

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2013_033

Ruxolitinib (Jakavi) – Til
behandling av sykdomsrelatert
splenomegali eller symptomer
ved myelofibrose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

20-05-2020

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Jakavi (ruksolitinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Jakavi i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2013_033: «Ruxolitinib (Jakavi) – Til behandling av myelofibrose». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Bakgrunn

Jakavi er et legemiddel til behandling av forstørret milt eller symptomer ved myelofibrose. Den generelle kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 300 pasienter er aktuelle for behandling med Jakavi hvert år i Norge.

Effekt

I kliniske studier er det vist at Jakavi reduserer størrelsen på milten mer effektivt enn annen tilgjengelig behandling hos pasienter med myelofibrose.

Alvorlighet og helsetap

Myelofibrose gir redusert levetid og livskvalitet, og Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med myelofibrose et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY. Alvorlighetsgraden av forstørret milt og myelofibrosesyntomer alene er imidlertid lavere enn dette.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostnad for Jakavi sammenlignet med dagens behandling, med maksimalpris for legemidlene (maks AUP eks. mva.):

750 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

670 000 NOK per vunnet leveår

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved et ja til Jakavi i behandlingen av myelofibrose (dvs. en fortsettelse av dagens praksis) sammenlignet med et nei til Jakavi (dvs. en utfasing av Jakavi der eksisterende pasienter fortsetter med Jakavi, mens nye pasienter får annen tilgjengelig behandling) vil være om lag 87 – 107 millioner NOK per år i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

Jakavi kan redusere størrelsen på milten og lindre symptomer, og dette er viktig for livskvaliteten til pasienter med myelofibrose. Det er usikkert i hvilken grad Jakavi kan forlenge overlevelsen.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet ruksolitinib (Jakavi). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Jakavi i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2013_033: «Ruxolitinib (Jakavi) – Til behandling av myelofibrose». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Pasientgrunnlag i Norge

Ruksolitinib er et legemiddel til behandling av sykdomsrelatert splenomegali (forstørret milt) eller symptomer hos voksne pasienter med myelofibrose (MF). Om lag 300 pasienter med MF er aktuelle for behandling med ruksolitinib hvert år i Norge

Alvorlighet og prognosetap

MF gir redusert levetid og livskvalitet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med MF et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY. Alvorlighetsgraden av forstørret milt og MF-symptomer alene er imidlertid lavere enn dette.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av MF er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» fra Helsedirektoratet (1). Allogen stamcelletransplantasjon er den eneste mulige kurative behandlingen, og dette vurderes hos pasienter som er egnet for transplantasjon hvis leveysiktene er mindre enn 5 år. Til behandling av splenomegali, konstitusjonelle symptomer og/eller trombocytose/leukocytose er hydroksyurea førstevalg til eldre pasienter (> 60 år), og interferon førstevalg til yngre pasienter i tidlig fase av sykdommen.

Ruksolitinib har vært i bruk i Norge siden 2012 i behandlingen av MF. Pasientene har fått dekket utgifter til ruksolitinib via ordningen med individuell stønad på blå resept. Fra 1. mai 2017 ble finansieringsansvaret for ruksolitinib overført fra folketrygden til RHF-ene. Ruksolitinib er ikke tidligere metodevurdert.

Ruksolitinib er primært et andrevalg til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av hydroksyurea eller interferon, men brukes også som førstevalg, særlig til yngre pasienter med stor milt.

Legemiddelverket har valgt beste tilgjengelige behandling (BAT) som komparator i metodevurderingen.

Effekt

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av ruksolitinib sammenlignet med BAT er fra studien COMFORT-2, som inkluderte 219 pasienter med MF. COMFORT-2 er en åpen, randomisert, fase 3 klinisk studie. Resultatene viser at ruksolitinib reduserer miltvolum og symptomer ved MF. Ved uke 48 var det 28,5 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og ingen av pasientene behandlet med BAT som oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse fra baseline (primært utfallsmål). Resultatene indikerer også at ruksolitinib kan forlenge OS sammenlignet med BAT, men dokumentasjonen er svak. Ved endelig datakutt etter median

oppfølgingstid 55,9 måneder var 59 av 146 pasienter (40,4 %) døde i ruksolitinib-armen og 35 av 73 pasienter (47,9 %) døde i BAT-armen. Det var 45 pasienter fra BAT-armen som etter protokolldefinerte kriterier hadde byttet behandling til ruksolitinib ved endelig datakutt. En analyse hvor det er korrigert for behandlingsbytte ved metoden RPSFT, estimerte en HR for OS på 0,44 (95 % KI 0,18 – 1,04). Resultatene på fibrosetetthet er ikke entydige; det er sett både forbedring og forverring av fibrose i benmargen hos pasienter som er behandlet med ruksolitinib.

Sikkerhet

De tre hematologiske bivirkningene som ble rapportert hyppigst ved behandling med ruksolitinib i de kliniske studiene var anemi (82 %), trombocytopeni (70 %) og nøydropeni (17 %). Dette er doseavhengige bivirkninger. De tre ikke-hematologiske bivirkningene som var rapportert hyppigst var blåmerker (21 %), svimmelhet (15 %) og hodepine (14 %). Andre svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) var urinveisinfeksjoner, vektøkning, hyperkolesterolemi og forhøyet ALAT og ASAT (markører for leverpåvirkning).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase til Novartis, bortsett fra følgende:

- OS for ruksolitinib og BAT er ekstrapolert med en vektet fordeling av Weibull, Gompertz og gamma funksjon, og ikke Weibull funksjon alene.
- Behandlingsvarighet med ruksolitinib er ekstrapolert med generalisert gamma funksjon, og ikke Gompertz funksjon.
- En økningen i helse relatert livskvalitet for respondere og ikke-respondere i BAT-armen i helsetilstanden «ON Treatment» er inkludert, den samme økningen som i ruksolitinib-armen.
- Andel respondere i BAT-armen er endret fra 0 % til 5,3 %.
- Aldersjustering av livskvalitetsvekt er inkludert
- Transformasjon fra MF til akutt myelogen leukemi (AML) er ikke inkludert
- Kostnader for svinn av ruksolitinib som følge av behandlingsavbrudd er inkludert
- Halvsykluskorreksjon for legemiddelkostnader er ikke inkludert.

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 1 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (maks AUP eks. mva). Per pasient. Diskonterte tall.

	Ruksolitinib	BAT	Differanse
Totale kostnader	1 660 549	250 340	1 410 209
Totale QALYs	4,02	2,14	1,88
Totale leveår	5,43	3,33	2,10
Merkostnad per vunnet QALY			749 994
Merkostnad per vunnet leveår			670 611

Merkostnad for ruksolitinib sammenliknet med BAT ved bruk av maksimalpriser for legemidlene (maks AUP eks. mva) er:

750 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

670 000 NOK per vunnet leveår

Novartis har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for ruksolitinib. Merkostnad for ruksolitinib sammenliknet med BAT ved bruk av rabatterte priser for ruksolitinib og BAT er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Novartis basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2 Resultater fra Novartis basecase

	Ruksolitinib	BAT	Differanse
Totale kostnader	1 585 317	271 395	1 313 922
Totale QALYs	4,08	2,08	2,00
Totale leveår	5,60	3,30	2,30
Merkostnad per vunnet QALY			657 217
Merkostnad per vunnet leveår			571 377

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at å fortsette å behandle MF-pasienter med ruksolitinib, sammenlignet med en utfasing av ruksolitinib der eksisterende pasienter fortsetter med ruksolitinib, mens nye pasienter kun får BAT, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene i det femte budsjettåret på 87 – 107 millioner NOK inkl. mva med maks AUP og på ██████ millioner NOK inkl. mva. med rabatterte legemiddelpriser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Det er dokumentert at ruksolitinib reduserer miltvolum og symptomer ved MF. Dette er viktig for pasientenes livskvalitet. Det finnes imidlertid ikke noen tydelig indikasjon på at ruksolitinib har en sykdomsmodifiserende effekt ved MF. Når behandling med ruksolitinib avsluttes, vil milten igjen vokse og MF-symptomene kommer tilbake. Resultater fra COMFORT-2 indikerer at ruksolitinib kan forlenge OS sammenlignet med BAT, men dokumentasjonen er svak. Studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom armene. Behandlingsbytte til ruksolitinib fra BAT-armen bidrar også til usikkerhet i analysene av OS. Videre kan det ikke utelukkes at effekten i komparatorarmen i COMFORT-2 er noe underestimert, siden noen av pasientene i BAT-armen fikk samme legemiddel i studien (hydroksyurea) som de også hadde brukt tidligere. Det er ikke ventet at det vil komme mer dokumentasjon som kan redusere denne usikkerheten.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MYELOFIBROSE (MF)	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV MYELOFIBROSE.....	13
1.4.1 <i>Behandling med ruxsolitinib</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
1.4.4 <i>Behandling med komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
2.2 STUDIER SOM PÅGÅR	21
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	24
3.3 KOMPARATOR.....	25
3.4 UTFALLSMÅL	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	39
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	45
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	45

4.1.1	<i>Modellbeskrivelse</i>	45
4.1.2	<i>Analyseperspektiv</i>	46
4.1.3	<i>Kostnader</i>	47
4.2	RESULTATER	49
4.2.1	<i>Novartis basecase</i>	49
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	49
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	50
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	52
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	53
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	53
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	54
5.3	BUDSJETTVIRKNING	55
6	OPPSUMMERING	56
	REFERANSER	58
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	60
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)	64

LOGG

Bestilling:	ID2013_033: Ruxolitinib (Jakavi) - Til behandling av myelofibrose
Forslagstiller:	Oslo Universitetssykehus HF
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS
Preparat:	Jakavi
Virkestoff:	Ruksolitinib
Indikasjon:	Myelofibrose (MF): Jakavi er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose (også kjent som kronisk idiopatisk myelofibrose), post polycytemi vera myelofibrose eller post essensiell trombocytomi myelofibrose.
ATC-nr:	L01XE18
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-03-2019
Klinikere kontaktet for første gang	19-12-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-03-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	28-11-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30-01-2020 og 04-02-2020
Rapport ferdigstilt:	20-05-2020
Saksbehandlingstid:	433 dager hvorav 68 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 365 dager.
Saksutredere:	Mathyn Vervaart Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Eivind Galteland
<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's Information Criteria
AML	Akutt myelogen leukemi
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BAT	Beste tilgjengelige behandling
BIC	Bayesian Information Criteria
DIPSS	Dynamic International Scoring System
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPSS	International Scoring System
JAK	Janus kinaser
MF	Myelofibrose
MF-8D	Myelofibrosis – 8 Dimensions
MFSAF	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PV	Polycytemia vera
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av ruksolitinib (Jakavi) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibroose (MF). MF inkluderer primær MF, post polycytemia vera MF og post essensiell trombocytose MF. I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Ruksolitinib er sammenlignet med beste tilgjengelige behandling (BAT – en miks av tilgjengelige legemidler og ingen behandling) i en kostnad per QALY-analyse.

Ruksolitinib har vært i bruk i Norge siden 2012 i behandlingen av MF, og siden 2015 i behandlingen av polycytemia vera (PV). Pasientene har fått dekket utgifter til ruksolitinib via ordningen med individuell stønad på blå resept. Fra 1. mai 2017 ble finansieringsansvaret for ruksolitinib overført fra folketrygden til RHF-ene. Ruksolitinib er ikke tidligere metodevurdert. Metodevurdering av ruksolitinib i behandling av PV er bestilt (ID2017-044).

1.2 MYELOFIBROSE (MF)

MF er en malign myeloproliferativ sykdom. Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibroose) og mister evnen til å danne blodceller. Mangel på røde blodceller (anemi) gir symptomer som slapphet, tung pust og hjertebank. Mangel på hvite blodceller (leukopeni) gir økt risiko for infeksjoner. Mangel på blodplater (trombocytopeni) gir blødninger i slimhinner og hud. I tidlig fase av sykdommen kan det være en økt mengde blodceller, og dette disponerer for blodpropper. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt (ekstramedullær hematopoese). Mange får da forstørret milt (splenomegali) og dette kan gi symptomer som vekttap, tidlig metthetsfølelse og magesmerte. Andre sykdomsrelaterte symptomer er nattesvette, hudkløe og beinsmerter. MF kan i sjeldne tilfeller transformeres til akutt myelogen leukemi (AML).

Primær MF hører til gruppen myeloproliferative neoplasier, som også omfatter blant annet polycytemia vera og essensiell trombocytose. Disse beslektede sykdommene kan transformeres til MF og kalles da post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytose MF.

Ved myeloproliferative neoplasier er det påvist mutasjoner i genet for Janus-kinase-2 (JAK2)(2). Det er 50 – 60 % av pasientene med primær MF som har mutasjonen JAK2 V617F. JAK2-signalveien er viktig i hematopoetiske celler uavhengig av om JAK2-genet er mutert eller ikke.

I Norge ble det i gjennomsnitt diagnostisert 47 nye tilfeller av primær MF per år i perioden 2012-2015 ifølge data fra Kreftregisteret (se tabell). Prevalensen var 265 pasienter ved utgangen av 2016. Post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytose MF er ikke inkludert i disse tallene.

Tabell 3 Insidens og prevalens av primær MF i Norge. Kilde: Kreftregisteret, Novartis data on file

	2012	2013	2014	2015	2016
Incidence in Norway	46	45	48	49	23
Prevalence in Norway	191	206	233	260	265

Data fra Reseptregisteret viser at det var 320 pasienter som fikk utlevert ruksolitinib i 2019, og at omsetningen var om lag 98 millioner NOK. Antall pasienter er økende. Novartis estimerer at 60 – 70 % av brukerne av ruksolitinib er MF-pasienter. En norsk klinisk ekspert, som Legemiddelverket har spurt, anslår at ca. 80 % av brukerne er MF-pasienter, tilsvarende 256 pasienter i 2019.

Tabell 4 Antall personer som har fått utlevert ruksolitinib fra apotek og omsetning. Kilde: Reseptregisteret.

År	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Antall pasienter	10	46	64	86	143	212	262	320
Omsetning (mill NOK)	1,5	14	20	29	52	72	83	98

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Ruksolitinib er til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved MF. I våre retningslinjer for helseøkonomiske analyser angis følgende: «*For tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden (og ikke har virkning på hovedtilstanden), er det alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes*» (3).

Resultater fra kliniske studier indikerer at ruksolitinib forlenger overlevelse ved MF, i tillegg til at behandlingen reduserer miltvolum og symptomer. Dette tyder på at ruksolitinib også har virkning på hovedtilstanden. I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket inkludert en mereffekt av ruksolitinib på overlevelse. Videre er det en sterk sammenheng mellom MF og splenomegali. Nesten alle pasienter får splenomegali i avansert fase av sykdommen. Indikasjonen til ruksolitinib er også spesifikt knyttet til MF.

I denne saken har vi derfor beregnet alvorlighetsgraden av hovedtilstanden (MF) inklusive følgeplagene.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Alvorlighetsgraden av splenomegali og MF-symptomer alene, vil være lavere.

1.4 BEHANDLING AV MYELOFIBROSE

1.4.1 Behandling med ruxsolutinib

Indikasjon

MF: Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med primær MF (også kjent som kronisk idiopatisk MF), post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytomi MF.

PV: Behandling av voksne med PV som er resistente mot eller intolerante overfor hydroksyurea.

Denne metodevurderingen gjelder MF. Indikasjonen PV er foreløpig ikke metodevurdert.

Virkningsmekanisme

Ruksolutinib er en selektiv hemmer av JAK1 og JAK2 (Janus-kinaser). Disse medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer som er viktig for dannelse av blodceller og immunfunksjon. MF er kjent for å være assosiert med dysregulering av JAK1- og JAK2-signalering. Grunnlaget for dysreguleringen er antatt å involvere høye nivåer av sirkulerende cytokiner som aktiverer JAK-STAT-signalveien, mutasjoner som JAK2V617F som gir konstitutiv aktivering og "silencing" av negative reguleringsmekanismer. Pasienter med MF viser dysregulert JAK-signalering uavhengig av JAK2V617F mutasjonsstatus.

Dosering

Ruksolutinib tas oralt (tabletter). Anbefalt startdose er 15 mg to ganger daglig til pasienter med et blodplatetall på 100 000/mm³ - 200 000/mm³ og 20 mg to ganger daglig til pasienter med et blodplatetall > 200 000/mm³.

Preparatomtalen gir anbefalinger om dosereduksjon og eventuelt avbrudd i behandlingen ved fall i blodverdier, og doseøkning ved utilstrekkelig effekt. Maksimal dose er 25 mg to ganger daglig.

Behandling kan fortsette så lenge nytte/risiko-forholdet er positivt. Behandlingen skal imidlertid avbrytes etter 6 måneder dersom det ikke er noen reduksjon i miltstørrelse eller noen bedring av symptomer siden start av behandlingen.

Ved behandlingsavbrudd eller seponering kan symptomer på MF komme tilbake i løpet av en periode på ca. 1 uke.

Bivirkninger

Behandling med ruxsolutinib kan føre til hematologiske bivirkninger, inkludert trombocytopeni, anemi og nøytropeni. En fullstendig blodcelletelling må utføres før oppstart av behandling, hver 2.-4. uke til dosering er stabilisert, og deretter etter klinisk behov. De tre hematologiske bivirkningene som var rapportert hyppigst i de kliniske studiene var anemi (82 %), trombocytopeni (70 %) og nøytropeni (17 %). Dette er doseavhengige bivirkninger.

De tre ikke-hematologiske bivirkningene som var rapportert hyppigst var blåmerker (21 %), svimmelhet (15 %) og hodepine (14 %). Andre svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) var urinveisinfeksjoner, vektøkning, hyperkolesterolemi og forhøyet ALAT og ASAT (markører for leverpåvirkning).

For utfyllende omtale av ruxsolutinib, henvises det til preparatomtalen (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Behandling av MF er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer» fra Helsedirektoratet (1). Retningslinjene følger i hovedsak Nordisk Handlingsprogram: "Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis", som er revidert i 2017 (5).

Den diagnostiske utredningen krever mutasjonsanalyser (JAK-2, MPL og calreticulin) og benmargsbiopsi. Myeloproliferative neoplasier diagnostiseres i henhold til WHO kriterier (6), og før oppstart av behandling gjøres en klassifisering av risiko. Det er flere prognostiske skåringssystemer. De mest vanlige er IPSS¹ (ved diagnose) og DIPSS² og DIPSS pluss, som begge kan brukes under hele sykdomsforløpet. Disse skåringssystemene er viktige for planlegging av behandlingen.

¹ IPSS – International Prognostic Scoring System

² Dynamic International Scoring System

Tabell 5 Prognostiske skåringsystemer. IPSS, DIPSS og DIPSS pluss(1).

