører.
- Hvorvidt produksjonsvirkninger inkluderes.
- Kostnader for bivirkninger.

I vår videre presentasjon og vurdering av analysenes forutsetninger vil vi legge hovedvekten på disse parameterne som har størst betydning for resultatet.

4.1.1 Analyseperspektiv

Søker har presentert resultater for et begrenset samfunnsperspektiv med indirekte kostnader inkludert. Resultatet uten produksjonsvirkninger er også vist, mens effekten av produksjonsvirkninger for pårørende på resultatet er undersøkt i en sensitivitetsanalyse.

4.1.2 Pasientpopulasjonen

Inngangsalder for pasientene i modellen er 62,4 år, Gilead har beregnet denne som et gjennomsnitt av ulike subpopulasjoner i idelalisib- og bendamustin-studiene.

4.1.3 *Intervensjon*

Idelalisib er gitt i henhold til godkjent dosering, imidlertid har Gilead beregnet en gjennomsnittlig reduksjon i dosen basert på data fra studie 101-09.

4.1.4 *Komparator (sammenliknende behandling)*

Beste støttebehandling (BSC) utgjøres i modellen av cyklofosamid og klorambucil som hver gis til 50% av pasientene.

Bendamustin er gitt i henhold til godkjent dosering som monoterapi ved indolent non-Hodgkins lymfom som er refraktær overfor rituximab. Gilead har beregnet at pasientene i gjennomsnitt mottar 6,88 behandlingssykluser, basert på studiedata.

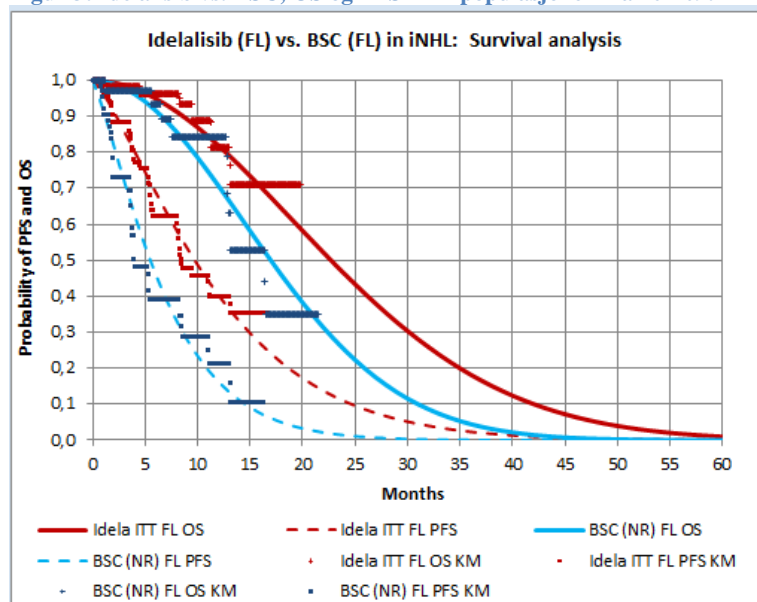
4.1.5 *Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)*

Effektdata (PFS, OS, responsrater og dosering) som inngår for idelalisib og BSC er fra 25. juni 2013 data-cut av studie 101-09. Non-responderarmen i studie 101-09 antas å gjenspeile effekten til BSC-populasjonen. For bendamustin hentes PFS-data fra publisert studie, mens OS for bendamustin er modellert med antagelse om samme overlevelse etter progresjon som i idelalisib-armen.

Søker har ekstrapolert Kaplan-Meier-data ved parametrisering og har undersøkt flere alternative modeller: Weibull, log-normal, log-logistisk, eksponentiell og gompertz. Valg av parametrisering virker inn på resultatet i varierende grad. Søker har vurdert egnethet ved visuell inspeksjon og goodness of fit tester (Akaike information criterion, AIC). Totalvurderingen, inkludert klinisk relevans, er at Weibull ser ut til å være best egnet for parametrisering av studiedataene. Under (figur 3) vises PFS- og OS-kurvene for idelalisib og BSC med KM og Weibull i FL-populasjonen. KM-data er tilgjengelig for opp til 20 måneder, og overlevelsen går mot null etter 5 år med Weibull-kurvene. For ITT-populasjonen er differansen mellom idelalisib og BSC større enn i FL-populasjonen. Mens for bendamustin er differansen til idelalisib mindre.