Skårings-system	Anvendbarhet	Prognostiske faktorer	Risiko-skår	Risikoskår og median overlevelse (MO) (måneder)
IPSS	Ved diagnose	Alder > 65 år	1	Lav risiko (skår 0), MO 135 Intermediær- 1 risiko (skår 1), MO 95 Intermediær- 2 risiko (skår 2), MO 48 Høyrisiko (skår ≥ 3), MO 27
		Anemi (Hb < 10g/dL)	1	
		Leukocytter > 25x10 ⁹ /L	1	
		Blaster i blod ≥ 1 %	1	
		Konstitusjonelle Symptomer (feber, nattesvette, vekttap)	1	
DIPSS	Under hele sykdomsforløpet	Alder > 65 år	1	Lav risiko (skår 0), MS ikke nådd Intermediær-1 risiko (skår 1-2), MO 170 Intermediær-2 risiko (skår 3-4), MO 48 Høyrisiko (skår 5-6), MO 18
		Anemi (Hb < 10g/dL)	2	
		Leukocytter > 25x10 ⁹ /L	1	
		Blaster i blod ≥ 1 %	1	
		Konstitusjonelle Symptomer	1	
DIPSS pluss*	Under hele sykdomsforløpet	DIPSS lav risiko	0	Lavrisiko (skår 0), MO 185 Intermediær-1 risiko (skår 1), MO 78 Intermediær-2 risiko (skår 2-3), MO 35 Høyrisiko (skår ≥ 4), MO 16
		DIPSS intermediær-1	1	
		DIPSS intermediær-2	2	
		DIPSS høyrisiko	3	
		Transfusjons-avhengighet	1	
		Ugunstig cytogenetikk¶	1	
		Trombocytter < 100x10 ⁹ /L	1	

* Kalkuler først DIPSS skår og legg deretter til skår for transfusjonsavhengighet, cytogenetikk og trombocytopeni for å kalkulere endelig DIPSS pluss skår.

¶ Prognostisk ugunstige karyotyper er kompleks karyotype eller ett eller to avvik som inkluderer +8, -7/7q-, i(17q), 5/5q-, 12p-, inv(3), eller 11q23 rearrangering.

Den eneste livsforlengende og mulige kurative behandlingen er allogen stamcelletransplantasjon. Dette vurderes hos pasienter som er egnet for transplantasjon, hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år vurdert ut fra DIPSS eller DIPSS pluss.

For pasienter som ikke er kandidater for transplantasjon, er behandlingen symptomatisk og palliativ, og tar utgangspunkt i de aktuelle kliniske problemene.

Til behandling av splenomegali og konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose/leukocytose, har Handlingsprogrammet satt opp følgende alternativer:

- **Hydroksyurea** er førstevalg hos eldre pasienter som ikke er transplantasjonskandidater ved symptomatisk splenomegali, konstitusjonelle symptomer, og for å kontrollere trombocytose og leukocytose. Det anbefales tilbakeholdenhet ved bruk av hydroksyurea hos pasienter <60 år.
- **Interferon- α** anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon. Pasienten bør være i den tidlige hyperproliferative fasen av sykdommen uten avansert fibrose.
- **Ruksolitinib** kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroksyurea eller interferon.
- **Anagrelid** kan brukes ved symptomatisk trombocytose og intoleranse for andre konvensjonelle cytoreduktive medikamenter.
- Alternativ cytostatikabehandling kan ha effekt ved resistens mot hydroksyurea, f.eks. **kladribin**.
- **Strålebehandling** av milt kan gi symptomatisk bedring, men effekten varer kun 3-6 måneder. Strålebehandling kan anvendes mot symptomgivende ekstramedullær hematopoiesis.
- **Splenektomi** er indisert ved symptomatisk portal hypertensjon, medikamentrefraktær betydelig splenomegali, og etablert transfusjonstrengende anemi, men har en mortalitet på 5-10 % under operasjonen, og komplikasjoner oppstår hos ca. 50 %.

I handlingsprogrammet er ruksolitinib satt opp som et andrevalgalternativ, dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av hydroksyurea eller interferon. Hydroksyurea er førstevalg til eldre pasienter (> 60 år), og interferon er førstevalg til yngre pasienter i tidlig fase av sykdommen.

Markedsføringstillatelsen avgrensner imidlertid ikke ruksolitinib til andrevalg. Indikasjonen åpner for at ruksolitinib også kan brukes som et alternativ til hydroksyurea eller interferon. Novartis viser til data fra Reseptregisteret som tyder på at ruksolitinib blir brukt både som første- og andrevalg i klinisk praksis. Om lag 35 % av MF-pasientene som fikk første forskrivning med ruksolitinib hadde brukt hydroksyurea det foregående halvåret, om lag 2 % hadde brukt interferon og om lag 2 % hadde brukt både hydroksyurea og interferon. Det vil si at om lag 60 % av pasientene ikke hadde brukt verken hydroksyurea eller interferon det siste halvåret før oppstart med ruksolitinib.

En norsk klinisk ekspert, som Legemiddelverket har spurt, bekrefter at ruksolitinib i hovedsak brukes som andrevalg i norsk klinisk praksis, men også som førstevalg. Til yngre pasienter med stor milt vil ruksolitinib ofte være førstevalg. Til øvrige pasienter vil hydroksyurea ofte være førstevalg. Interferon er kun aktuelt til yngre pasienter, hovedsakelig til pasienter som er i et tidlig sykdomsstadium og har lite allmenninger. Den kliniske eksperten mener det høres mye ut at 60 % av pasientene, ifølge Reseptregisterdata, ikke har brukt verken hydroksyurea eller interferon før ruksolitinib. Hvis man i Reseptregisteret hadde sett lengre tilbake i tid enn 6 måneder, ville man trolig finne at flere av pasientene hadde fått hydroksyurea eller interferon tidligere.

I COMFORT-2, en av de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, er ruksolitinib sammenlignet med beste tilgjengelige behandling (BAT), se kapittel 2. De fleste pasientene i

komparatorarmen fikk hydroksyurea (50 %) eller ingen behandling (33 %). Andre legemidler som ble brukt var anagrelid, talidomid, lenalidomid og interferoner. Med unntak av talidomid og lenalidomid, er dette legemidler som er anbefalt i handlingsprogrammet, og som brukes i norsk klinisk praksis.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er beste tilgjengelige behandling (BAT).

Hydroksyurea er det viktigste behandlingsalternativet til ruxsolutinib i norsk klinisk praksis. Andre alternativer er interferon, anagrelid eller ingen behandling. Disse legemidlene er ikke tidligere metodevurdert av Legemiddelverket til behandling av myelofibrose. De er imidlertid ansett som etablert praksis over en lengre periode, har dokumentert effekt for den populasjonen som metodevurderingen gjelder for, og kostnadene knyttet til disse behandlingene er forholdsvis lave. Legemiddelverket godtar derfor BAT som eneste komparator i analysen.

1.4.4 Behandling med komparator

Hydroksyurea

- *Indikasjon:* Hydroksyurea er indisert ved kronisk myelogen leukemi, essensiell trombocytomi og polycytæmia vera. Bruk av hydroksyurea i behandling av MF er utenfor godkjent preparatomtale.
- *Virkningsmekanisme:* Cytostatikum. Den nøyaktige virkningsmekanismen er ikke kjent. Blokkering av ribonukleotidreduktasesystemet som resulterer i hemming av DNA-syntesen, synes å være den viktigste virkningen.
- *Dosering(1):* Ifølge Handlingsprogrammet er anbefalt startdose 500 mg 2 ganger daglig (1 gang daglig hos eldre). I starten bør det gjøres ukentlige blodplattetellinger. Dosen justeres for å oppnå et stabilt platetall på 200–400 mg × 10⁹/L. Behovet er ofte 10-14 tabletter per uke. Hvis det oppstår nøytropeni, må dosen reduseres. Hydroksyurea gis daglig og kontinuerlig. Ved avbrudd i behandlingen stiger blodplattetallet i løpet av 1-2 uker. Etter seponering kan det komme en betydelig stigning av blodplattetallet og økt tromboseisiko.
- *Bivirkninger:* Vanlige bivirkninger er benmargsdepresjon, diaré, forstoppelse og hudsår, spesielt leggsår. Hydroksyurea må ikke brukes under graviditet eller hvor graviditet planlegges, og bør seponeres minst 3 måneder før planlagt graviditet både hos kvinner og menn.

Interferon-α

- *Indikasjon:* Pegylert og ikke-pegylert interferon-α er indisert ved kronisk hepatitt B og C, mens ikke-pegylert interferon-α også er indisert ved hårcelleleukemi, kronisk myelogen leukemi, multippelt myelom, follikulære lymfomer, karsinoider og malignt melanom. Bruk av interferon-α i behandling av MF er utenfor godkjent preparatomtale.
- *Virkningsmekanisme:* Interferoner binder seg til spesifikke membranreseptorer på celleoverflaten og initierer dermed en rekke intracellulære mekanismer, som induksjon av enzymer som leder til hemming av virusreplikasjon i virusinfiserte celler, redusert celleproliferasjon og immunmodulerende aktiviteter som økning av makrofagers fagocytterende aktivitet og økning av lymfocytters spesifikke cytotoxisitet mot målceller.

- *Dosering(1)*: Handlingsprogrammet anbefaler en startdose for pegylert interferon alfa-2a (Pegasys) på 45 µg subkutant en gang per uke, med doseeskalering med noen ukers intervall til 135 µg og eventuelt 180 µg /uke hvis man ikke får tilstrekkelig hematologisk effekt. De fleste pasientene responderer på en dose mellom 90 og 135 µg per uke. For pegylert interferon alfa-2b (PegIntron) anbefaler handlingsprogrammet en startdose på 0,5 µg/kg subkutant en gang per uke. Hvis platetallet ikke faller til under 400 i løpet noen uker, kan dosen økes og eventuelt dobles. Ved tilstrekkelig oppnådd effekt, reduseres dosen til det laveste nivå som holder platetallet under behandlingsmålet, oftest under 400 x 10⁹/L. De fleste responderer på en dose mellom 0,5 og 0,75 µg/kg.
- *Bivirkninger(1)*: Tretthet og humørforandringer er de mest vanlige bivirkninger. Myalgi og aktivering av eksisterende eller latent autoimmun sykdom, inkludert hypo- og hyperthyreose, er ikke uvanlig. Leverenzymmer og thyroideaverdier bør monitoreres under behandlingen.

Anagrelid

- *Indikasjon*: Reduksjon av forhøyede blodplattetall hos risikopasienter med essensiell trombocytomi, som er intolerante overfor nåværende behandling, eller som ikke har oppnådd reduksjon i blodplattetall til et akseptabelt nivå av nåværende behandling.
- *Virkningsmekanisme*: Ikke fullstendig klarlagt. Anagrelid hemmer ekspresjonen av transkripsjonsfaktorer, inkl. GATA-1 og FOG-1, som er nødvendige for megakaryocytopoese, som igjen medfører redusert blodplateproduksjon. Anagrelid hemmer modningen av megakaryocytene, samt deres størrelse og ploiditet.
- *Dosering(1)*: Handlingsprogrammet anbefaler at startdosen er 0,5 mg to ganger daglig. Blodplattetallet kan falle raskt og det bør gjøres tellinger to ganger ukentlig de første ukene. Dosen kan økes etter 1-2 uker om blodplattetallet ikke faller. Gjennomsnittlig dose for å oppnå tilfredsstillende blodplattetallet er 2 – 2,5 mg daglig fordelt på to doser.
- *Bivirkninger*: Hodepine, svimmelhet, tretthet, hjertebank, kvalme, diaré, magesmerter, luft i magen, oppkast, reduksjon i røde blodlegemer (anemi), væskeansamling eller utslett er de mest vanlige bivirkningene.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Ruksolitinib fikk markedsføringstillatelse i Europa i 2012 til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær MF (også kjent som kronisk idiopatisk MF), post polycytemi vera MF eller post essensiell trombocytomi MF. Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er i hovedsak basert på to randomiserte, fase 3-studier, COMFORT-1 og COMFORT-2.

Novartis har gjennomført et litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble ikke funnet andre direkte sammenlignende studier enn COMFORT-1 og COMFORT-2.

I den helseøkonomiske analysen er relativ effekt på overlevelse basert på data fra COMFORT-2, mens data om helsereelatert livskvalitet, symptomrespons og transformasjon til AML er hentet fra COMFORT-1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

COMFORT-1 og COMFORT-2 er relevante for metodevurderingen.

Tabell 6 Metode COMFORT-1 og COMFORT-2

	COMFORT-1	COMFORT-2
Design	Dobbelblindet, randomisert (1:1), multisenter, fase 3 Primæranalyse ved 24 uker Ikke-randomisert forlenging i 3 år	Åpen, randomisert (2:1), multisenter, fase 3 Primæranalyse ved 48 uker Ikke-randomisert forlenging i 5 år
Pasienter	≥ 18 år MF (primær, post polycytemi vera eller post essensiell trombocytomi) IPSS-skår ≥ 2 (Intermediær risiko 2 eller høy risiko) Forventet levetid ≥ 6 måneder ECOG 0-3 Splenomegali (palpabel milt ≥ 10 cm under costalbuen) Behandlingstrengende, men annen tilgjengelig behandling ikke egnet N=309	≥ 18 år MF (primær, post polycytemi vera eller post essensiell trombocytomi) Uavhengig av JAK2 mutasjonsstatus IPSS-skår ≥ 2 (Intermediær risiko 2 eller høy risiko) Forventet levetid ≥ 6 måneder ECOG 0-3 Splenomegali (palpabel milt ≥ 5 cm under costalbuen) Ikke egnet for alloSCT N=219
Intervensjon	Ruksolitinib 15 eller 20 mg to ganger daglig, avhengig av platetall ved baseline, hhv. 100–200 mg × 10 ⁹ /L eller >200 mg × 10 ⁹ /L n=155	Ruksolitinib 15 eller 20 mg to ganger daglig, avhengig av platetall ved baseline, hhv. 100–200 mg × 10 ⁹ /L eller >200 mg × 10 ⁹ /L n=146
Komparator	Placebo n=154	Beste tilgjengelige behandling (BAT), valgt av lokal utprøver n=73

	Pasientene kunne bytte behandling til ruksolitinib etter protokolldefinerte kriterier: Før uke 24: Symptomforverring og $\geq 25\%$ økning i miltvolum fra baseline Etter uke 24: $\geq 25\%$ økning i miltvolum fra baseline Etter primæranalysen ble studien avblindet og pasienter i placeboarmen kunne bytte behandling til ruksolitinib	Pasientene kunne bytte behandling til ruksolitinib etter protokolldefinerte kriterier: $\geq 25\%$ økning i miltvolum eller splenektomi. Etter primæranalysen ble studien avblindet og pasienter i BAT-armen kunne bytte behandling til ruksolitinib
Primært utfallsmål	Andelen pasienter med $\geq 35\%$ reduksjon i miltstørrelse fra baseline til uke 24, målt med MRI eller CT	Andelen pasienter med $\geq 35\%$ reduksjon i miltstørrelse fra baseline til uke 48, målt med MRI eller CT
Noen sekundære utfallsmål	Varighet av respons OS	Varighet av respons OS PFS Fibrosetetthet
Noen eksplorative utfallsmål	Helserelatert livskvalitet (EORTC-QLQC30)	Helserelatert livskvalitet (EORTC-QLQC30, FACT-Lym)

CT: computertomografi. EORTC-QLQC30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire core model. FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Treatment – Lymphoma Subscale. MF: myelofibrose. MRI: magnetresonanstomografi. OS: totaloverlevelse. PFS: progresjonsfri overlevelse.

Legemiddelverkets vurdering

COMFORT-1 var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, fase 3-studie som ble utført i USA, Canada og Australia. COMFORT-2 ble utført i Europa og var en åpen fase 3-studie der pasientene ble randomisert til ruksolitinib eller BAT. Behandlingsbytte til ruksolitinib fra komparatorarmen (crossover) var tillatt i begge studier.

Primært utfallsmål var reduksjon i miltvolum, etter 24 uker behandling i COMFORT-1 og etter 48 uker behandling i COMFORT-2. En uavhengig radiolog vurderte endring i miltvolum basert på MRI- eller CT-bilder. Primært utfallsmål er ikke brukt i den helseøkonomiske analysen. OS var et sekundært utfallsmål i begge COMFORT-studiene.

Pasientene er fulgt opp i åpne, ikke-randomiserte forlengelser av COMFORT-studiene, og det er rapportert resultater fra 2 og 3 års median oppfølging i COMFORT-1 og fra 3 og 5 års median oppfølging i COMFORT-2.

Analyser av data fra de randomiserte fasene av COMFORT-studiene er basert på ITT (intention to treat) populasjonen, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Åpent studiedesign er en svakhet med COMFORT-2. Dette kan ha bidratt til ubalansen mellom armene i andelen pasienter som trakk seg fra studien etter randomisering; 12 % fra BAT-armen og 1,4 % fra ruksolitinib-armen. Mangel på blinding kan også ha påvirket beslutningen om å avslutte behandling i BAT-armen og motivasjonen til å fortsette behandling i ruksolitinib-armen. Dette kan forklare en høyere frafallsrate i BAT-armen enn i ruksolitinib-armen i den randomiserte fasen av COMFORT-2, hhv. 58 % vs.

38 % (7). Primært utfallsmål ble vurdert av en uavhengig, blindet radiolog og vil ikke være påvirket av at studien er åpen. Åpent studiedesign gir imidlertid risiko for bias i målingene av helserelatert livskvalitet.

Den randomiserte fasen av COMFORT-2 hadde ikke statistisk styrke til å estimere effekt av behandlingene på overlevelse, siden denne fasen var kort (median 12 måneder) og det var få hendelser, hhv. 6 døde (4 %) i ruxolitinib-armen og 4 døde (5 %) i BAT-armen. I den ikke-randomiserte forlengelsen av studien er det flere hendelser. Ved 5-årsanalysen av OS-data er det imidlertid hele 62 % av pasientene fra BAT-armen som har byttet behandling til ruxolitinib. Analyse av OS basert på ITT populasjonen vil derfor ikke gi et riktig estimat på behandlingseffekten. Det er presentert en analyse av OS hvor det er korrigert for behandlingsbytte ved metoden RPSFT (rank-preserving structural failure time), men denne er også beheftet med usikkerhet, se kapittel 3.4.1.

2.2 STUDIER SOM PÅGÅR

Tabell 7 Oversikt over studier som pågår for ruxolitinib. Kilde: Novartis innsendt dokumentasjon

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
EXPAND NCT01348490	Safety and Efficacy of Ruxolitinib in Subjects With PMF, Post-ET MF and Post-PV MF Who Have Platelet Counts of $50 \times 10^9/L$ to $100 \times 10^9/L$	Ruxolitinib 5 mg bid	Single arm	Spleen volume changes	June 2011	Nov 2018
REACH1 NCT02953678	Efficacy of Ruxolitinib in combination with corticosteroids in subjects with Gr II-IV steroid-refractory Acute GvHD	Ruxolitinib	Single arm	Overall Response Rate (ORR)	Nov 2016	Mar 2020
REACH2 NCT02913261*	Safety and Efficacy of Ruxolitinib Vs BAT in Patients With Corticosteroid-refractory Acute GvHD After Allogeneic SCT	Ruxolitinib	BAT	Overall Response Rate (ORR)	Mar 2017	April 2021
REACH3 NCT03112603*	A Study of Ruxolitinib vs BAT in Patients With Steroid-refractory Chronic GvHD After Bone Marrow Transplantation	Ruxolitinib	BAT	Overall Response Rate (ORR)	June 2017	Jan 2022

*Ongoing and recruiting at Oslo University Hospital

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Ruksolitinib har vært i bruk i Norge siden 2012 til behandling av symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter med MF. Ruksolitinib brukes i hovedsak til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroksyurea eller interferon. Til yngre pasienter med stor milt kan ruksolitinib være førstevalg.

Basert på data fra Reseptregisteret har Novartis funnet at om lag 35 % av MF-pasientene som fikk første forskrivning med ruksolitinib hadde brukt hydroksyurea det foregående halvåret. Om lag 2 % av pasientene hadde brukt interferon og om lag 2 % hadde brukt både hydroksyurea og interferon. Det vil si at om lag 60 % av pasientene ikke hadde brukt verken hydroksyurea eller interferon det siste halvåret før oppstart med ruksolitinib. En norsk klinisk ekspert, som Legemiddelverket har spurt, antar at en større andel av pasientene har fått hydroksyurea eller interferon tidligere, hvis man ser lengre tilbake i tid enn 6 måneder.

Gjennomsnittsalderen var knappe 61 år for pasienter som startet behandling med ruksolitinib i 2017, ifølge data fra Reseptregisteret.

Innsendt klinisk dokumentasjon

De to COMFORT-studiene inkluderte pasienter med MF (primær, post polycytemi vera eller post essensiell trombocytomi), IPSS risikokår høy eller intermediaær 2, ECOG 0-3 og splenomegali. COMFORT-1 har imidlertid inkludert pasienter med større milt (lengde og volum) enn COMFORT-2. I COMFORT-1 var det også et inklusjonskriterium at pasientene ikke var egnet for annen tilgjengelig behandling, enten fordi de var refraktær, ikke tolererte eller at utprøver vurderte at de av andre grunner ikke var kandidater for annen behandling. I COMFORT-2 var det kun krav om at allogene stamcelleterapi ikke var egnet for inkluderte pasienter.

Pasientkarakteristika ved baseline i COMFORT-1 og COMFORT-2 er vist i tabellen under.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 8 Baseline pasientkarakteristika i COMFORT-1 og COMFORT-2 (7)

	COMFORT-1		COMFORT-2	
	Ruksolitinib N=155	Placebo N=154	Ruksolitinib N=146	BAT N=73
Alder, median (range), år	66 (43 – 91)	70 (40 – 86)	67 (35 – 83)	66 (35 – 85)
Alder, gjennomsnitt, år	67	69	65	65
Menn, %	51	57	57	58
MF subtype, %				
Primær	45	55	53	53
PPV	32	31	33	27
PET	23	14	14	19
IPSS risikoskår ¹⁾ , %				
Høy	58	64	49	49
Intermediær 2	41	35	51	51
ECOG status, %				
0	31	26	40	36
1	58	55	53	51
2	9	17	7	12
3	2	3	0,7	1
Palpabel miltlengde, median (range), cm	16 (0 – 33)	16 (5 – 34)	14 (5 – 30)	15 (5 – 37)
Miltvolum, median (range), cm ³	2598 (478 – 7462)	2566 (521 – 8881)	2408 (451 – 7766)	2318 (728 – 7701)
Tidligere behandling med hydroksyurea, %	67	57	75	69
JAK2 V617F – positiv, %	73	80	75	67

PPV: post polycytemi vera. PET: post essensiell trombocytomi

1) Vurdert av utprøver

Innsendt helseøkonomisk modell

Modellen er basert på data fra COMFORT-1 og COMFORT-2. Startalder til pasientene i modellen er 65 år, lik gjennomsnittsalder ved baseline i COMFORT-2.

Legemiddelverkets vurdering

Ruksolitinib har godkjent markedsføringstillatelse til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne med MF. Denne indikasjonen omfatter en bredere pasientpopulasjon enn både COMFORT-studiene og handlingsprogrammet. COMFORT-studiene inkluderte pasienter med IPSS risikoskår høy eller intermediær 2, mens indikasjonen åpner for at også pasienter med lavere risikoskår kan behandles med ruksolitinib. Det finnes resultater fra to åpne, ikke-randomiserte studier som indikerer at pasienter med intermediær risiko 1 har tilsvarende effekt og bivirkninger av ruksolitinib som pasienter med høyere risikoskår, den globale fase 3b studien JUMP(8) og fase 2 studien ROBUST(9) fra UK. I handlingsprogrammet er ruksolitinib satt opp som et andrevalgalternativ, dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av hydroksyurea eller interferon. Indikasjonen avgrenser imidlertid ikke ruksolitinib til andrevalg. Tall fra Reseptregisteret og uttalelser fra en norsk klinisk ekspert bekrefter at ruksolitinib også brukes som førstevalg i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.2.

Det er tilsynelatende også færre pasienter som har brukt hydroksyurea før ruksolitinib i norsk klinisk praksis (om lag 35 %) enn i COMFORT-studiene (57 – 75 %).

I BAT-armen i COMFORT-2, var det 69 % av pasientene som hadde brukt hydroksyurea tidligere. Hydroksyurea var også det mest brukte legemidlet i BAT-armen, hele 46,6 % av pasientene fikk hydroksyurea. En andel av pasientene i komparatorarmen får dermed samme behandling som de har fått tidligere. Det kan antas at dette er pasienter som har effekt av hydroksyurea, men det kan likevel ikke utelukkes at dette har bidratt til å underestimere effekten i komparatorarmen.

Gjennomsnittsalder ved oppstart av behandling med ruksolitinib ser ut til å være noe lavere i norsk klinisk praksis (61 år) enn i COMFORT-studiene (65 – 69 år). En norsk klinisk ekspert støtter at 61 år er et rimelig anslag for gjennomsnittsalder ved oppstart av behandling med ruksolitinib i Norge. I beregningen av alvorlighetsgrad (se kapittel 1.3) har Legemiddelverket brukt alder i norsk klinisk praksis basert på data fra Reseptregisteret (61 år). I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket imidlertid brukt samme alder som i innsendt analyse fra Novartis (65 år), siden dette er gjennomsnittsalder til studiepopulasjonen som effektdata er hentet fra.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Ruksolitinib har vært tilgjengelig for norske pasienter siden 2012, og er en del av dagens etablerte praksis for behandling av pasienter med MF. Klinikere har dermed erfaring med denne behandlingen fra norsk klinisk praksis.

Basert på data fra Reseptregisteret, har Novartis estimert at gjennomsnittlig daglig dose ruksolitinib er 24,3 mg per pasientår.

Data på behandlingsvarighet med ruksolitinib i norsk klinisk praksis mangler. Novartis antar at behandlingen avsluttes hvis nytte/risiko-forholdet ikke lenger er positivt, i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. En norsk klinisk ekspert forteller til Legemiddelverket at evaluering av behandlingseffekt gjøres etter ca. 3 måneder behandling med ruksolitinib. Hos pasienter hvor miltstørrelsen øker til tross for doseøkning, vil behandlingen seponeres. Hos øvrige pasienter vil det være vanskelig å avslutte behandlingen hvis pasienten selv opplever en bedring av symptomer.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I COMFORT-studiene var startdosen ruksolitinib 15 mg to ganger daglig hvis platetallet var $<200 \text{ mg} \times 10^9/\text{L}$ ved baseline (38 % av pasientene i COMFORT-2), og 20 mg to ganger daglig hvis platetallet var $>200 \text{ mg} \times 10^9/\text{L}$ ved baseline (62 % av pasientene i COMFORT-2). Dosen ble redusert over tid og stabiliserte seg på omtrent 20 mg/dag for pasienter med en startdose på 30 mg/dag, og på omtrent 30 mg/dag for pasienter med en startdose på 40 mg/dag.

Median behandlingsvarighet etter 5 års oppfølging var 2,6 år (fra 0,02 til 5,3 år) i COMFORT-2 og 2,9 år (149,3 uker) i COMFORT-1.

Innsendt helseøkonomisk modell

Dosering av ruksolitinib i modellen er 30 mg daglig, dvs. 15 mg tabletter 2 ganger daglig. Dette var median dose observert i COMFORT-2.

Behandlingsvarighet med ruksolitinib er modellert basert på data fra COMFORT-2, se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av ruksolitinib i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes å være representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

Modellering av behandlingsvarighet er vurdert i kapittel 3.4.1.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Hydroksyurea er det viktigste behandlingalternativet til ruksolitinib i norsk klinisk praksis. Andre alternativer er interferon, anagrelid eller ingen behandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i COMFORT-1 var placebo. Det var et inklusjonskriterium i studien at pasientene ikke var egnet for annen tilgjengelig behandling.

Komparator i COMFORT-2 var beste tilgjengelige behandling (BAT). Dette inkluderte alle kommersielt tilgjengelige legemidler (som monoterapi eller i kombinasjon) eller ingen aktiv behandling, og kunne endres i løpet av studieperioden. Pasienter som var egnet for allogen stamcelletransplantasjon ble ikke inkludert i studien.

Det var 67 % av pasientene i BAT-armen i COMFORT-2 som fikk behandling med legemidler, mens 33 % av pasientene ikke fikk aktiv behandling (10). Det mest brukte legemidlet i komparatorarmen var hydroksyurea (46,6 %). Andre legemidler som ble brukt i COMFORT-2 var blant annet glukokortikoider, midler mot anemi, immunmodulerende midler (talidomid og lenalidomid), anagrelid, purinanaloger, interferoner, cytarabin og melfalan. Noen av disse legemidlene var også tillatt å bruke i ruksolitinib-armen for å behandle ulike symptomer ved MF.

Innsendt helseøkonomisk modell

BAT er komparator i innsendt modell. De seks mest brukte legemidlene i BAT-armen i COMFORT-2, som ikke var tillatt å bruke i ruksolitinib-armen, er inkludert i analysen. Fordelingen mellom disse legemidlene ble vektet på nytt slik at andelen som ikke fikk legemiddelbehandling var 32,9 %, i tråd med det som ble observert i COMFORT-2. Følgende legemidler er inkludert i komparatorarmen:

- Hydroksyurea 49,6 %
- Anagrelid 5,8 %
- Talidomid 4,4 %
- Lenalidomid 2,9 %
- Interferoner 4,4 %
- Ingen behandling 32,9 %

Behandlingsvarighet med BAT er modellert basert på data fra COMFORT-2, se kapittel 3.4.1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har bedt en norsk klinisk ekspert om å vurdere i hvilken grad fordelingen av legemidler/ingen behandling i komparatorarmen i innsendt modell fra Novartis stemmer overens med norsk klinisk praksis. Den kliniske eksperten uttaler at det kan stemme at nærmere 1/3 av pasientene ikke får legemiddelbehandling, selv om dette anslaget ser noe høyt ut. Av legemidlene stemmer det at hydroksyurea er det mest brukte alternativet til ruksolitininib. Interferoner brukes til yngre pasienter, anslagsvis 5 – 10 % av pasientene. Anagrelid brukes i noen grad, og anslaget basert på COMFORT-2 ser rimelig ut. Talidomid og lenalidomid brukes svært sjelden til behandling av MF i norsk klinisk praksis, og er heller ikke nevnt i handlingsprogrammet. Busulfan tabletter brukes også hos enkelte eldre pasienter med intoleranse eller dårlig effekt av for eksempel hydroksyurea.

I egen hovedanalyse har Legemiddelverket brukt den samme fordelingen av legemidler/ingen behandling i BAT-armen som Novartis. Dette er den fordelingen av legemidler/ingen behandling som ligger til grunn for effektestimaterne i komparatorarmen i COMFORT-2, og stemmer i hovedsak overens med norsk klinisk praksis. I en sensitivitetsanalyse har Legemiddelverket tatt ut kostnaden for talidomid og lenalidomid fra BAT-armen siden disse legemidlene svært sjelden brukes til behandling av MF i norsk klinisk praksis, se kapittel 4.2.3.

Modellering av behandlingsvarighet er vurdert i kapittel 3.4.1.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært utfallsmål - miltrespons

En signifikant høyere andel pasienter behandlet med ruksolitininib oppnådde $\geq 35\%$ reduksjon i miltstørrelse fra baseline (primært utfallsmål), sammenlignet med placebo i COMFORT-1 og sammenlignet med BAT i COMFORT-2, se resultater i tabell.

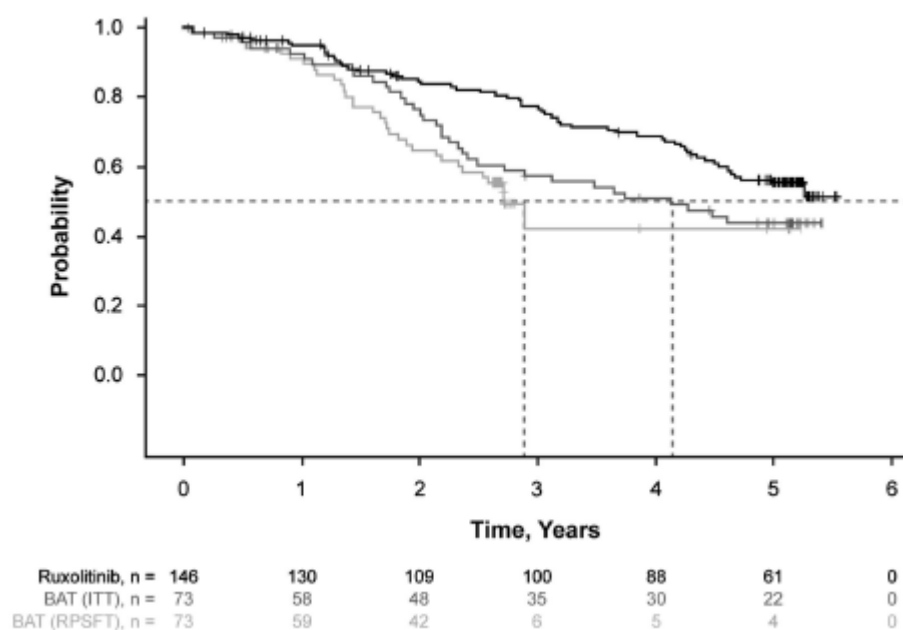
Tabell 9 Resultater primært utfallsmål i COMFORT-1 og COMFORT-2

	COMFORT-1		COMFORT-2	
	Ruksolitininib (n=155)	Placebo (n=153)	Ruksolitininib (n=144)	BAT (n=72)
Tidspunkt	Uke 24		Uke 48	
Antall pasienter med $\geq 35\%$ reduksjon i miltstørrelse	65 (41,9 %)	1 (0,7 %)	41 (28,5 %)	0
95 % KI	34,1 – 50,1	0 – 3,6	21,3 – 36,6	0 – 5,0
p-verdi	<0,0001		<0,0001	

Hos pasientene som oppnådde $\geq 35\%$ reduksjon i miltstørrelse, var sannsynligheten for å opprettholde miltresponen ($\geq 35\%$) med ruksolitinib i minst 24 uker 89 % i COMFORT-1 og 87 % i COMFORT-2. Det var 52 % opprettholdt miltresponen i minst 48 uker i COMFORT-2.

Totaloverlevelse (OS)

Fra COMFORT-2 er resultater fra endelig datakutt 20. april 2015 tilgjengelig, med median oppfølgingstid 55,9 måneder. Ved dette tidspunktet var 59 av 146 pasienter (40,4 %) døde i ruksolitinib-armen og 35 av 73 pasienter (47,9 %) døde i BAT-armen. HR for OS var 0,67 (95 % KI 0,44 – 1,02; $p=0,062$) for ruksolitinib vs. BAT i ITT-analysen. Det var 45 pasienter fra BAT-armen som hadde byttet behandling til ruksolitinib. Median tid til behandlingsbytte var 75 uker (KM-estimert). En analyse hvor det er korrigert for behandlingsbytte ved metoden RPSFT (rank-preserving structural failure time), estimerte en HR for OS på 0,44 (95 % KI 0,18 – 1,04).



Figur 1 KM data for OS fra COMFORT-2. ITT-analyse og RPSFT-korrigert for behandlingsbytte fra BAT-arm

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Progresjonsfri overlevelse (PFS) var et sekundært utfallsmål i COMFORT-2 (7). Progresjon var definert som $\geq 25\%$ økning i miltvolum sammenlignet med nadir i studien, splenektomi, strålebehandling av milt, transformasjon til leukemi eller død. Ved datakutt 1. juni 2011, var det 56 pasienter (38,4 %) med progresjon i ruksolitinib-armen og 25 pasienter (34,2 %) med progresjon i BAT-armen (HR = 0,81; 95 % KI: 0,51 – 1,30). Den vanligste hendelsen var $\geq 25\%$ økning i miltvolum, observert hos 40 pasienter (27,4 %) på ruksolitinib og 13 pasienter (17,8 %) på BAT. PFS var ikke et utfallsmål i COMFORT-1.

Fibrosetetthet

Endring i fibrosetetthet målt av utprøver var et sekundært utfallsmål i COMFORT-2 og et eksplorativt utfallsmål i COMFORT-1. I COMFORT-2 ble det sett forbedring av fibrosegrad hos 11 pasienter (7,5 %)

behandlet med ruksolitininib og hos 2 pasienter (2,7 %) behandlet med BAT. Det ble sett forverring av fibrosegrad hos 16 pasienter (11 %) på ruksolitininib og hos 3 pasienter (4,1 %) på BAT. Det var relativt få pasienter hvor det fantes målinger av fibrosetetthet både ved baseline og senere oppfølging. Det er også vanskelig å vurdere endringer i fibrosetetthet over en periode på 48 uker.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske analysen har Novartis inkludert relativ effekt av ruksolitininib vs. BAT på totaloverlevelse, behandlingsvarighet (som en proxy for sykdomsprogresjon), reduksjon av miltvolum og symptomer, samt transformasjon til AML.

Primært utfallsmål i COMFORT-studiene (≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse) er ikke brukt direkte i analysen. I stedet er reduksjon i miltvolum og symptomer tatt hensyn til i estimatene for helserelatert livskvalitet. Dette er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.3.