Data for bivirkninger (grad 3 og 4) for idelalisib og bendamustin er hentet fra hhv. studie 101-09 (follikulært lymfom-populasjonen antatt å ha lik risiko som ITT-populasjonen, Gileads egne data) og Kahl-studien. For BSC er det antatt at det ikke er bivirkninger knyttet til behandlingen.

Figur 3: Idelalisib vs. BSC, OS og PFS i FL-populasjonen fra 101-09.



Kilde: Gilead

Data for livskvalitet ved progresjonsfri- og progrediert sykdom er hentet fra en UK-studie som målte hvordan FL påvirket livskvalitet. Vektene var hhv. 0,805 og 0,618 for disse tilstandene. Søker har ikke funnet norske data for dette. Reduksjon i livskvalitet knyttet til bivirkninger er hentet fra en NICE- rapport (UK) og vektet i henhold til varighet.

4.1.6 Kostnader (input data)

De direkte kostnadene som søker har benyttet er gjengitt i tabellene under. De sentrale kostnadene er legemiddelkostnader for bendamustin og idelalisib, øvrig ressursbruk og kostnader som følge av bivirkninger.

Tabell 8: Legemiddelkostnader

Legemiddel	Enhet	Dose per enhet	Pakningsstørrelse	LIS AUP eks.

Legemiddelkostnader er i base case satt til [redacted] NOK per måned for idelalisib. Denne er justert i forhold til faktisk forbruk i studien. Legemiddelkostnaden for bendamustin er per måned beregnet til [redacted] NOK, og i tillegg kommer administrasjonskostnad per måned på 1 267 NOK som er beregnet ut fra behandlingens lengde og timelønn for sykepleier.

Firma har benyttet kliniske eksperter for å vurdere hvordan øvrig ressursbruk er for pasientene i tilstandene i modellen. Kostnadene er i hovedsak hentet fra DRG, HELFO og fra legetariffen. Kostnader ved øvrig ressursbruk som inngår er bl.a. administrasjonskostnader, prøvetaking, tester og diagnostikk. Tilstandskostnaden for hhv. progresjonsfri og progrediert er 992 NOK og 3 369

NOK per måned. Relaps er en engangskostnad ved progresjon på 19 613 NOK og en kostnad ved «end of life» på 26 910 NOK.

Kostnader for bivirkninger er anslått med bakgrunn i DRG-kostnader. Kostnadene er gjengitt i tabellen under.

Tabell 9: Kostnader som følge av bivirkninger

				DRG Unit price (NOK)	40,772
Adverse event	ICD-10	NordDRG code	Weight	Cost per event (NOK 2012)	
Anaemia (Sykdommer i røde blodlegemer > 17 år)	D61.1	395	0.649	26,461	
Diarrhoea (Øsofagitt, gastroenteritt & diverse >17år)	K59.1	183	0.437	17,817	
Fatigue (Symptomer og funn)	R53.9	464	0.625	25,483	
Febrile neutropenia (Retikuloendoteliale & immunologiske sykd ITAD)	D70.9C	399	0.969	39,508	
Pneumonia (Lungebetennelse & pleuritt 0-17 år)	J189	91	1.298	52,922	
Thrombocytopenia (Koagulasjonsforstyrrelser)	D69.6	397	0.871	35,512	
Colitis (Sykdom i fordøyelsesorganene ITAD 0-17 år)	K521	190	0.527	21,487	
Asthenia (Symptomer og funn)	R53.9	464	0.625	25,483	

Kilde: Helsedirektoratet 2014

Produksjonsvirkninger er inkludert i søkers base case. Produktivitetsvirkningene er beregnet på bakgrunn av månedslønn inkludert arbeidsgiveravgift på 40 %. Det er skilt på gjennomsnittslønn for kvinner og menn. Legemiddelverket har endret dette i søkers analyse og satt satsen felles og lik SSB sin månedslønn 2014 rapportert til 42 300 NOK tredje kvartal 2014. Inkludert arbeidsgiveravgift er dette 59 220 NOK per måned. Dette er tilsvarende anbefalte tall fra Legemiddelverket (9) oppdatert til 2014 tall. Andelen av pasienter som er fraværende fra jobb er estimert på bakgrunn av klinisk ekspert sitt anslag på sykefravær. I progresjon er det antatt at 30 % av FL pasientene er hundre prosent sykmeldt, mens 30 % av pasientene er 90 % sykmeldt. Dette gir at 60 % av pasientene som har progrediert er 95 % sykmeldt. Anslagene er vist i tabell under.