Tabellen under gir en oversikt over hvilke kliniske utfallsmål fra COMFORT-1 og COMFORT-2 som er brukt i den helseøkonomiske analysen.

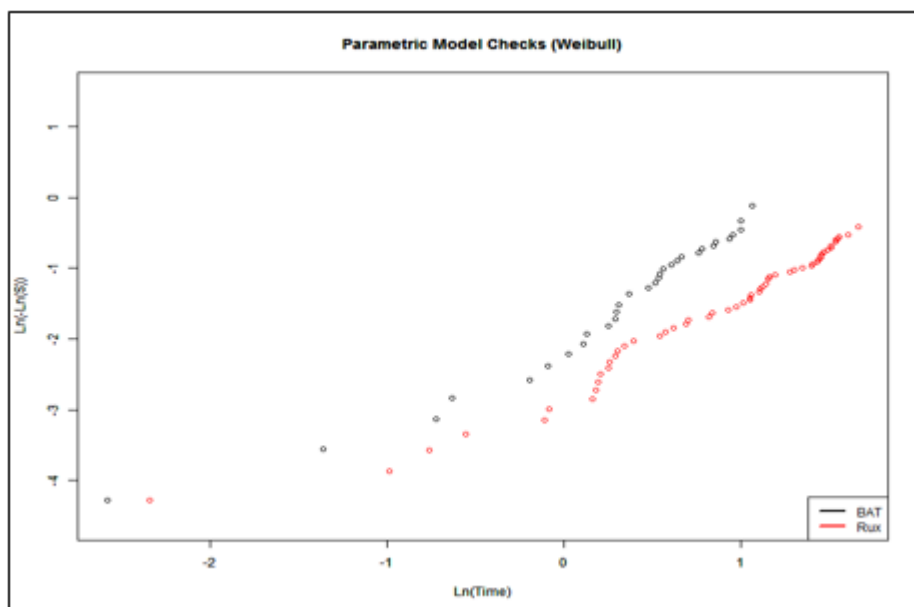
Tabell 10 Kliniske utfallsmål fra COMFORT-studiene som er brukt i helseøkonomisk analyse

Input i helseøkonomisk modell	Kilde	Kommentar
Totaloverlevelse	COMFORT-2	Se under
Behandlingsvarighet	COMFORT-2	Se under
Respons Miltrespons (≥ 50 % reduksjon) Symptomrespons (MFSAF) (≥ 50 % reduksjon)	COMFORT-2 COMFORT-1	Se kapittel 3.4.3 om helserelatert livskvalitet
Transformasjon til AML	COMFORT-1	
Bivirkninger	COMFORT-2	Se kapittel 3.4.2
Helserelatert livskvalitet	COMFORT-1	Se kapittel 3.4.3

Totaloverlevelse

Modellen er basert på OS-data fra COMFORT-2. I basecase bruker Novartis OS-data fra endelig datakutt (5-årsdata) som er RPSFT-korrigert for behandlingsbytte til ruksolitininib fra BAT-armen. I modellen kan det også velges OS-data basert på ITT-analyser (dvs. ikke korrigert for behandlingsbytte) ved hhv. 5 år og 3 år oppfølging i COMFORT-2.

Novartis har digitalisert KM-kurvene for OS, og har deretter brukt metoden beskrevet av Guyot et al for å rekonstruere individuelle pasientdata (11). Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) mellom de to armene ble testet ved hjelp av log-kumulativ hasard plot. PH antagelsen ble vurdert som ikke oppfylt og behandlingsarmene ble parametrisert uavhengig av hverandre.



Figur 2 Log-kumulativ hasard plot for RPSFT-korrigerede 5-års OS-data fra COMFORT-2

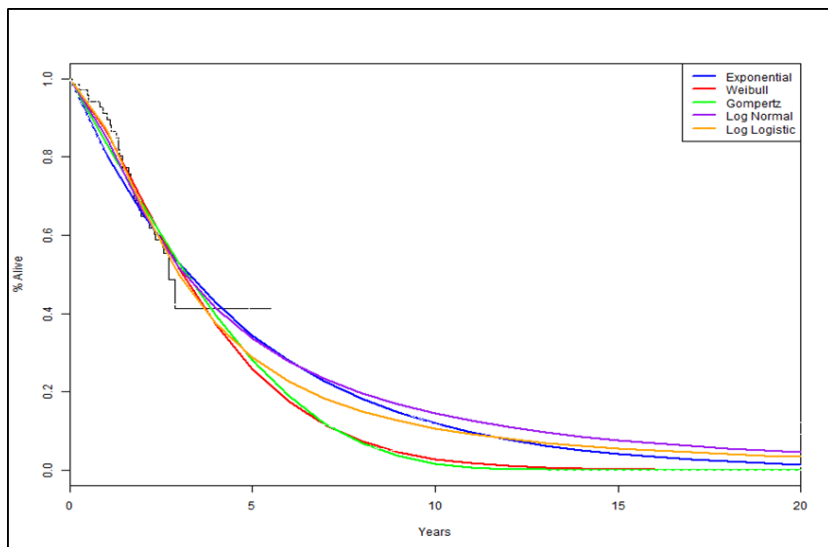
Ulike funksjoner er testet: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-normal og log-logistisk. Statistisk modellfit (AIC og BIC) viste at log-logistisk funksjon ga best tilpasning til BAT-armen, mens Gompertz eller Weibull ga best tilpasning til ruxsolitinib-armen.

Tabell 11 Statistisk modellfit for ulike funksjoner (OS)

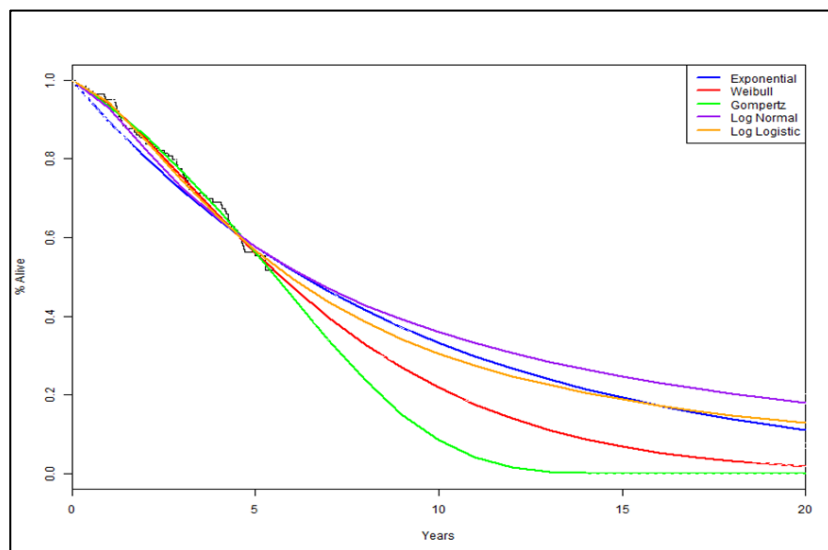
Distribution	BAT		Ruxolitinib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	175.0883	177.3788	386.9797	389.9633
Weibull	172.5017	177.0826	381.7391	387.7063
Gompertz	175.8684	180.4494	381.3187	387.2859
Lognormal	173.4842	178.0651	389.4138	395.3810
Loglogistic	170.2915	174.8724	383.3139	389.2811

AIC: Akaike's Information Criteria. BIC: Bayesian Information Criteria

I basecase er Weibull funksjon valgt for begge armer. Novartis begrunner dette med at log-logistisk funksjon ikke gir en klinisk plausibel framskriving, mens Weibull viste god statistisk tilpasning til både BAT- og ruxsolitinib-armen, og en mer klinisk plausibel framskriving.



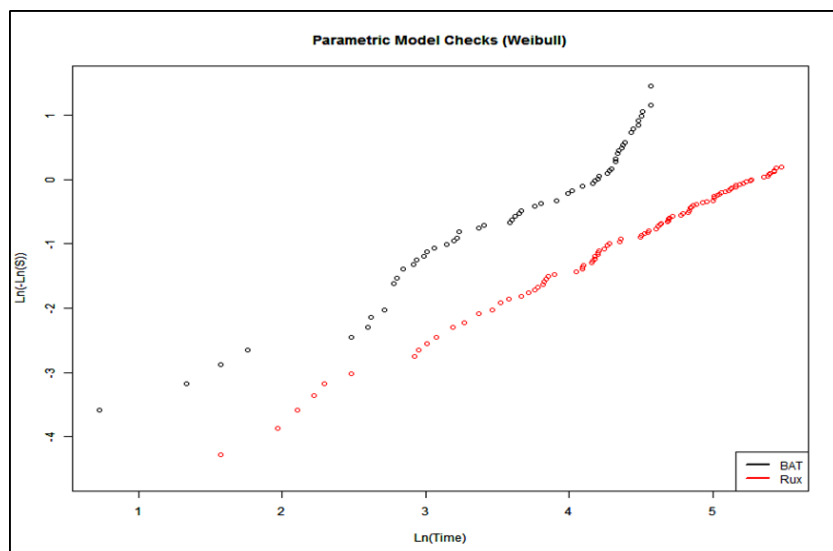
Figur 3 OS i BAT-arm. KM-data og ulike parametriske fordelinger.



Figur 4 OS i ruxolitinib-arm. KM-data og ulike parametriske fordelinger.

Behandlingsvarighet

Novartis har brukt samme metode som for OS til å ekstrapolere tid til behandlingsstopp (treatment discontinuation). Log-kumulativ hasard plot og statistisk modellfit for de ulike funksjonene er vist under.

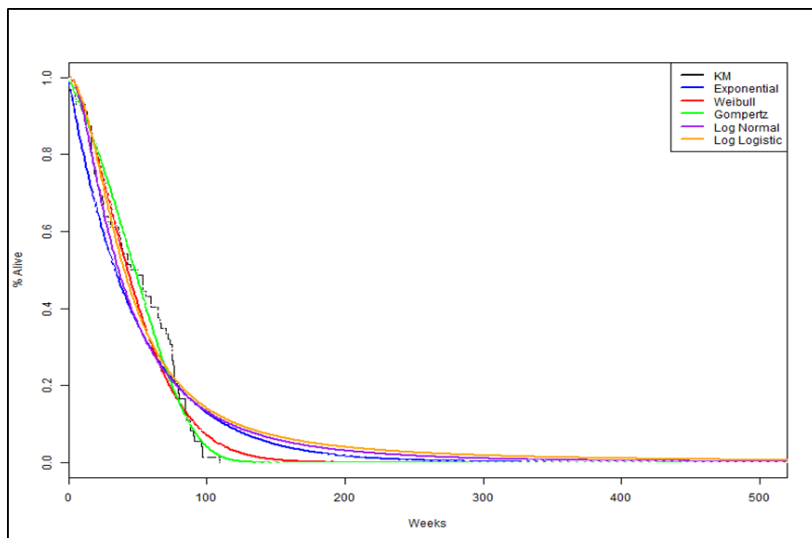


Figur 5 Log-kumulativ hasard plot for tid til behandlingsstopp fra COMFORT-2 5-årsdata

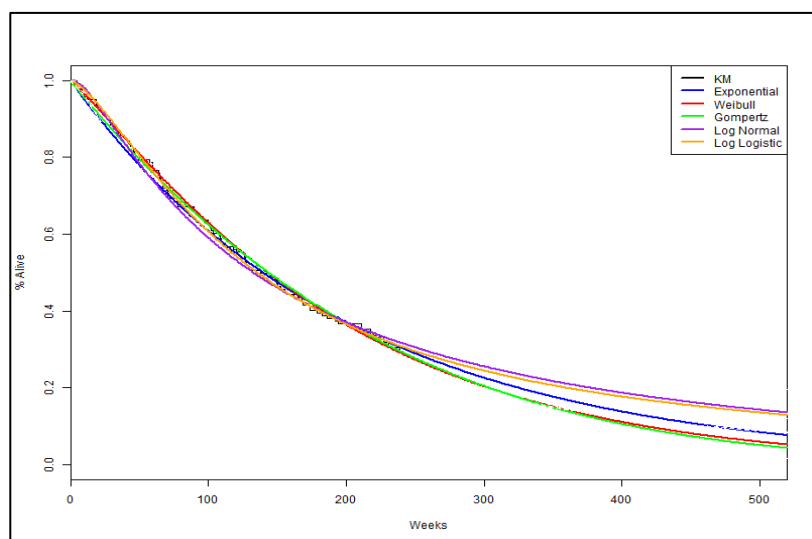
Tabell 12 Statistisk modellfit for ulike funksjoner (tid til behandlingsstopp)

Distribution	BAT		Ruxolitinib	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	706.2227	708.5131	1288.3934	1291.3770
Weibull	690.4202	695.0011	1288.5777	1294.5449
Gompertz	681.1629	685.7438	1289.7892	1295.7564
Lognormal	712.1541	716.7350	1290.0886	1296.0558
Loglogistic	709.6538	714.2347	1288.4858	1294.4530

Gompertz viste best statistisk tilpasning til BAT-armen, og Novartis mener denne gir en klinisk plausibel framskriving for begge armene. Gompertz funksjon er derfor brukt i basecase for begge armer.



Figur 6 Tid til behandlingsstopp i BAT-arm. KM-data og ulike parametriske fordelinger



Figur 7 Tid til behandlingsstopp i ruxolitinib-arm. KM-data og ulike parametriske fordelinger.

Transformasjon til AML

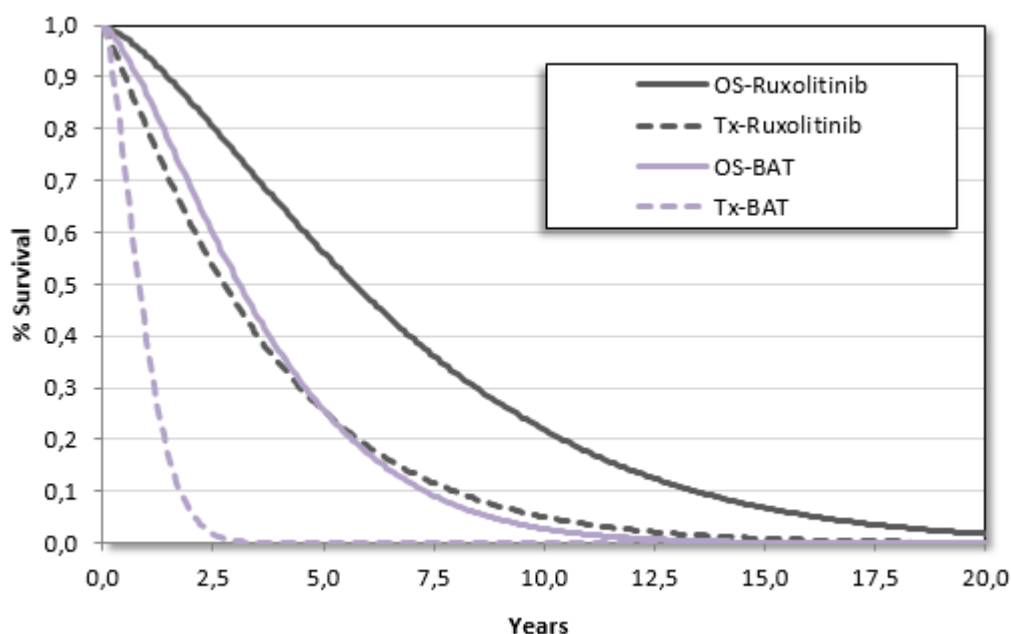
I modellen er det lagt inn en konstant rate for transformasjon til AML for pasientene, henholdsvis 0,0121 og 0,0233 per pasientår for ruxolitinib og BAT. Disse ratene er hentet fra COMFORT-1 (12).

Oppsummert:

Tabellen under oppsummerer forutsetninger i basecase til Novartis for ekstrapolering av effekt i den helseøkonomiske analysen.

Tabell 13 Ekstrapolering av effekt i basecase til Novartis

	Ruksolitinib	BAT
OS Kilde: COMFORT-2, 5-årsdata, RPSFT-korrigererte	Weibull funksjon	Weibull funksjon
Behandlingsvarighet Kilde: COMFORT-2, 5-årsdata	Gompertz funksjon	Gompertz funksjon
Transformasjon til AML Kilde: COMFORT-1	0,0121 per pasientår	0,0233 per pasientår



Figur 8 Ekstrapolering av totaloverlevelse (OS) og behandlingsvarighet (Tx) for ruksolitinib og BAT i basecase til Novartis. Kilde: Novartis innsendt helseøkonomisk modell.

Legemiddelverkets vurdering

Det er dokumentert i COMFORT-studiene at ruksolitinib reduserer miltvolum og symptomer ved MF. Dette er viktig for pasientenes livskvalitet.

Resultater fra COMFORT-2 indikerer at ruksolitinib kan forlenge OS sammenlignet med BAT, men dokumentasjonen er svak. Studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom armene. Behandlingsbytte til ruksolitinib fra BAT-armen bidrar også til usikkerhet i analysene av OS. Videre finnes det ikke noen tydelig indikasjon på at ruksolitinib har en sykdomsmodifiserende effekt ved MF. Når behandling med ruksolitinib avsluttes, vil milten igjen vokse og MF-symptomene kommer tilbake.

Resultatene på fibrosetetthet er heller ikke entydige; det er sett både forbedring og forverring av fibrose i benmargen hos pasienter som er behandlet med ruksolitinib.

Korrigeringsmetode for behandlingsbytte

I analysene av OS har Novartis korrigert for behandlingsbytte fra BAT-armen ved metoden RPSFT og "treatment group approach". Novartis har ikke testet alternative metoder for å justere for behandlingsbytte.

Legemiddelverket mener det er fornuftig å justere for behandlingsbytte, men vil peke på noen viktige svakheter i metoden Novartis har valgt.

Nærmere 58 % av pasientene som startet på BAT i COMFORT-2, byttet til ruksolitinib etter progresjon. Ved metoden RPSFT, antas det at effekten av ruksolitinib hos disse pasientene vil være lik som hos pasienter som opprinnelig ble randomisert til ruksolitinib («common treatment effect» antagelsen). Dette betyr at behandlingsbyttet ikke er tilfeldig, og at RPSFT estimatet kan være biased. Antagelsen om «common treatment effect» er derimot vanskelig å teste.

Videre er standard ved RPSFT-metoden å bruke "on treatment approach". Alternativet «treatment group approach», som Novartis har valgt, kan vurderes når det er klinisk plausibelt at behandlingseffekten opprettholdes i noen grad etter seponering av behandlingen (13). På spørsmål fra Legemiddelverket om begrunnelse for valget av "treatment group approach", svarer Novartis: *"Receiving treatment with Jakavi have a positive impact on all important clinical endpoints, such as achieving and maintaining spleen volume reduction, increasing the leukemia free survival, improvement of the bone marrow fibrosis grade etc. This contributes to a prolonged OS, even if the patient discontinue the treatment later"*.

Legemiddelverket er ikke kjent med at det finnes dokumentasjon som støtter disse påstandene. Det er vanskelig å avgjøre hvilken av de to metodene som vil være mest riktig å bruke dette tilfellet, «on treatment approach» eller «treatment group approach». Det ville imidlertid være ønskelig om begge analysene ble presentert, for å synliggjøre i hvilken grad dette kunne påvirke OS-estimatene.

Ekstrapolering av OS

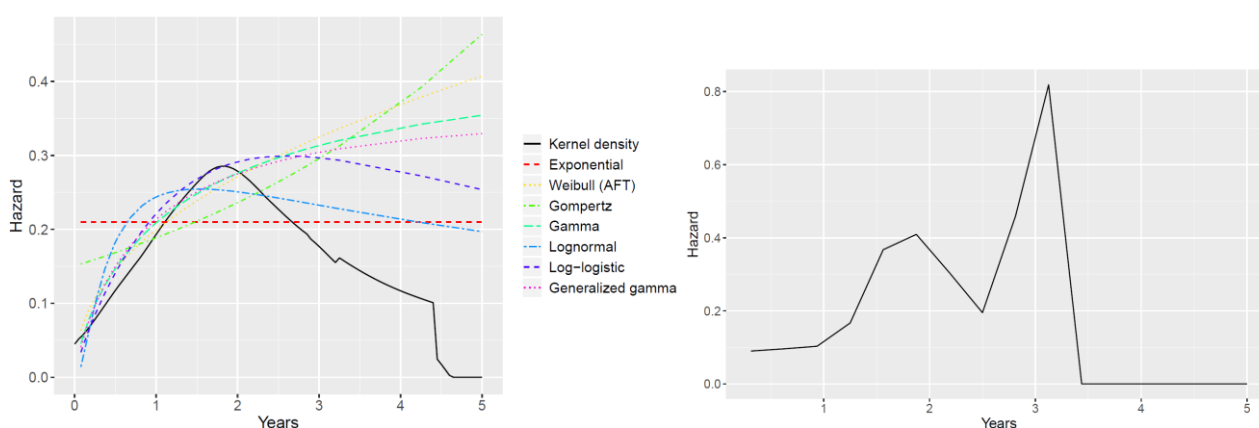
I innsendt helseøkonomisk modell har Novartis inkludert digitaliserte OS-data fra COMFORT-2.

Legemiddelverket har brukt disse dataene til å gjøre noen ytterligere analyser. Legemiddelverket har laget «smoothed» og «unsmoothed» hasard plots av OS i BAT-armen (Figur 9) og i ruksolitinib-armen (Figur 11). Smoothed hasard plots gir et grovt estimat på formen på hasard trenden, mens unsmoothed hasard plots viser variabiliteten i dataene (14).

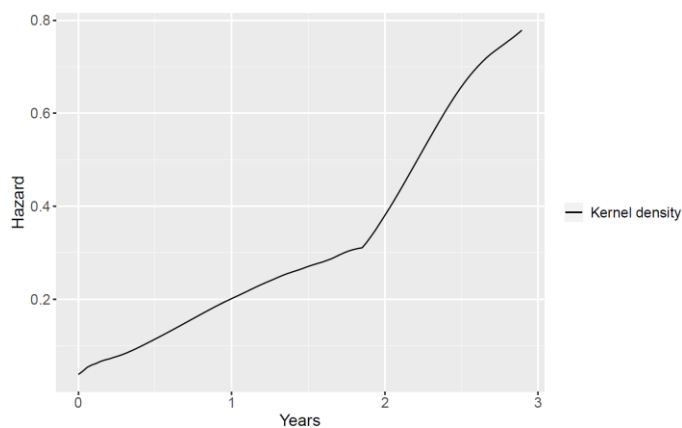
Smoothed hasard plot i Figur 9 (venstre) viser at hasarden i BAT-armen først øker, for så å avta. Smoothed hasard er et kernel density estimat, som er sensitivt for antall datapunkter. Etter cirka 30 måneder er det få pasienter igjen med risiko for en hendelse i BAT-armen, og OS-dataene er ikke robuste. Dette kan også sees av den store variasjonen i unsmoothed hasard plot etter 30 måneder (Figur 9, høyre). Smoothed hasard plot i Figur 9 er basert på data frem til den siste OS-hendelsen i BAT-armen, dvs. en mer robust del av KM-kurven. I denne figuren er det tydelig at hasarden øker over tid. I ruksolitinib-armen er det også tydelig at hasarden øker over tid (Figur 9, venstre). Klinikerne, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at risikoen for død hos pasienter med MF vil øke over tid, og ikke avta.

Med unntak av mer fleksible modeller, som spline og generalisert gamma, er det kun Weibull, Gompertz og gamma fordelinger som gir mulighet for en hasard funksjon som monotont øker(14). Gamma funksjon er lagt til av Legemiddelverket, siden denne ikke var inkludert i innsendt modell fra Novartis.

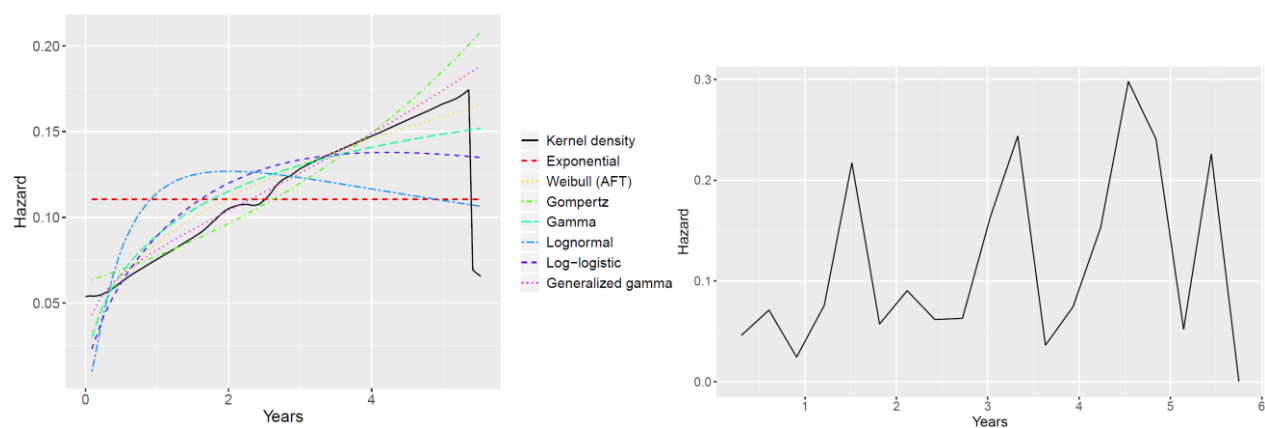
Legemiddelverket vurderer at alle disse tre fordelingene kan gi en klinisk plausibel ekstrapolering av OS, og finner ingen god grunn til å velge kun den ene av disse fordelingene. Legemiddelverket har derfor vektet funksjonene Weibull, Gompertz og gamma, ved å beregne sannsynlighetsvekter basert på AIC for disse tre funksjonene, som beskrevet i studien til Jackson et al. 2009 (15). Vektene for ruksolitinib- og for BAT-armen er vist i Tabell 14. KM-data og ekstrapolering basert på Weibull, Gompertz og gamma fordelinger, samt vektet (basert på AIC) fordeling for BAT- og ruksolitinib, er vist i henholdsvis Figur 12 og Figur 13. Legemiddelverket ønsker å fremheve at for å beregne en vektet IKER, er det kostnadene og helseeffektene for hver individuelle parametriske funksjon som må vektet. De parametriske funksjonene kan ikke vektet først, for så å beregne kostnader og helseeffekter basert på en vektet overlevelseskurve. Dette fordi kostnadene og helseeffektene er ikke-lineære funksjoner av modellparameterne.



Figur 9 Smoothed hasard med ulike parametriske funksjoner (venstre) og unsmoothed hasard (høyre) for OS i BAT-armen. COMFORT-2, 5-årsdata.



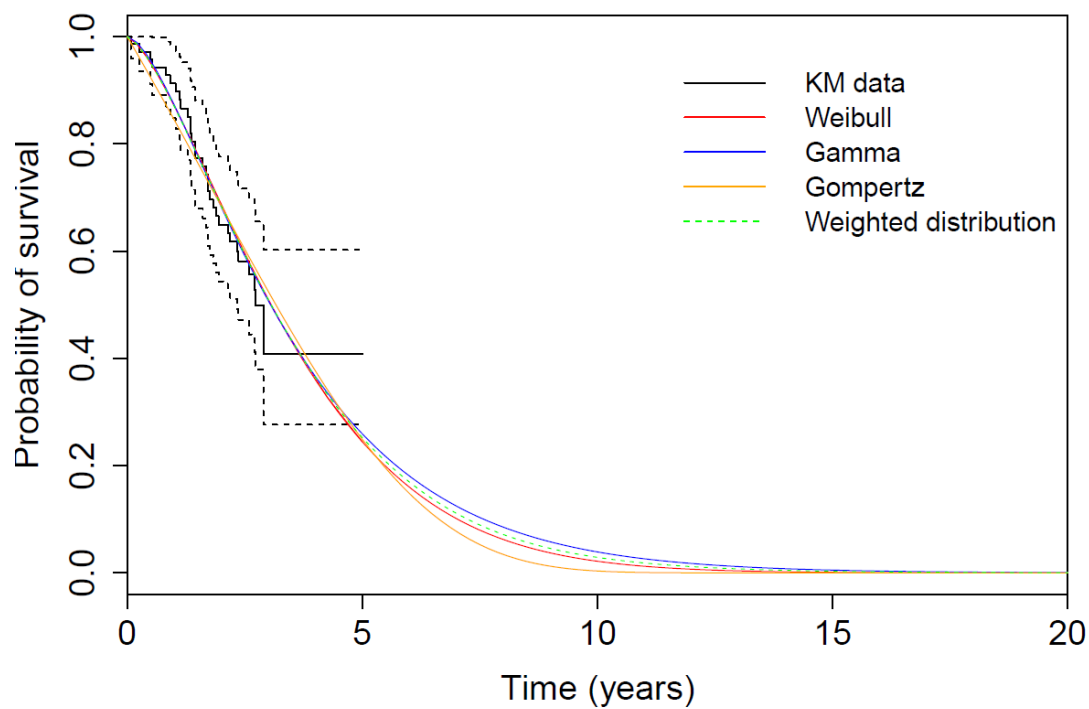
Figur 10 Smoothed hasard basert på data frem til den siste hendelsen for OS i BAT-armen. COMFORT-2, 5-årsdata.



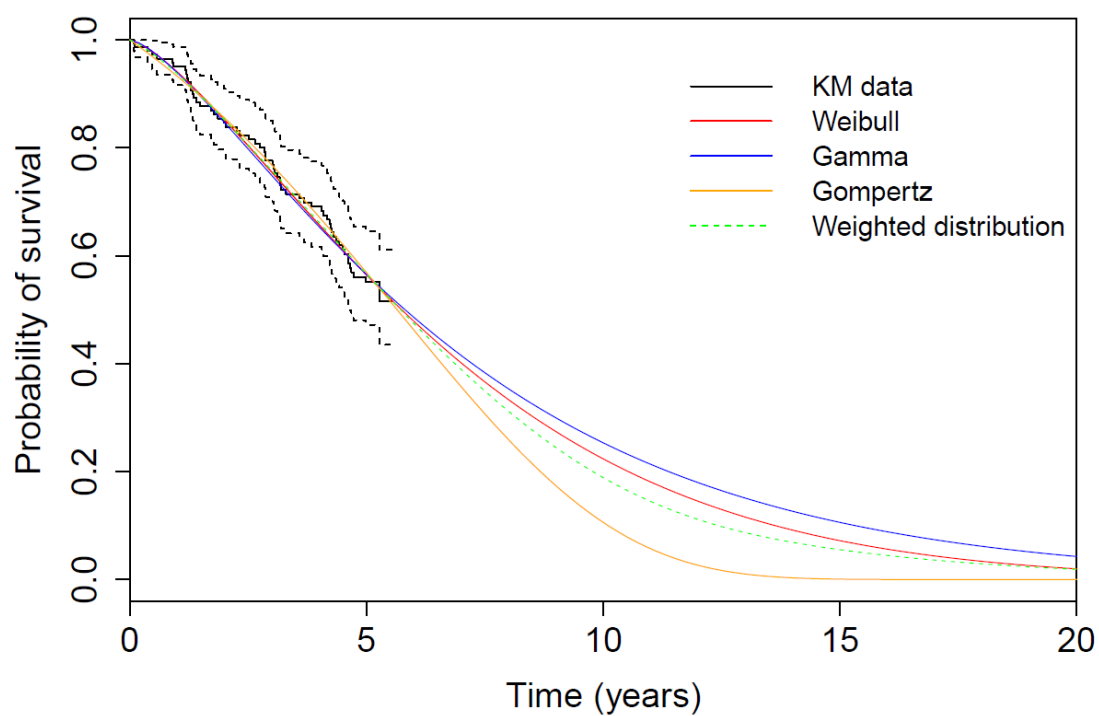
Figur 11 Smoothed hasard (venstre) og unsmoothed hasard (høyre) for OS i ruxolitinib-armen. COMFORT-2, 5-årsdata.

Tabell 14 Statistisk tilpasning (AIC) og vekt for utvalgte parametriske funksjoner for OS.

Fordeling	BAT		ruxolitinib	
	AIC	AIC-basert vekt (%)	AIC	AIC-basert vekt (%)
Weibull	162,8867	40,88	393,8860	36,24
Gompertz	166,0117	8,57	393,8763	36,42
Gamma	162,4620	50,55	394,4503	27,33



Figur 12 OS i BAT-armen. KM-data, Weibull, Gompertz, gamma og vektet (basert på AIC) fordelinger.



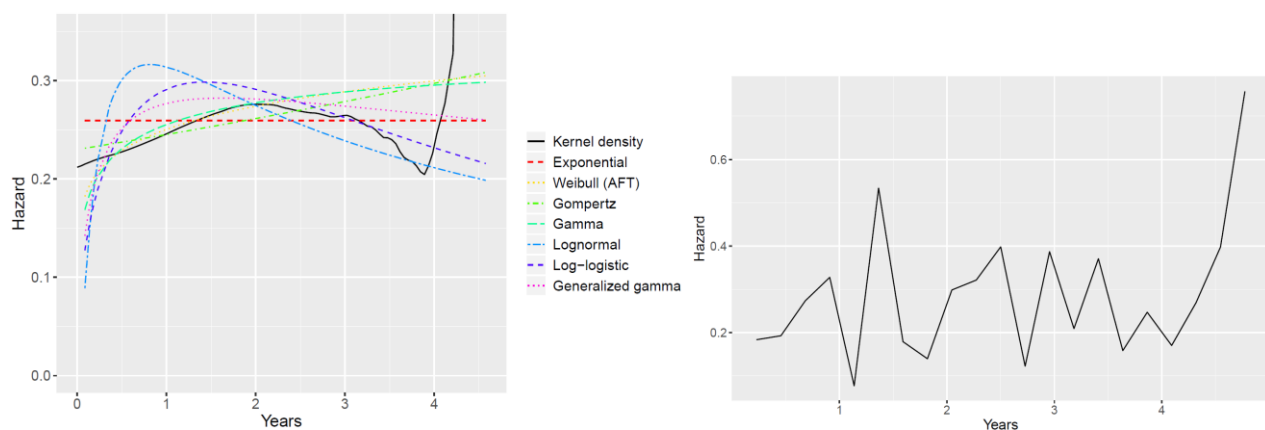
Figur 13 OS i ruksolitnib-armen. KM-data, Weibull, Gompertz, gamma og vektet (basert på AIC) fordelinger.

Ekstrapolering av behandlingsvarighet

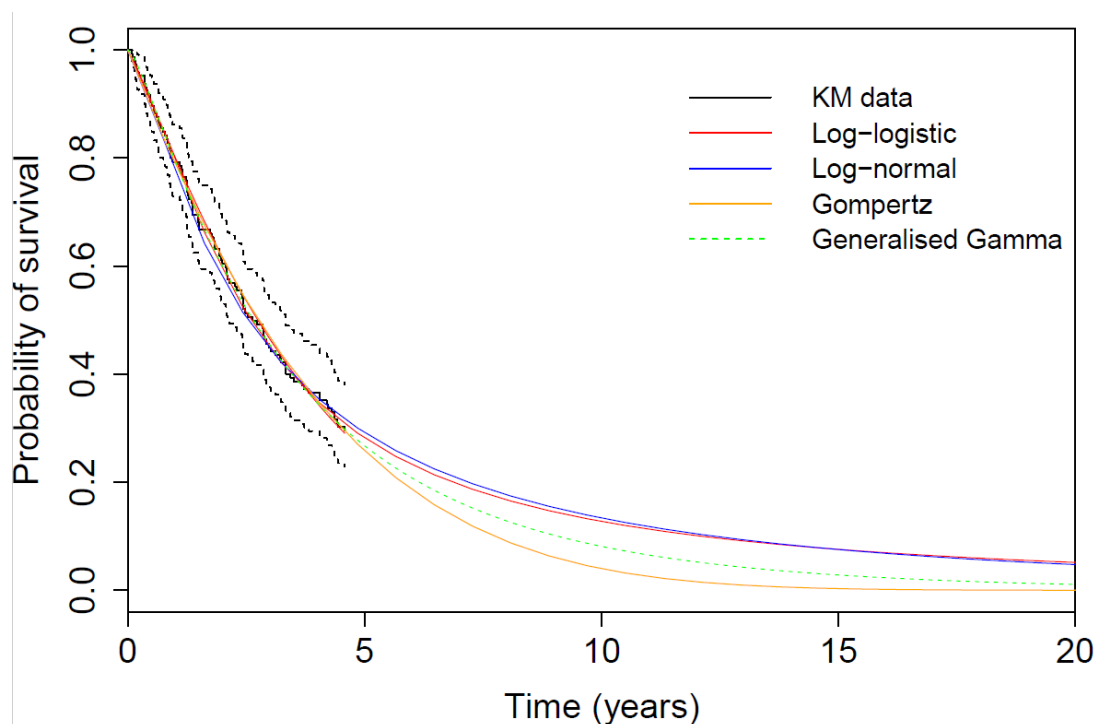
Novartis har valgt å bruke en Gompertz fordeling for å modellere behandlingsvarighet i ruksolitinib- og BAT-armene, fordi den gir best statistisk tilpasning basert på AIC i BAT-armen.