Tabell 10: Anslag på sykefravær for pasientene

Health state	% of patients on sickness absence*	% sickness absence*
Progression-free survival (during chemotherapy) - bendamustine	100%	100%
Progression-free survival - idelalisib	0%	100%
Progression-free survival - BSC	0%	100%
Progression***	60%	95%

Kilde: Anslag fra klinisk ekspert.

Produksjonsvirkninger for pårørende er ekskludert, men er undersøkt i scenarioanalyse. Det er anslått at pårørende til progredierte pasienter er fraværende én dag per måned til en kostnad av 1884 NOK.

Ubestemte kostnader er ikke inkludert.

4.2 Resultater

4.2.1 Kostnadseffektivitet

Resultatene fra firmaets base case der idelalisib sammenlignes med BSC er vist under. Dette er med ny tilbudt LIS-pris og med produksjonsvirkninger.

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Idelalisib (Zydelig)	BSC	Differanse
Totale kostnader	697 410	474 119	223 292
Totale QALYs	1,391	1,018	0,373
Totale leveår	1,958	1,475	0,483
Merkostnad per vunnet QALY			599 333
Merkostnad per vunnet leveår			462 192

Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) for idelalisib vs. BSC er omtrent 600 000 NOK når produksjonsvirkninger er inkludert. Uten produksjonsvirkninger blir tilsvarende tall omtrent 675 000 NOK.

Resultatet sammenlignet med bendamustin er svært avhengig av om produksjonsvirkninger er inkludert eller ikke. Dette skyldes at kostnadsforskjellen mellom behandlingene skifter fortegn, og at den modellerte gevinsten av behandling med idelalisib sammenlignet med bendamustin er liten. Resultatet er da enten en svært høy ICER eller dominant (billigere og bedre).

4.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Dersom produksjonsvirkninger for pårørende inkluderes så reduseres ICER sammenlignet med BSC noe, til omtrent 595 000 NOK.

4.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

4.4.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Pasientpopulasjonen gjenspeiler trolig norske pasienter, der median debutalder er rundt 60 år. Metodevurderingen retter seg mot dobbeltrefraktære pasienter, med aggressiv sykdom og forkortet forventet levetid.

Intervensjonen fremstår som relevant, derimot er valg av komparator mer usikkert. Det er flere andre behandlingsalternativer som vurderes som aktuelle for pasientene. Valg av behandling er svært individuell og påvirkes av blant annet respons av tidligere behandling, komorbiditet og fysisk tilstand. Klinikere peker på at det er vanskelig å enes om én mer relevant behandling, og at komparatorer som inngår i analysen er relevante til et fåtall pasienter. PFS og OS er relevante utfallsmål.

4.4.2 Modellstruktur

Modellen er i utgangspunktet en enkel og forholdsvis vanlig Markov modell, som er hensiktsmessig for denne analysen. Søker har i tillegg gjort det mulig å enkelt teste flere sentrale forutsetninger og parametere. Dette er en fordel, og Legemiddelverket mener modellen er egnet for å belyse kostnadseffektiviteten i denne saken.

4.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effekt- og bivirkningsdata som legges til grunn i analysen idelalisib vs BSC hentes fra den enarmede studien 101-09, der alle studiedeltagere mottok idelalisib. ITT-populasjonen (respondere+non-respondere) utgjør idelalisib-armen i modellen, mens non-respondere fra studie 101-09 går inn som proxy for BSC i modellen. Respons ble i studie 101-09 definert ut fra standard kriterier for lymfom og inkluderte komplett og delvis respons. Blant non-respondere i studien er det studiedeltagere som har oppnådd en viss effekt, men ikke stor nok til å møte kriteriene for respons. Hvordan dette påvirker PFS og OS for non-responder gruppen (BSC-arm) er ikke kjent, men dette kan være en konservativ tilnærming, i firmaets disfavør.

Effekt- og bivirkningsdata som legges til grunn for sammenligningen mellom idelalisib og bendamustin er hentet fra enarmede studier med ulike pasientpopulasjoner. Både alder, antall tidligere behandlinger og andel pasienter i de ulike sykdomsstadier skiller betydelig mellom studiene. Riktignok trekker Gilead ut en subpopulasjon fra studie 101-09 med bendamustin-naive pasienter (N=44) som sammenlignes med pasientene i Kahl-studien, men Legemiddelverket mener likevel det er en vesentlig svakhet ved analysen at effekt- og bivirkningsdata hentes fra studier med svært ulike pasientpopulasjoner hvor det ikke er forsøkt justert for ulikheter i pasientkarakteristika med kjent prognostisk effekt. Siden mereffekten er en helt essensiell størrelse i kostnadseffektivitetsberegninger er det ikke mulig å konkludere om kostnadseffektivitet på bakgrunn av foreliggende data for sammenligningen idelalisib vs bendamustin.

Hyppighet av bivirkninger ved idelalisib-behandling er hentet fra ITT-populasjonen i studie 101-09, utprøvervurdert, og avviker noe fra publiserte verdier. Dette viser seg å ikke være avgjørende for resultatet, og Legemiddelverket har valgt å ikke undersøke dette nærmere.

Legemiddelverket mener parametriseringen til firma og valget av weibull-funksjonen virker rimelig for sammenligningen med BSC. Det er i tillegg mulig i modellen å teste andre parametriseringer. Ekstrapoleringen av data ser ikke ut til å gi urimelige utslag, og Legemiddelverket aksepterer firmaets tilnærming.

Søker har ikke hatt livskvalitetsdata direkte fra kliniske studier som kunne benyttes i modellen. Søknaden er derfor basert seg på en publisert studie Pettengell et al (2007 (10)) for tilstandene i modellen og en NICE-rapport (11) for bivirkningene. Firmaet har ikke beskrevet hvorvidt disse studiene har fremkommet ved litteratursøk. Pettengell et al (2007) er en studie som er finansiert av Roche Products Ltd. og som er gjennomført i en FL-populasjon på 222 pasienter i UK. Det ble skilt på hvilken tilstand pasienten var i, og dette er hensiktsmessig for å kunne benyttes i modellen. Populasjonen er representativ, og det er bra, men metoden er uklar og studien rapporterer ikke livskvalitet basert på et velkjent generisk instrument. Livskvalitetsvektene er ikke beskrevet eller diskutert i særlig grad i søknaden, tross at det er flere svakheter i dokumentasjonen.

Legemiddelverket velger likevel å akseptere dette tross stor usikkerhet. Dette skyldes at vektene ikke har stor påvirkning på resultatene, og at vektene er i rimelig overensstemmelse med tidligere tilsvarende saker.

4.4.4 Kostnadsdata

Legemiddelkostnadene er hentet fra Legemiddelverket (www.legemiddelverket.no) og LIS. Analysen hensyntar ikke forventet prisreduksjon for bendamustin som følge av patentutløp. Legemiddelkostnadene for idelalisib og bendamustin i analysen er justert fra maksimal godkjent dosering/behandlingssykluser i henhold til det som ble sett i studiene som ligger til grunn for effektdata. Idelalisibdosen kan reduseres og seponeres midlertidig ved bivirkninger i henhold til preparatomtalen. Legemiddelverket har vurdert studiedata og pasientpopulasjon og mener justeringen er rimelig. Legemiddelverket har også kjørt analysen uten slike dosejusteringer, ICER øker da med 288 000, men det fremstår som lite sannsynlig at alle de aktuelle pasientene vil tolerere full dose i hele behandlingsperioden.

Søker har benyttet anslag basert på ekspertuttalelser for å vurdere frekvens av ressursbruk av ulike aspekter ved behandlingen, som oppfølging, tilleggsbehandling, diagnostisering etc. Legemiddelverket mener dette er rimelig i mangel av sikrere studiedata, og mener videre at kostnadene for disse er hentet fra troverdige og relevante kilder. Dette gjelder også kostnader som følge av bivirkninger. Legemiddelverket har ikke funnet betydelige avvik i forhold til norsk klinisk praksis.

Resultater presenteres både med og uten produksjonsvirkninger. Selv om anslaget på sykefravær er basert på en ekspertvurdering gir det en indikasjon på hvor avgjørende inklusjon av produksjonsvirkninger er for resultatene.