Legemiddelverket mener det er unødvendig å parameterisere behandlingsvarighet i BAT-armen, siden KM-dataene er komplette og derfor kan brukes direkte i modellen. Det påvirker imidlertid resultatet svært lite å endre fra å bruke Gompertz funksjon i den helseøkonomiske modellen, til å bruke KM-data. Legemiddelverket godtar derfor bruk av Gompertz funksjon til å modellere behandlingsvarighet i BAT-armen.

Legemiddelverket er ikke enig med Novartis i valg av Gompertz funksjon i ruksolitinib-armen. En Gompertz funksjon gir kun mulighet for en hasard som monotont øker, monotont avtar, eller er konstant. Smoothed hasard plot i Figur 14 (venstre) viser imidlertid at hasarden for behandlingseponering i ruksolitinib-armen først øker frem til år 2, for så å avta. Den kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, bekrefter at risiko for seponering av ruksolitinib først øker, for så å avta. Av standard parametriske funksjoner, er det kun log-logistisk og log-normal distribusjoner som gir mulighet for en hasard funksjon som først øker, og så avtar (14). Bruk av enten en log-logistisk eller log-normal funksjon er imidlertid ikke klinisk plausibelt, siden kurven for behandlingseponering da vil krysse OS-kurven etter cirka 15 år. Legemiddelverket har derfor vurdert bruk av den mer fleksible generalisert gamma funksjonen, som blant annet gir mulighet til hasard funksjoner som først øker og deretter avtar. Bruk av generalisert gamma funksjon fører ikke til at kurven for behandlingseponering krysser OS-kurven. Legemiddelverket velger derfor å modellere behandlingseponering av ruksolitinib ved bruk av generalisert gamma funksjonen. Figur 15 viser KM-data og log-logistisk, log-normal, Gompertz og generalisert gamma fordelinger for behandlingseponering i ruksolitinib-armen.



Figur 14 Smoothed hasard (venstre) og unsmoothed hasard (høyre) for behandlingseponering i ruksolitinib-armen. COMFORT-2, 5-årsdata



Figur 15 Behandlingsseponering i ruksolitinib-armen. KM-data og log-logistisk, log-normal, Gompertz og generalisert gamma fordelinger.

Transformasjon til AML

I COMFORT-1 ved 3 år median oppfølging var det totalt 8 pasienter som hadde utviklet AML siden studiestart, 4 pasienter som opprinnelig var randomisert til ruksolitinib (n=155), og 4 pasienter som opprinnelig var randomisert til placebo (n=154). I publikasjonen Verstovsek et al 2015 er det presentert rater for transformasjon til AML *per personår med ruksolitinib eksponering*, for pasienter opprinnelig randomisert til ruksolitinib (0,0121/personår) og for pasienter opprinnelig randomisert til placebo *etter at de byttet til ruksolitinib* (0,0233/personår) (12). Oppsummert skriver Verstovsek et al: "Longer-term ruxolitinib treatment did not affect the risk of transformation to acute myeloid leukemia". Raten som er presentert for placeboarmen (0,0233/personår) er derfor ikke risiko for å utvikle AML for pasienter som får placebo, slik Novartis har brukt denne raten i modellen. Novartis har brukt placebo som proxy for BAT, noe Legemiddelverket også mener er problematisk. Legemiddelverket har ikke tatt med transformasjon til AML i egne analyser, siden det ikke er dokumentert at dette er forskjellig for ruksolitinib vs. BAT.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) ved behandling av MF med ruksolitinib er anemi, trombocytopeni, nøytropeni, blåmerker, urinveisinfeksjoner, forhøyet ALAT og ASAT, svimmelhet, hodepine, vektøkning og hyperkolesterolemi (4).

I COMFORT-2 (5-årsdata) var de vanligste ikke-hematologiske bivirkningen for pasienter behandlet med ruxolitinib diaré (35,6 %) og perifert ødem (33,0 %) (16). De vanligste hematologiske bivirkningene var anemi og trombocytopeni. Vanlige grad 3/4 bivirkninger var anemi (22,5 %), trombocytopeni (15,2 %), pneumoni (5,8 %), generell fysisk helseforverring (4,2 %) og dyspne (4,2 %). Behandlingsstopp pga. bivirkninger ble rapportert hos ca. 25 % av pasientene.

Myelosuppressiv effekt av ruxolitinib kan føre til hematologiske bivirkninger, inkl. trombocytopeni, anemi og nøytropeni. Disse bivirkningene kan vanligvis kontrolleres med dosereduksjon eller midlertidig seponering, men kan i noen tilfeller gi behov for blodtransfusjon. I COMFORT-1 fikk 60,6 % av pasientene behandlet med ruxolitinib og 37,7 % av pasientene behandlet med placebo, blodoverføring med røde blodceller mens de gikk på randomisert behandling. I COMFORT-2 var andelen som fikk blodoverføring med røde blodceller 53,4 % i ruxolitinib-armen og 41,1 % i BAT-armen (4).

Ruxolitinib har immunosuppressiv virkning, og kan øke risikoen for infeksjoner, som herpes zoster, urinveisinfeksjoner, pneumoni og tuberkulose (17).

Innsendt helseøkonomisk modell

Kostnader for grad 3/4 bivirkninger som oppstod hos >2 % av pasientene i COMFORT-2 fram til uke 48 er inkludert i modellen, se tabell under.

Tabell 15 Bivirkninger inkludert i innsendt helseøkonomisk modell

Adverse event	Ruxolitinib	BAT
Thrombocytopenia	7.5%	4.1%
Anaemia	11.0%	4.1%
Dyspnoea	0.7%	4.1%
Pyrexia	2.1%	0.0%
Abdominal pain	3.4%	2.7%
Weight increased	2.1%	0.0%
Back pain	2.1%	0.0%
Pneumonia	1.4%	4.1%
General physical health deterioration	1.4%	2.7%

I analysen er det antatt at de pasientene som opplevde bivirkninger, hadde én bivirkningshendelse i løpet av monitoreringsperioden på 48 uker. På bakgrunn av dette er det beregnet en bivirkningsfrekvens på 0,083 per sykklus (28 dager) for de pasientene som fikk bivirkninger. Bivirkninger er inkludert både i «ON treatment» og «OFF treatment» helsetilstandene siden det er antatt at pasienter i «OFF treatment» får behandling med BAT.

Helsetap på grunn av bivirkninger er ikke inkludert spesifikt, men det er brukt behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter, se kapittel 3.4.3.

Legemiddelverkets vurdering

I COMFORT-studiene var det noen pasienter som fikk blodoverføringer under behandling, både i intervensjons- og i komparatorarmen. Ifølge den kliniske ekspert som Legemiddelverket har spurt, blir behandling med ruxolitinib og hydroksyurea fulgt opp med regelmessige blodtelling, og basert på grad av benmargssuppresjon vurderes doseendring, behandlingspause eller seponering. Det er derfor uvanlig at det blir behov for blodtransfusjoner, både med ruxolitinib og med hydroksyurea, i norsk klinisk praksis.

Kostnader på grunn av bivirkninger er omtalt i kapittel 4.1.3.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble målt ved bruk av EORTC QLQ-C30⁴ og modifisert MFSAF⁵ v2.0 i COMFORT-1, og ved EORTC QLQ-C30 og FACT-Lym⁶ i COMFORT-2. Det ble ikke brukt generiske instrumenter for måling av livskvalitet i de kliniske studiene.

Det ble vist en forbedring i helserelatert livskvalitet til fordel for ruxolitinib i COMFORT-studiene.

I COMFORT-1 oppnådde 45,9 % av pasientene i ruxolitinib-armen en ≥ 50 % forbedring i total symptomskår fra baseline ved uke 24, målt ved bruk av MFSAF dagbok v2.0, sammenlignet med 5,3 % i placebogruppen ($p < 0,0001$ ved bruk av chi-kvadrat-test). Gjennomsnittlig endring i global helsestatus ved uke 24, målt ved EORTC QLQ-C30, var +12,3 for ruxolitinib og -3,4 for placebo ($p < 0,0001$).

I COMFORT-2 var gjennomsnittlig endring i global helsestatus ved uke 48, målt ved EORTC QLQ-C30, +9,1 for ruxolitinib og +3,4 for BAT. Gjennomsnittlig endring i FACT-Lym totalskår var +11,3 for ruxolitinib og -0,9 for BAT.

Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsvektene i modellen er basert på MF-8D (Myelofibrosis – 8 Dimensions) data fra COMFORT-1. MF-8D er et sykdomsspesifikt instrument for MF som er utviklet ved bruk av eksisterende instrumenter, MFSAF og EORTC QLQ-C30 (18).

Livskvalitetsvekt ved baseline er satt til 0,732 i modellen, og er basert på gjennomsnittlig MF-8D livskvalitetsvekt ved baseline i COMFORT-1.

For pasienter som får behandling med ruxolitinib, antar Novartis en økning i livskvalitetsvekt på 0,153 for respondere og 0,039 for non-respondere. Økningen er beregnet ved bruk av MF-8D data fra uke 24 fra ruxolitinib-armen i COMFORT-1, for hhv. respondere ($n=73$) og non-respondere ($n=24$). I modellen er det antatt at økningen i livskvalitet starter fra uke 4 (etter første modellsyklus) og varer så lenge pasientene får behandling med ruxolitinib. I denne sammenhengen har Novartis definert respons som ≥ 50 % reduksjon i miltstørrelse eller ≥ 50 % reduksjon MFSAF. I COMFORT-2 var det 57 av 146 pasienter (39 %) som hadde miltrespons og 74 av 146 pasienter (51 %) som ikke hadde miltrespons i ruxolitinib-armen.

⁴ European Organisation for the Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

⁵ Myelofibrosis Symptom Assessment Form

⁶ Functional Assessment of Cancer Treatment – Lymphoma Subscale

Det var ingen i BAT-armen som hadde miltrespons. MFSAF ble ikke målt i COMFORT-2. I COMFORT-1 var det 44 % av pasientene uten miltrespons som likevel hadde MFSAF-respons i ruksolitinib-armen. Basert på denne andelen har Novartis beregnet at 23 % av pasientene i ruksolitinib-armen i COMFORT-2 kan antas å ha MFSAF-respons, selv om de ikke hadde miltrespons. Total andel ruksolitinib respondere er dermed satt til 62 % (39 % med miltrespons + 23 % med MFSAF-respons) i basecase til Novartis.

For pasienter som får behandling med BAT, antar Novartis at helserelatert livskvalitet er uendret fra baseline. Dette innebærer en antagelse om at ingen pasienter får respons, verken miltrespons eller MFSAF-respons, på BAT-behandling.

For pasienter i helsetilstanden «OFF Treatment», antar Novartis en gradvis forverring av helserelatert livskvalitet fram til død. Det er antatt en reduksjon i livskvalitetsvekt på -0,023 hver 24. uke basert på den gjennomsnittlige endringen i MF-8D som ble observert fra baseline til uke 24 i COMFORT-1. Det totale tapet i livskvalitet for en pasient i helsetilstanden «OFF Treatment» er deretter beregnet basert på den tiden en pasient i BAT-armen i gjennomsnitt er i denne helsetilstanden. Denne beregningen avhenger av hvordan OS-data framskrives. I basecase til Novartis er gjennomsnittlig tid i «OFF Treatment» i BAT-armen 2,7 år, noe som gir en total reduksjon i livskvalitet på 0,136 i «OFF Treatment».

Tabell 16 Livskvalitetsvekter i Novartis basecase

Helsetilstand	Livskvalitetsvekt
Baseline	0,732
ON Treatment – ruksolitinib responder	+ 0,153
ON Treatment – ruksolitinib non-responder	+ 0,039
ON Treatment – BAT	uendret
OFF Treatment	- 0,136

For pasienter som progredierer til AML, er det i modellen lagt inn et tap i helserelatert livskvalitet på 0,107 per AML-hendelse. Dette er beregnet basert på livskvalitetsdata ved AML rapportert av Tolley et al 2010 (19), og ved å anta en median varighet på 2,6 måneder basert på en studie av Mesa et al 2005 (20).

Novartis antar at bivirkninger av behandling, og hvordan disse eventuelt påvirker helserelatert livskvalitet, er fanget opp i MFSAF-målingene i COMFORT-1 og dermed i livskvalitetsvektene som er brukt i modellen. Tap av helserelatert livskvalitet på grunn av bivirkninger er derfor ikke modellert separat.

Legemiddelverkets vurdering

Livskvalitetsdata i innsendt modell er hentet fra COMFORT-1, dvs. ikke den samme studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt av ruksolitinib vs. BAT. Novartis begrunner dette med at MFSAF ikke ble målt i COMFORT-2. De to COMFORT-studiene har i hovedsak inkludert lignende pasientpopulasjoner med MF, se kapittel 3.1. COMFORT-1 har imidlertid inkludert pasienter med større milt (lengde og volum) og dårligere ECOG-funksjonsstatus enn COMFORT-2. I COMFORT-1 var det også et inklusjonskriterium at pasientene ikke var egnet for annen tilgjengelig behandling, enten fordi de var refraktær, ikke tolererte det, eller at utprøver vurderte at de av andre grunner ikke var kandidater for annen behandling. Det er derfor mulig at livskvalitetsvekt ved baseline, basert på COMFORT-1-data, underestimerer helserelatert livskvalitet hos relevant pasientpopulasjon som kan behandles med BAT.

Dette kan være en konservativ antagelse i modellen, fordi jo lavere livskvalitet ved baseline, jo høyere IKER.

En annen svakhet ved å bruke COMFORT-1 som kilde for livskvalitetsdata, er at denne studien mangler informasjon om livskvalitet ved behandling med BAT. I modellen antar Novartis at ingen pasienter får respons på BAT-behandling. Dette stemmer med at ingen pasienter i BAT-armen i COMFORT-2 hadde miltrespons. Det mest brukte legemidlet i BAT-armen var hydroksyurea (47 %), og en studie av Martínez-Trillos et al viser at 12 av 40 pasienter (30 %) oppnådde en ≥ 50 % reduksjon i miltstørrelse ved behandling med hydroksyurea (21). Det er derfor overraskende at ingen av pasientene i BAT-armen i COMFORT-2 hadde miltrespons. Noe av forklaringen kan være at hele 69 % av pasientene i BAT-armen hadde fått behandling med hydroksyurea tidligere. Symptomrespons (MFSAF) ble ikke målt i COMFORT-2, og vi mangler derfor data på symptomrespons ved BAT-behandling. MFSAF ble imidlertid målt i COMFORT-1, og 5,3 % av pasientene i placebogruppen oppnådde en ≥ 50 % forbedring i totalsymptomscore fra baseline til uke 24. Legemiddelverket forventer at symptomrespons for pasienter som får aktiv behandling (BAT), vil være minst like høy som for pasienter som får placebo, dvs $\geq 5,3$ %. I hydroksyurea-studien til Martínez-Trillos rapporterte flertallet av pasientene respons på konstitusjonelle symptomer (82 %), symptomatisk splenomegali (45 %), kløe (50 %), skjelettsmerter (100 %) og anemi (12,5 %) (21). Respons ble imidlertid målt med andre verktøy enn MFSAF, og kan ikke direkte overføres til denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener likevel at disse dataene er egnet til å illustrere at det er rimelig å anta respons også på BAT-behandling i den helseøkonomiske analysen. I mangel på bedre data, har Legemiddelverket satt andel BAT-respondere til 5,3 % i egen hovedanalyse, basert på andel symptomrespondere i placeboarmen i COMFORT-1. Dette antas å være en underestimering av responsrate i BAT-armen. Legemiddelverket har utforsket hvordan ulike responsrater i BAT-armen påvirker resultatet av den helseøkonomiske analysen i sensitivitetsanalyser, se kapittel 4.2.3.

Legemiddelverket antar videre at økningen i helserelatert livskvalitet for respondere og ikke-respondere i BAT-armen i helsetilstanden «ON Treatment» er den samme som i ruxsolutinib-armen.

Hovedregelen er at EQ-5D skal benyttes i metodevurderinger (3). I COMFORT-2 ble helserelatert livskvalitet målt ved bruk av EORTC QLQ-C30, og det finnes mapping-algoritmer mellom EORTC QLQ-C30 og EQ-5D. Legemiddelverket har derfor gjort en analyse med EQ-5D nyttevekter som var mappet fra EORTC QLQ-C30-data fra COMFORT-2. I denne analysen ble det lagt inn en økning i livskvalitet på 0,082 i ruxsolutinib-armen og på 0,012 i BAT-armen for både respondere og ikke-respondere, hentet fra et abstrakt av Roskell et al 2012 (22). Denne endringen fra MF-8D- til EQ-5D-nyttevekter påvirker resultatet av analysen i liten grad. Det er også svakheter ved livskvalitetsdata fra COMFORT-2. Åpent studiedesign og høy frafallrate, særlig i BAT-armen, gir risiko for bias i målingene av livskvalitet. Videre er det i en uavhengig studie påpekt at verken EORTC QLQ-C30 eller EQ-5D er egnede måleinstrumenter ved MF da de ikke fanger opp de MF-spesifikke symptomene som påvirker livskvaliteten til disse pasientene, som nattesvette, kløe og vekttnap (18). Basert på momentene over velger Legemiddelverket i dette tilfellet å beholde MF-8D-nyttevektene i egen hovedanalyse, og å bruke EQ-5D-nyttevektene i en sensitivitetsanalyse.

Legemiddelverket har ikke tatt med transformasjon til AML i egne analyser (se kapittel 3.4.1), og har derfor ikke vurdert de livskvalitetsdata Novartis har brukt for AML.

Videre har Legemiddelverket aldersjustert livskvalitetsvekter tråd med Legemiddelverkets retningslinjer i egen hovedanalyse (3).

4 ØKONOMISK ANALYSE

Novartis har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner ruxolitinib med beste tilgjengelige behandling (BAT), i behandling av pasienter med MF.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

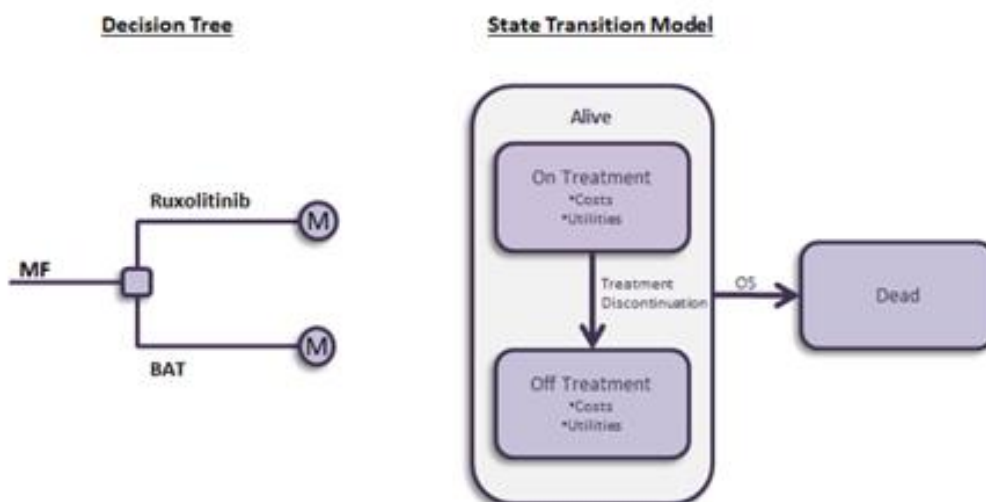
4.1.1 Modellbeskrivelse

Modellen er en «partitioned survival analysis»-modell (PartSA-modell) med tre helsetilstander: «ON Treatment», «OFF Treatment» og «Død», se figur.