4.4.5 Resultater av analysen

Firmaets analyser viser at behandling med idelalisib er kostnadseffektiv i alle relevante scenarioer mot BSC. Resultatet mot bendamustin er usikkert. Gevinstforskjellen er svært liten, slik at ICER blir svært følsom. Om kostnadsforskjellen er positiv eller negativ avhenger av om produksjonsvirkninger inkluderes eller ikke. Dette gjør at resultatet svinger fra dominant behandling (billigere og bedre) med produksjonsvirkninger, til en ICER på flere millioner NOK uten produksjonsvirkninger. Legemiddelverket mener effektgrunnlaget som inngår i analysene er mangelfullt. Mot bendamustin er det ikke mulig å godta de kliniske dataene som gode nok for å sammenligne mot idelalisib. Det er også svakheter knyttet til analysen mot BSC, men Legemiddelverket mener usikkerheten er innenfor hva som kan aksepteres som beslutningsgrunnlag, gitt foreliggende data.

4.4.6 Sensitivitetsberegninger

Mulighet for å inkludere effekten av pårørendes fravær på jobb er nyttig for å få et best mulig bilde av konsekvensene. Det er positivt at det er tilrettelagt for dette i analysen, men scenarioet har liten innvirkning på resultatene og Legemiddelverket har ikke lagt avgjørende vekt på dette.

4.5 Oppsummering

Dersom søkers analyser legges til grunn, ligger merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår i øvre sjikt av hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling. Analysen mot bendamustin aksepteres imidlertid ikke av Legemiddelverket fordi effektdokumentasjonen ikke er tilstrekkelig pålitelig for å anta at den relative effekten er slik den inngår i analysen. Det er svakheter i analysen mot BSC også, men Legemiddelverket mener likevel at dette belyser kostnadseffektiviteten av idelalisib i behandling av FL i tilstrekkelig grad.

Legemiddelverket mener derfor at tross vesentlig usikkerhet så står merkostnaden ved behandling med idelalisib i et rimelig forhold til mergevinsten sammenlignet med beste støtteterapi (BSC) for pasientene som er aktuelle for slik behandling i Norge.

Merkostnad pr vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger i øvre sjikt av hva som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling.

5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 4.4., ny fremforhandlet pris og noen mindre endringer har Legemiddelverket testet en rekke forutsetninger i firmaets basecase. Vi har presentert dette som firmaets basecase og har ikke avdekket forhold eller hatt tilgang på øvrig dokumentasjon som tilsier en egen hovedanalyse.

5.1 Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer av idelalisib

Figur 4: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris (idelalisib) sammenlignet med BSC



6 DISKUSJON

Behandlingskrevende, dobbeltrefraktær FL er en meget alvorlig sykdom. Pasientene taper om lag 13 kvalitetsjusterte leveår, som tilsvarer 93 %, sammenlignet med den tilsvarende gjennomsnittspopulasjonen.

Idelalisib har vist respons i en enarmet studie utført blant 125 studiedeltagere med iNHL, hvorav 72 med FL. Studiedeltagerne var refraktære overfor rituksimab og minst ett alkylerende stoff. Idelalisib viste responsrate (ORR) i FL-gruppen var 54,2%, dette vurderes å være klinisk relevant for pasienter i dette sykdomsstadiet. Median varighet av respons (DOR) ble ikke oppnådd for FL-gruppen, og var 12,5 måneder i ITT-gruppen. Median OS for ITT-gruppen var 20,3 måneder.

Søker benytter non-respondere i den enarmede studien som proxy for BSC for å vurdere mereffekten knyttet til behandling med idelalisib. Idelalisib forbedrer da progresjonsfri overlevelse for pasienter med FL signifikant sammenlignet med BSC. Hvor stor den kliniske fordel er i forhold til annen relevant behandling er usikker. Den sammenlignende effektdokumentasjonen mot bendamustin er basert på resultater fra enarmede studier som ikke er tilstrekkelig justert for ulikheter i pasientkarakteristika og studieulikheter, og dermed beheftet med vesentlig usikkerhet.

Den helseøkonomiske modellen er i utgangspunktet egnet for å analysere forskjeller mellom de relevante behandlingene, og firmaets anslag viser at idelalisib sannsynligvis er kostnadseffektivt i de belyste scenarioene. Legemiddelverket mener imidlertid datagrunnlaget som inngår i analysene er mangelfullt og at resultatene derfor er beheftet med betydelig usikkerhet. Analysen der

idelalisib sammenlignes med bendamustin kan ikke aksepteres grunnet effektdokumentasjonen. Legemiddelverket mener at sammenligningen mot BSC, tross svakhetene og usikkerheten, viser at idelalisib kan være kostnadseffektivt i dette scenariet, gitt foreliggende dokumentasjon. Merkostnaden i forhold til mereffekten er i øvre sjikt av hva som vanligvis anses som kostnadseffektivt. Kostnadseffektiviteten av idelalisib sammenlignet med andre relevante behandlingsalternativ er ikke vist.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