Helsetilstandene er beskrevet slik:

- ON Treatment: Pasienter som er i live og får opprinnelig behandling (enten ruxolitinib eller BAT).
- OFF Treatment: Pasienter som er i live, men som har avsluttet opprinnelig behandling. I modellen kan pasienter få etterfølgende behandling i denne helsetilstanden.
- Død: Pasienter som er døde uansett årsak (absorberende helsetilstand)

På hvert tidspunkt er andelen av pasienter som er under «behandlingsvarighet»-kurven, i helsetilstanden «ON Treatment». Andelen pasienter som er over OS-kurven, er i tilstanden «Død». De resterende pasientene befinner seg da i helsetilstanden «OFF Treatment». Overlevelseskurvene er basert på OS-data og data på behandlingsstopp fra COMFORT-2. Overlevelseskurvene som brukes i PartSA-tilnærmingen er basert på uavhengige analyser av endepunktene OS og behandlingsvarighet, og disse utfallsmålene er derfor ikke korrelerte i modellen.



Figur 16 Modellstruktur. Kilde: Novartis innsendt dokumentasjon

I modellen starter alle pasienter i helsetilstanden «ON Treatment». Ved slutten av hver 28-dagers modellsyklus, kan pasienter forbli i samme helsetilstand eller flytte seg til «OFF Treatment» eller «Død».

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorisonen.

I analysen er det også lagt inn en konstant rate for transformasjon til akutt myelogen leukemi (AML) for pasientene, se kapittel 3.4.1. AML er ikke en egen helsetilstand i modellen. Modellen inkluderer kostnader og reduksjon i helserelatert livskvalitet ved transformasjon til AML, mens effekten på overlevelse er fanget opp i OS-data som brukes i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Novartis beskriver modellen som en «state-transition» modell. En state-transition modell innebærer imidlertid at overgangssannsynligheter estimeres og brukes direkte i modellen for å modellere overganger mellom helsetilstandene. Dette er ikke tilfellet i modellen til Novartis, siden andelen pasienter i hver helsetilstand er estimert direkte ved bruk av parametriske funksjoner, og ikke ved at overgangssannsynligheter er estimert. Modellen kan derfor bedre beskrives som en «partitioned survival analysis»-modell (PartSA-modell).

Implementeringen av modellen i Excel er relativt transparent og oversiktlig. Noen viktige forutsetninger var derimot ikke enkelt å endre i modellen, som mulighet til å selekere ulike parametriske funksjoner mellom behandlingsarmene for OS og behandlingsseponering, samt responsrater.

PartSA-modellen som er levert, er en vanlig tilnærming innen onkologi for å estimere behandlingseffekter fra kliniske studier. Modellen tar hensyn til effekten av behandling på overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og på behandlingsrelaterte bivirkninger. PartSA-modeller er beskrevet i detalj i litteraturen (16). Styrker ved modelleringen inkluderer den direkte sammenhengen mellom rapporterte studieendepunkter og overlevelsesfunksjonene som brukes i PartSA-modellen for å estimere andelen av pasienter i de alternative helsetilstandene i modellen. Dette gjør modellen relativt enkel å konstruere og lett å kommunisere. En viktig begrensning med PartSA-modeller er at overlevelsesfunksjonene modelleres uavhengig av hverandre, noe som kan være problematisk siden hendelser ofte er prognostiske (for eksempel sannsynligheter for progresjon og overlevelse) og strukturelt avhengige av hverandre og. Det kan gjøre at ekstrapolering av trender utover studieperioden ikke alltid er hensiktsmessig, spesielt når studiedata er umodne (for eksempel median OS eller PFS ikke er nådd). Siden overgangssannsynligheter (for eksempel overlevelse hos progredierte pasienter) ikke modelleres eksplisitt i PartSA-modeller, er muligheten for å anslå plausibiliteten til ekstrapoleringen begrenset. Alternative tilnærmeringer som «state-transition»-modeller kan inkludere eksplisitte avhengigheter, men det kan være utfordrende å finne tilstrekkelig data til estimering av alle relevante overgangssannsynligheter.

4.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et utvidet helsetjenesteperspektiv. Tidshorison er 30 år, tilsvarende et livstidsperspektiv siden startalder til pasientene i modellen er 65 år. Nytte og kostnader er diskontert med en rate på 4 % per år.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektiv og diskonteringsrate er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer (3).

4.1.3 Kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Dosering av ruksolitinib i modellen er 30 mg daglig, dvs. 15 mg tabletter 2 ganger daglig. Dette var median dose observert i COMFORT-2. Pris per tablett er lik for styrkene 10 mg, 15 mg, og 20 mg. Dosering 2 tabletter daglig gir derfor samme kostnad uavhengig av styrken som brukes.

Listepris (maks AUP, eks mva) for ruksolitinib (Jakavi) er NOK 30 508 for 56 tabletter. Dette tilsvarer en kostnad per dag på NOK 1 090, per syklus (28 dager) på NOK 30 508 og per år på om lag NOK 397 700.

De seks mest brukte legemidlene i BAT-armen i COMFORT-2, som ikke var tillatt å bruke i ruksolitinib-armen, er inkludert i analysen. Andelen som ikke fikk legemiddelbehandling var 32,9 % i COMFORT-2.

Tabell 17 Legemiddelkostnad BAT. Kilde: Novartis innsendt dokumentasjon

Treatment	Dose	Frequency	Strength	Pack size	Cost per pack* (NOK)	Proportion (%)	Cost per cycle (NOK)
Hydroxyurea	1000 mg	Daily	500 mg	100	617.12	49.6	171.46
Anagrelide	2 mg	Daily	0.5 mg	100	4 213.60	5.8	275.45
Thalidomide	50 mg	Daily	50 mg	28	3 345.60	4.4	146.46
Lenalidomide	10 mg	Daily	10 mg	21	41 733.28	2.9	1 217.95
Peginterferon α -2a	135 μ g	Weekly	135 μ g	4	5 465.04	2.9	159.49
Interferon α	3 mill IE	3 per week	6 mill IE/ml	0.5 ml	1 122.56	1.5	32.76
No therapy						32.9	0.00
Total							2 003.56

Sykdomsoppfølging

Novartis har antatt ett poliklinisk besøk per modellsyklus (28 dager) til en kostnad på NOK 1 875 (DRG 917A). Denne kostnaden er satt likt mellom ruksolitinib- og BAT-armen, og mellom helsetilstandene «ON treatment» og «OFF treatment».

Livets slutfase

For pasienter som dør i modellen, er det lagt inn en engangskostnad på NOK 76 721. Kostnaden er hentet fra en tidligere metodevurdering (23), og konsumprisjustert.

AML

Kostnaden for AML er inkludert i analysen som en engangskostnad på NOK 309 537, og er knyttet til sannsynligheten for transformasjon til AML per modellsyklus. Kostnaden er hentet fra en retrospektiv modellbasert analyse som rapporterte en gjennomsnittlig 5-årskostnad ved AML for pasienter \geq 60 år i Norge (24). Kostnaden er konsumprisjustert.

Bivirkninger

Kostnader for grad 3/4 bivirkninger som oppstod hos >2 % av pasientene i COMFORT-2 fram til uke 48 er inkludert i modellen, se kapittel 3.4.2. Følgende bivirkninger er inkludert: trombocytopeni, anemi, dyspné, feber, smerter i mageregionen, vektøkning, ryggmerter, pneumoni, generell forverring av fysisk helsetilstand. Enhetspriser er basert på DRG-koder. I helsetilstanden «ON treatment» er input-kostnad for bivirkninger NOK 355 per syklus (NOK 4 636 per år) i ruksolitinib-armen og NOK 330 per syklus (NOK 3 915 per år) i BAT-armen. I «OFF treatment» er input-kostnad lik mellom armene, NOK 330 per syklus.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har brukt de samme kostnadene som Novartis i egne analyser, med unntak av kostnader for legemiddelsvinn av ruksolitinib (se under). Den kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, sier at oppfølgingen som kreves før oppstart og under behandling med hhv. ruksolitinib og hydroksyurea i hovedsak er lik.

Svinn

Ruksolitinib forskrives på H-resept, og pasienten kan få utlevert ruksolitinib for inntil 3 måneders forbruk av gangen. Legemiddelverket mener at legemiddelkostnaden bør beregnes for hver påbegynte pakning, dvs. inkludert svinn hvis pasienter avslutter behandlingen før alle tablettene er brukt. Legemiddelverket ba derfor Novartis om at kostnader for legemiddelsvinn som følge av behandlingsavbrudd ble inkludert i den helseøkonomiske modellen. Basert på data på antall pakninger ruksolitinib utlevert fra primærapotek i 2019 og uttalelser fra klinikere, mener Novartis at en plausibel antagelse er at gjennomsnittlig legemiddelsvinn per pasient er 0,5 pakning, og at kostnaden for denne vil komme i slutten av behandlingsforløpet. Dette gir en ekstra kostnad på 12 799 NOK (diskontert) per pasient i ruksolitinib-armen.

I egen hovedanalyse har Legemiddelverket inkludert kostnader for legemiddelsvinn som følge av behandlingsavbrudd (12 799 NOK per pasient).

Kostnad BAT

I egen hovedanalyse har Legemiddelverket brukt den samme fordelingen av legemidler/ingen behandling i BAT-armen som Novartis. Dette er den fordelingen av legemidler/ingen behandling som ligger til grunn for effektestimatene i komparatorarmen i COMFORT-2, og stemmer i hovedsak overens med norsk klinisk praksis, se kapittel 3.3. I en sensitivitetsanalyse har Legemiddelverket tatt ut kostnaden for talidomid og lenalidomid fra BAT-armen siden disse legemidlene svært sjelden brukes til behandling av MF i norsk klinisk praksis, og heller ikke er nevnt i handlingsprogrammet. Dette endrer kostnad for BAT fra 2 004 NOK per syklus i hovedanalysen til 664 NOK per syklus i sensitivitetsanalysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Novartis basecase

Resultater fra Novartis basecase er vist i tabellen under. Analysene er med dagens maksimalpris (maks AUP, eks. mva.) for legemidlene.

Tabell 18 Resultater fra Novartis basecase. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ruksolitinib	BAT	Differanse
Totale kostnader	1 585 317	271 395	1 313 922
Totale QALYs	4,08	2,08	2,00
Totale leveår	5,60	3,30	2,30
Merkostnad per vunnet QALY			657 217
Merkostnad per vunnet leveår			571 377

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Tabellen under oppsummerer de endringene Legemiddelverket har gjort i egen hovedanalyse.

Parameter	Novartis basecase	Legemiddelverkets hovedanalyse
OS ruksolitinib-arm	Weibull	Vektet fordeling basert på AIC: Weibull 36%, Gompertz 36%, Gamma 27%
OS BAT-arm	Weibull	Vektet fordeling basert på AIC: Weibull 41%, Gompertz 9%, Gamma 51%
Behandlingsvarighet ruksolitinib-arm	Gompertz	Generalisert Gamma
Respondere BAT-arm	0 %	5,3 %
Helsenytte «ON Treatment» BAT-arm	Ingen økning i livskvalitet for respondere og ikke-respondere	Samme økning i livskvalitet som i ruksolitinib-armen: +0,153 for respondere og +0,039 for ikke-respondere
Transformasjon til AML	Inkludert	Ekskludert
Legemiddelkostnad	Svinn ekskludert	Svinn inkludert i ruksolitinib-armen (12 799 NOK)
Aldersjustering livskvalitetsvekter	Ekskludert	Inkludert
Halvsykluskorreksjon for legemiddelkostnader	Inkludert	Ekskludert

Resultater av Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 19 Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse (maks AUP eks. mva). Per pasient. Diskonterte tall

	Ruksolitinib	BAT	Differanse
Totale kostnader	1 660 549	250 340	1 410 209
Totale QALYs	4,02	2,14	1,88
Totale leveår	5,43	3,33	2,10
Merkostnad per vunnet QALY			749 994
Merkostnad per vunnet leveår			670 611

Novartis har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris (■) for ruksolitinib. Merkostnad for ruksolitinib sammenliknet med BAT ved bruk av rabatterte priser for ruksolitinib og BAT er:
 ■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

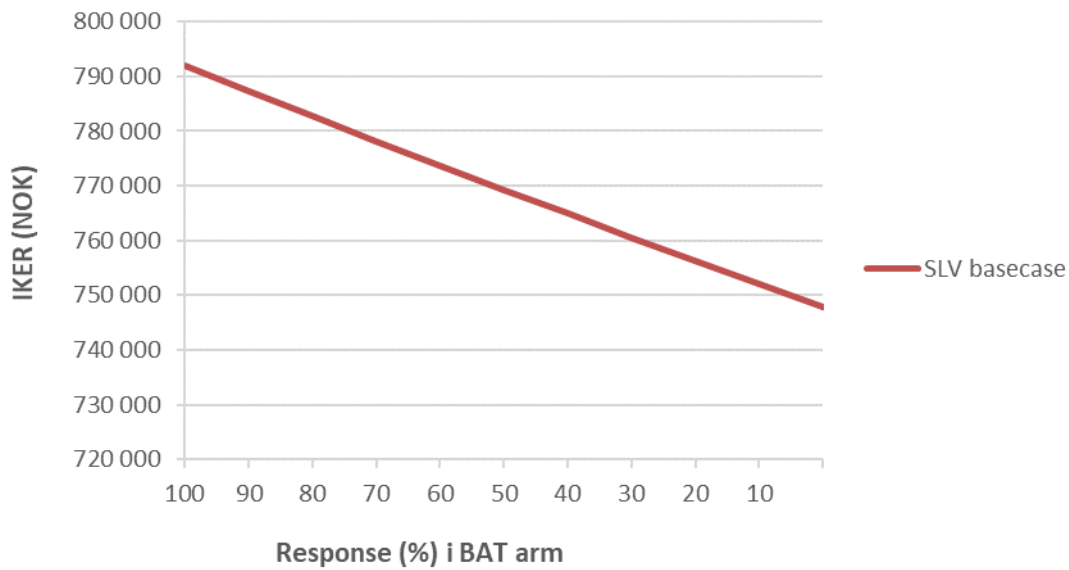
4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket har i enveis sensitivitetsanalyser og scenarionalyser testet hvor sensitiv IKER er for endringer i noen utvalgte parametere.

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario	IKER (inkr. NOK per vunnet QALY)
Legemiddelverkets hovedanalyse	Se 4.2.2 for alle endringer	-	749 994
Helsenytte «OFF Treatment»	Livskvalitet reduseres med 0,136 etter behandlingsseponering	Livskvalitet reduseres med 0,023 etter behandlingsseponering, som observert i COMFORT-1 etter 24 uker	769 202
Helsenytte «ON Treatment»	Økning i livskvalitet på 0,153 og 0,039 for hhv. respondere og ikke-respondere. Basert på sykdomsspesifikt instrument, MF-8D.	Økning i livskvalitet på 0,082 i ruksolitinib-armen og 0,012 i BAT-armen for både respondere og ikke-respondere (22). Basert på generisk instrument, EQ-5D.	774 936
Kostnader BAT-arm	Talidomid og lenalidomid inkludert	Tatt ut kostnader for talidomid og lenalidomid	762 139

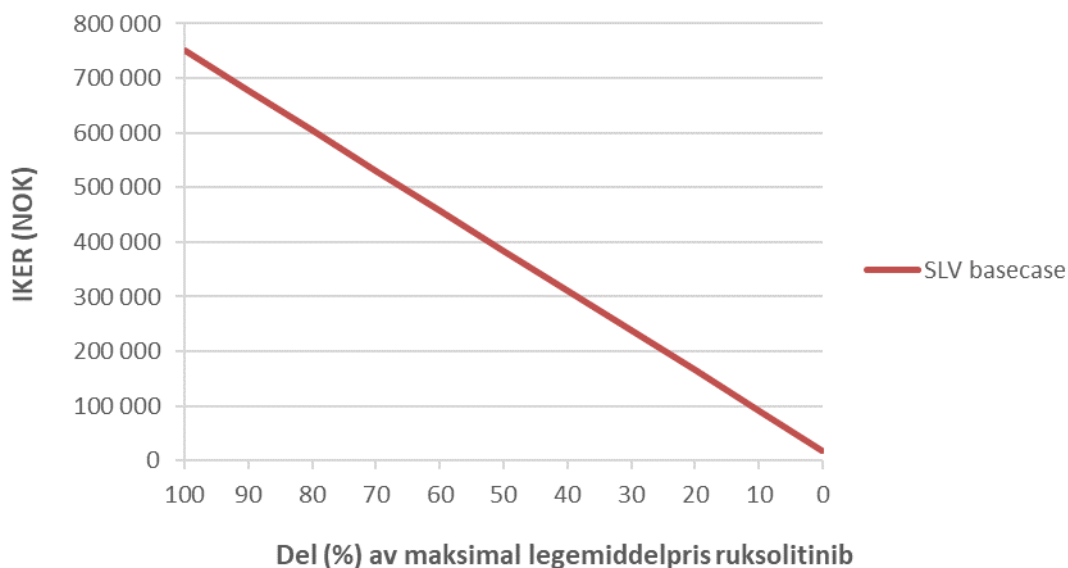
Miltrespons og symptomrespons på behandling har betydning for helse relatert livskvalitet i helsetilstanden «ON Treatment». Symptomrespons er imidlertid ikke målt i COMFORT-2, og det mangler derfor data på andel symptomrespondere i BAT-armen. Novartis har antatt 0 % respondere på BAT i sitt basecase, mens Legemiddelverket har antatt 5,3 % respondere på BAT i egen hovedanalyse, basert på andel symptomrespondere i placeboarmen i COMFORT-1. Dette antas å være en underestimering av

responsrate i BAT-armen. Legemiddelverket har utforsket hvordan ulike responsrater i BAT-amen påvirker kostnad per vunnet QALY, se figuren under. Kostnad per vunnet QALY varierer fra ca. 750 000 NOK med 0 % respondere i BAT-armen til ca. 790 000 NOK med 100 % respondere i BAT-armen.