Prisen som er benyttet i budsjettanalysen er beregnet på bakgrunn av LIS AUP. Årskostnaden for idelalisib inkludert mva er anslått til [REDACTED] NOK. Det skisseres under kun netto salg av idelalisib, og dersom ingenting fortreges vil dette være budsjettvirkningen av å innføre behandlingen. I den grad bendamustin eller annen behandling fortreges vil budsjettvirkningen bli tilsvarende lavere.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Firma har anslått prevalens for FL til 1500 pasienter, og på bakgrunn av ekspertuttalelser at omtrent 10 % er under behandling. Videre at 2,5 % behandles i tredjelinje og senere. Dette gir 75 pasienter under behandling årlig, og det er forutsatt at dette er konstant over tid, se tabell 12 under.

Tabell 12: Pasienter med FL som behandles årlig.

Description	Proportion of total population	Number of persons	Source	Comment
Total population (CLL+FL)	100 %	3000		Total population
People diagnosed with FL	50 %	1500	(Helsedirektoratet, 2012) (Hoffband A.V, 2010)	Calculation based on a reported NHL prevalence of 6000 patients (Helsedirektoratet, 2012). FL constitutes approximately 25% of all NHLs (Hoffband A.V, 2010) totalling to 1500 patients.
Treated FL patients	10 %	300	(Clinical Expert Advisory Board., 2014a)	20% of all FL patients are on active treatment
≥3rd line treated FL* patients	2,50 %	75	(Clinical Expert Advisory Board., 2014a)	25% of all treated patients are in ≥3rd line

Firma har anslått en utvikling i salg av idelalisib dersom behandlingen anbefales tatt i bruk som vist under (Legemiddelverket har anslått vekst også i år fem, 2020). Og verdien av dette er også anslått på bakgrunn av årskostnaden av idelalisib.

Tabell 13: Salgsutvikling av idelalisib for FL-pasienter over den neste femårs-perioden – dersom legemiddelet anbefales tatt i bruk

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Antall pasienter som skal behandles	■	■	■	■	■	■
Markedsandel Zydelig	■	■	■	■	■	■
Antall pasienter behandlet med Zydelig	■	■	■	■	■	■
Salg Zydelig inkl mva	■	■	■	■	■	■

Budsjettvirkningene av å anbefale idelalisib for behandling av FL blir da omtrent ■■■■■ NOK i år fem.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å innføre idelalisib for behandling av FL vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på omtrent ■■■■■ NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene gjelder kun indikasjonen FL og er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 1-10-2015

Elisabeth Bryn (e.f.)
avdelingsdirektør

REFERANSER

1. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaeconomic analysis, Masteroppgave UiO. 2012; Available from: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/30279/MasterxxArneberg.pdf?sequence=1>.
2. Preparatomtale for idelalisib (Zydelig). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer (IS-1594). [updated 14-06-2012]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord>.
4. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. The New England journal of medicine. 2014;370(11):1008-18. Epub 2014/01/24.
5. KAHL BS, BARTLETT, N. L., LEONARD, J. P., CHEN, L., GANJOO, K., WILLIAMS, M. E., CZUCZMAN, M. S., ROBINSON KS, JOYCE, R., VAN DER JAGT, R. H. & CHESON, B. D. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. Cancer. 2010;116:106-14.
6. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(3):570-6. Epub 2007/12/07.
7. NICE technology appraisal guidance (TA306). Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. 2013; Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta306/documents/non-hodgkins-lymphoma-relapsed-refractory-pixantrone-monotherapy-appraisal-consultation-document>.
8. EMA. Zydelig : EPAR - Public assessment report [updated 24-7-2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf.
9. Statens Legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase. Statens Legemiddelverk; 2014; Available from: http://legemiddelverket.no/Blaa_resept_og_pris/soeknad_om_refusjon/enhetskostnadsdatabase/Sider/default.aspx.
10. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle P, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Annals of oncology. 2008;19(3):570-6.
11. Landells LJ, Prescott C, Hay N, Sutcliffe F, Stevens A. NICE guidance on pixantrone monotherapy for multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. The Lancet Oncology. 2014;15(4):381-2.

VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

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

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

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

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

LYG – 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 *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å

vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentarer från Gilead Sciences angående Hurtig metodutvärdering av Zydelig® (idelalisib) inom FL

Den kliniska dokumentationen som ligger till grund för godkännandet av Zydelig (idelalisib) inom follikulärt lymfom (FL) baseras på data från en fas II-studie (studie 101-09) (Gopal et al., 2014). Studien undersökte effekt och säkerhet för idelalisib bland patienter med indolent non-Hodgins lymfom (iNHL) (varav merparten hade FL) som var refraktära mot två tidigare behandlingsalternativ (rituximab och en alkylator) och hade fått ett medianantal av fyra tidigare behandlingar. Antalet tidigare behandlingar påverkar överlevnaden – med varje återfall blir det svårare att behandla och varje remission blir kortare än den föregående. Dessa patienter saknar helt effektiva behandlingsalternativ idag – i princip återstår endast ”bästa möjliga omvårdnad” utan tumörreducerande effekt. Studien var öppen och enarmad eftersom en direkt jämförande studie ej bedömdes lämplig för dessa svårt sjuka patienter för vilka idag det inte finns någon standardbehandling. Det primära effektmåttet, overall response rate (ORR) var 57 % (71 av 125 patienter) varav 7 patienter av dessa uppnådde kriterierna för full respons och 63 patienter för delvis respons. ORR påverkades inte av ålder, kön eller etnicitet. För FL-gruppen (72 patienter) låg ORR på 54 %.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för idelalisib jämfört med bästa understödjande behandling (BSC) beräknas till cirka 600 000 NOK. SLV noterar att Gilead inte jämfört med andra aktiva behandlingar inom FL. Det finns en mycket enkel förklaring till detta; det saknas data (effekt och tolerabilitet) i en dubbelrefraktär patientpopulation för alla andra behandlingsalternativ. Kostnadseffektivitetsanalys för idelalisib jämfört med exempelvis R-CHOP (rituximab+cyclophosphamid+doxorubicin+vincristine+prednisone), som SLV efterfrågar, kunde därmed inte utföras. Vi inkluderade bendamustine då det var den enda aktiva behandling med data i en refraktär patientpopulation, även om den studien genomfördes bland patienter som enbart var refraktära mot rituximab och därmed får betecknas som mindre svårbehandlade.

SLV anser att inkrementella kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är inom vad som allmänt betraktas kostnadseffektiv behandling. Tyvärr saknas direkt jämförande data som visar på effekt och tolerabilitet vid behandling mot FL men relevant patientpopulation är dubbelrefraktär och har ytterst få behandlingsalternativ att välja mellan. I 101-09 studien var över 90 % refraktära mot kombinationsbehandling med en alkylator (t.ex. fludarabin) plus rituximab och effekten av att upprepa sådan behandling anses vara synnerligen begränsad. Det finns ingen standardbehandling för dessa patienter och kostnadseffektivitetsanalysen baserades på bästa tillgängliga data.

För att kunna genomföra en kostnadseffektivitetsanalys användes data för de patienter som inte svarade på aktiv behandling som proxy för bästa möjliga omvårdnad. Denna jämförelse är troligtvis konservativ, vilket också erkänns av SLV, eftersom behandlingen kan ha givit effekt även om patienterna inte nådde upp till definitionen på respons (50% minskning av lymfknotor). Man bör komma ihåg att denna analys i princip inte är en jämförelse med bästa möjliga omvårdnad eftersom det inte är utesluta att patienterna i proxyarmen fått effekt av den aktiva behandlingen.

Dubbelrefraktära FL patienter kan vanligtvis inte tolerera befintliga behandlingsregimer. För dessa patienter erbjuder idelalisib en välolererad oral behandling med en ny, alternativ verkningsmekanism. Eftersom dessa patienter har mycket få behandlingsalternativ bör idelalisib ses som räddningsbehandling (*rescue therapy*) när inga aktiva behandlingsalternativ är tillgängliga. Det rör sig således om en liten och väldefinierad patientgrupp för vilka det i dagsläget inte finns några andra behandlingsalternativ.

Vi hoppas med detta att *Beslutningsforum* väljer att subventionera Zydelig (idelalisib) så att de FL-patienter som behöver ett nytt, effektivt och tolerabelt behandlingsalternativ får tillgång till det så snart som möjligt.

Solna, 2 oktober 2015

Ola Granström

Referenser

Gopal, A. K., et al. (2014). PI3Kdelta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med*.