Figur 17: IKER ved forskjellige nivåer av responsrate i BAT-arm. Legemiddelverkets hovedanalyse.

For å vise hvilken effekt prisen på ruksolitinib har på kostnad per vunnet QALY, har Legemiddelverket gjort analyser med ulike nivå av legemiddelprisen for ruksolitinib, se figuren under.



Figur 18: IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris for ruksolitinib. Legemiddelverkets hovedanalyse.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for ruksolitinib sammenlignet med BAT, med maksimalpriser for legemidlene (maks AUP eks. mva.):

750 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

670 000 NOK per vunnet leveår

Novartis har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for ruksolitinib. Merkostnad for ruksolitinib sammenliknet med BAT ved bruk av rabatterte priser er [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om (dvs. fortsette dagens praksis – eksisterende pasienter fortsetter med Jakavi og nye pasienter får Jakavi)
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk (dvs. utfasing av dagens praksis – eksisterende pasienter fortsetter med Jakavi, mens nye pasienter ikke får Jakavi, men kun BAT)

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Ifølge tall fra Reseptregisteret var det 320 pasienter som fikk utlevert ruksolitinib fra apotek i 2019.

Novartis har antatt at 65 % av pasientene er MF-pasienter. Den kliniske eksperten Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at cirka 80 % av pasientene som får behandling med ruksolitinib i dag er MF-pasienter. Legemiddelverket antar derfor at 80 % av pasientene som er på behandling med ruksolitinib er MF-pasienter.

Novartis forventer at totalt antall MF-pasienter som er aktuelle for behandling med ruksolitinib vil øke med 13,3 % i år 1, 6,63 % i år 2, 3,31 % i år 3 og 3 % i år 4 og år 5. Novartis antar at dersom Jakavi ikke blir anbefalt, vil 35 % av pasientene bli behandlet med Jakavi i år 5. Legemiddelverket antar at dersom Jakavi ikke blir anbefalt, vil ingen nye pasienter starte behandling med Jakavi. Den helseøkonomiske modellen estimerer en gjennomsnittlig behandlingsvarighet for Jakavi på cirka 4 år. Legemiddelverket har derfor valgt å gradvis nedjustere antall pasienter som blir behandlet med Jakavi med 25 % per år dersom det blir et nei til Jakavi, og Jakavi blir utfaset. Legemiddelverket peker på at beregningene ikke tar hensyn til at pasienter på BAT-behandling vil leve kortere enn pasienter på Jakavi. Dette vil øke budsjettkonsekvensene dersom Jakavi blir anbefalt.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Jakavi (ruksolitinib) i de første fem årene er presentert i Tabell 20. Dersom Jakavi (ruksolitinib) ikke innføres er antall pasienter som anslått Tabell 21.

Tabell 20: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Jakavi (ruksolitinib) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	2020	2021	2022	2023	2024
Jakavi (ruksolitinib)	290	309	319	329	339
BAT	0	0	0	0	0
Total	290	309	319	329	339

Tabell 21: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Jakavi (ruksolitinib) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	2020	2021	2022	2023	2024
Jakavi (ruksolitinib)	248	187	113	34	0
BAT	42	122	206	295	339
Total	290	309	319	329	339

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av Jakavi og BAT
- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader, oppfølging og monitorering og behandling av bivirkninger og terminalpleie i Legemiddelverkets hovedscenarier, som beskrevet i kapittel 4.

Novartis har brukt real-world data til å beregne en gjennomsnittlig årskostnad for behandling med Jakavi på 334 460 NOK per pasient (maks AUP, inkl. mva. og uten diskontering). Novartis har beregnet en årlig kostnad for BAT på 32 670 NOK per pasient, basert på den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket peker på at en andel av pasientene som seponerer behandling med Jakavi, vil bytte til behandling med BAT. Dette er ikke tatt hensyn til i estimatet til Novartis. Ifølge den helseøkonomiske modellen lever MF-pasienter cirka 2,8 år etter seponering av behandling med Jakavi, noe som utgjør cirka 41 % av totalt antall leveår for pasienter som starter behandling med Jakavi. Legemiddelverket har derfor multiplisert 41 % med 32 679 NOK (årlig kostnad for behandling med BAT) og lagt til beløpet på den årlige kostnaden for behandling med Jakavi (334 460 NOK), noe som resulterer i en gjennomsnittlig årskostnad på 347 891 NOK.

Basert på den helseøkonomiske modellen estimerer Legemiddelverket at den årlige kostnaden som følge av legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering), oppfølging og monitorering, behandling av bivirkninger og terminalpleie er 373 228 NOK og 59 950 NOK per pasient for henholdsvis Jakavi og BAT.

5.3 BUDSJETTVIRKNING

Budsjettkonsekvenser: legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva. og uten diskontering) vises i Tabell 22.

Tabell 22: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2020 (juli-des)	2021	2022	2023	2024
Jakavi (ruksolitinib) anbefalt tatt i bruk	50 430 234	107 542 473	111 104 817	114 437 962	117 871 101
Jakavi (ruksolitinib) ikke anbefalt tatt i bruk	43 766 468	68 971 172	46 088 068	21 547 902	11 069 135
Budsjettvirkning av anbefaling	6 663 765	38 571 301	65 016 750	92 890 060	106 801 966

Budsjettkonsekvenser: andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved et ja til Jakavi, dvs. en fortsettelse av dagens praksis, som følge av legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering), oppfølging og monitorering, behandling av bivirkninger og terminalpleie, sammenliknet med et nei til Jakavi, dvs. en utfasing der eksisterende pasienter fortsetter med Jakavi, mens nye pasienter ikke får Jakavi, men kun BAT, er presentert i tabell 23.

Tabell 23: Forventet samlet budsjettvirkning av Jakavi (ruksolitinib) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	2020 (juli-des)	2021	2022	2023	2024
Jakavi (ruksolitinib) anbefalt tatt i bruk	54 689 281	116 624 891	120 488 091	124 102 734	127 825 816
Jakavi (ruksolitinib) ikke anbefalt tatt i bruk	47 994 783	77 875 702	55 171 489	30 784 273	20 531 288
Budsjettvirkning av anbefaling	6 694 498	38 749 189	65 316 602	93 318 461	107 294 528

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at et ja til Jakavi (ruksolitinib), dvs. en fortsettelse av dagens praksis, sammenliknet med et nei til Jakavi, dvs. en utfasing der eksisterende pasienter fortsetter med Jakavi, mens nye pasienter ikke får Jakavi, men kun BAT, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 107 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Dersom andel av MF-pasienter endres fra 80 % til 65 % (dvs. at antall pasienter som er aktuelle for behandling med Jakavi reduseres til 236 det første året) blir budsjettkonsekvensen 87 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Novartis har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for ruksolitinib. Budsjettkonsekvensene ved bruk av rabatterte priser for ruksolitinib og BAT er beregnet til █████ millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av ruksolitinib sammenlignet med BAT er fra studien COMFORT-2, som inkluderte 219 pasienter med MF. COMFORT-2 er en åpen, randomisert, fase 3 klinisk studie.

Resultatene viser at ruksolitinib reduserer miltvolum og symptomer ved MF. Dette er viktig for pasientenes livskvalitet. Ved uke 48 var det 28,5 % av pasientene behandlet med ruksolitinib og ingen av pasientene behandlet med BAT som oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse fra baseline (primært utfallsmål).

Resultatene indikerer at ruksolitinib kan forlenge OS sammenlignet med BAT, men dokumentasjonen er svak. Studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom armene. Behandlingsbytte til ruksolitinib fra BAT-armen bidrar også til usikkerhet i analysene av OS. Ved endelig datakutt etter median oppfølgingstid 55,9 måneder var 59 av 146 pasienter (40,4 %) døde i ruksolitinib-armen og 35 av 73 pasienter (47,9 %) døde i BAT-armen. Det var 45 pasienter fra BAT-armen som hadde byttet behandling til ruksolitinib. En analyse hvor det er korrigert for behandlingsbytte ved metoden RPSFT, estimerte en HR for OS på 0,44 (95 % KI 0,18 – 1,04). Det finnes ikke noen tydelig indikasjon på at ruksolitinib har en sykdomsmodifiserende effekt ved MF. Når behandling med ruksolitinib avsluttes, vil milten igjen vokse og MF-symptomene kommer tilbake.

I Legemiddelverkets basecase, var gjennomsnittlig mereffekt av ruksolitinib sammenlignet med BAT 1,88 QALYs

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I den helseøkonomiske analysen er kostnader for følgende inkludert: legemiddelbehandling, bivirkninger, sykdomsoppfølging og livets slutfase.

Med listepriis for ruksolitinib (maks AUP eks. mva.) er merkostnad for legemiddel per pasient om lag 1,6 millioner NOK for ruksolitinib sammenlignet med BAT. Gjennomsnittlig diskontert totalkostnad er ca. 1,7 millioner NOK per pasient for ruksolitinib og ca. 250 000 NOK per pasient for BAT i Legemiddelverkets hovedanalyse, dvs. en gjennomsnittlig merkostnad på 1,4 millioner NOK per pasient. Det er i hovedsak kostnaden for legemiddel som er høyere ved behandling med ruksolitinib sammenlignet med BAT.

Merkostnad for ruksolitinib sammenlignet med BAT, er 750 000 NOK per vunnet QALY i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

MF gir redusert levetid og livskvalitet. Beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY. Ruksolitinib er til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved MF, og alvorlighetsgraden av disse følgeplagene alene er lavere.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved et ja til ruksolitinib ved behandling av myelofibrose (dvs. en fortsettelse av dagens praksis) sammenlignet med et nei til ruksolitinib (dvs. en utfasing av ruksolitinib der eksisterende pasienter fortsetter med ruksolitinib, mens nye pasienter kun får BAT) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusene i det femte budsjettåret på 87 – 107 millioner NOK inkl. mva med maks AUP og på [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. med rabatterte legemiddelpriser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Dokumentasjonen for at ruksolitinib kan forlenge OS, sammenlignet med BAT, er svak. COMFORT-2 hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i OS mellom armene. Behandlingsbytte til ruksolitinib fra BAT-armen bidrar også til usikkerhet i analysene av OS. Videre kan det ikke utelukkes at effekten i komparatorarmen i COMFORT-2 er noe underestimert, siden noen av pasientene i BAT-armen fikk samme legemiddel i studien (hydroksyurea) som de også hadde brukt tidligere. Usikkerheten i metodevurderingen er dermed først og fremst knyttet til risiko for bias, og i mindre grad til parameterusikkerhet. Det er ikke ventet at det vil komme mer dokumentasjon som kan redusere denne usikkerheten.

Statens legemiddelverk, 20-05-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Mathyn Vervaart
Kirsti Hjelme
saksutredere

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer: Helsedirektoratet; 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
2. Ghanima W, Knutsen H, Delabie J, Ø B. Primær myelofibrose - patogenese, diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133:1946-50.
3. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler: Statens legemiddelverk; 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
4. Preparatomtale Jakavi [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_no.pdf].
5. Nordic care program for patients with Essential Thrombocythemia, Polycythemia Vera and Primary Myelofibrosis: Nordic MPN study group; 2017 [Available from: <https://nmpn.org/index.php/guidelines/17-nmpn-care-program-2017/file>].
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
7. Jakavi: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency; 2012 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
8. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica. 2016;101(9):1065-73.
9. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. British journal of haematology. 2015;170(1):29-39.
10. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. 2012;366(9):787-98.
11. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. BMC Medical Research Methodology. 2012;12(1):9.
12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015;100(4):479-88.
13. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching: London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310374/>].

14. Kearns B, Stevens J, Ren S, Brennan A. How Uncertain is the Survival Extrapolation? A Study of the Impact of Different Parametric Survival Models on Extrapolated Uncertainty About Hazard Functions, Lifetime Mean Survival and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(2):193-204.
15. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *Journal of the Royal Statistical Society Series A, (Statistics in Society)*. 2009;172(2):383-404.
16. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701-7.
17. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. 2018;93(3):339-47.
18. Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B. Deriving a Preference-Based Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2015;18(6):846-55.
19. Tolley K, Oliver N, Miranda E, Migliaccio-Walle K, Bozkaya D, Li Q. Cost effectiveness of deferasirox compared to desferrioxamine in the treatment of iron overload in lower-risk, transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. *Journal of medical economics*. 2010;13(3):559-70.
20. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005;105(3):973-7.
21. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology*. 2010;89(12):1233-7.
22. Roskell NS, Mendelson, E. T., Whalley, D., Knight, C. . PCN95 Using a condition-specific measure of patient-reported outcomes to derive utilities in myelofibrosis. *Value in Health*; 2012.
23. Refusjonsrapport - Abirateronacetat (Zytiga) til 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC): Statens legemiddelverk; 2012 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zytiga_prostatkraft_2012.pdf].
24. Skifjeld AG, Bjørnstad B, Fløisand Y, Aas E. Acute Myeloid Leukaemia Treatment in Adults in Norway Five Year Survival and Costs. 2015;126(23):4490-.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med BAT.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Basert på data fra Reseptregisteret har Novartis funnet at gjennomsnittsalderen var knappe 61 år for pasienter som startet behandling med ruksolitinib i 2017. Den kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, støtter at 61 år er et rimelig anslag for gjennomsnittsalder ved oppstart av behandling med ruksolitinib i Norge. Legemiddelverket tar derfor utgangspunkt i en alder på 61 år i alvorlighetsberegningen.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁷. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁸ og Burström et al (2001)⁹. Tabell 25 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁷ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁸ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁹ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

Tabell 24: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	61
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,2

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)¹⁰.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 25: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Oppdatert 02-06-2020

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med hurtig metodevurdering av Jakavi (ruksolitininib) til behandling av myelofibrose.

Hovedinntrykket vårt er at rapporten gir en grundig og god vurdering av saken, og Legemiddelverket har konkludert med en merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (med tilbud om rabattert pris) som vanligvis vurderes som kostnadseffektivt i Norge, gitt sykdommens alvorlighet. Vi vil nedenfor kommentere noen spesifikke punkter i rapporten:

Alvorlighet

Vi støtter Legemiddelverket i at det skal beregnes alvorlighet ut fra hovedtilstanden inklusive følgeplager. Dette er i tråd med gjeldende retningslinjer for helseøkonomiske vurderinger og også i henhold til føringene fra prioriteringsmeldingen.

Indikasjonen til Jakavi er spesifikt knyttet til behandling av sykdommen myelofibrose, og Novartis mener det er godt dokumentert at Jakavi har effekt på hovedtilstanden myelofibrose i kraft av å forbedre overlevelse, benmargsfibrose og positiv effekt på JAK2 allelbyrde. Legemiddelverket har i sin rapport beregnet en nytte på 2,1 leveår sammenlignet med beste alternative behandling, og det synes klart at en slik betydelig effekt ikke kan oppnås dersom effekten kun retter seg mot følgeplager av hovedtilstanden.

Vi mener derfor at Legemiddelverket sin beregning av alvorlighet er korrekt og i henhold til gjeldende retningslinjer. Vi vil imidlertid gjøre oppmerksom på at ved endring 20. mai 2020 ble gjenstående forventende QALYs for gjennomsnittsbefolkningen etter alder oppdatert og ved å bruke de nye tallene vil det absolutte prognosetapet for Jakavi til behandling av myelofibrose øke fra 16,2 til 16,7.

Dersom det skulle være noen tvil om Jakavi sin virkning på hovedtilstanden myelofibrose så publiserte Beslutningsforum 25. mai 2020 en veileder som angir når alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene kan benyttes (selv når tiltaket retter seg mot følgeplagene). Jakavi oppfyller alle de 4 kriteriene:

- a.) Det er en tydelig og klar sammenheng mellom myelofibrose og splenomegali (forstørret milt).
- b.) Splenomegali er ikke en vanlig forekommende tilstand.
- c.) Indikasjonen til Jakavi er spesifikt knyttet til behandling av myelofibrose, og ikke til behandling av splenomegali eller symptomer generelt.
- d.) Virkningsmekanismen til Jakavi er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden myelofibrose, og legemiddelet virker mot forstørret milt samt en rekke andre myelofibroserelaterte symptomer. I tillegg anses det dokumentert at Jakavi forlenger overlevelse og har positiv effekt på benmargsfibrose og JAK2 allelbyrde.

Helseøkonomisk analyse

Legemiddelverket har gjort noen endringer i den innsendte analysen som totalt sett går i disfavør av Jakavi. Antagelsene til Legemiddelverket er godt begrunnet og vi er enig i at de kan være plausible. Vi mener likevel at vår innsendte analyse, med en IKER som ligger rundt 90 000 kr lavere enn Legemiddelverkets anslag, gir et like realistisk estimat på merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ved bruk av Jakavi sammenlignet med beste alternative behandling (BAT).

Legemiddelverket skriver at usikkerhet forbundet med behandlingsbytte fra Jakavi til BAT-armen i hovedstudien (COMFORT-II) bidrar til usikkerhet i analysene av overall survival (OS). Novartis anerkjenner at det er noe usikkerhet knyttet til størrelsen på OS. Samtidig mener vi det totalt sett er lav usikkerhet knyttet til selve metodevurderingen, da det finnes to fase-3 studier (COMFORT-I og COMFORT-II) med lang oppfølgingstid, som begge er inkludert i preparatomtalen til Jakavi. Dersom man ser på de to fase 3-studiene (COMFORT-I og COMFORT-II) samlet er reduksjonen i risiko for død 30 % for pasienter behandlet med Jakavi sammenlignet med pasienter i kontrollarm (n=528, hvorav 301 opprinnelig randomisert til Jakavi (COMFORT-I, n = 155; COMFORT-II, n = 146) og 227 til kontrollarm (n = 154 og n = 73). Median OS: 5.3 vs 3.8 år, hazard ratio [HR]: 0.70 [95% KI, 0.54-0.91]; P = 0.0065)ⁱ. En betydelig andel av pasientene byttet behandling fra kontrollgruppe til Jakavi, slik at det er rimelig å anta at disse resultatene underestimerer effekten av Jakavi.

Generelt

Jakavi har vært tilgjengelig i Norge siden 2012 og er en del av standardbehandlingen for pasienter med myelofibrose. Pasientene har stor nytte av behandlingen og reduksjon i miltstørrelse og andre MF-relaterte symptomer, som nattsvette og kløe, påvirker pasientenes livskvalitet i stor grad. I tillegg mener vi det er godt dokumentert at Jakavi har god effekt på totaloverlevelse, som beskrevet ovenfor. En positiv beslutning i Beslutningsforum vil ikke føre til økte kostnader sammenlignet med dagens situasjon, da behandlingen allerede er inkludert i sykehusbudsjettet.

Jakavi ble vurdert som en stor nyvinning da det ble lansert i 2012 og ble raskt inkludert som standard behandling i alle europeiske land. I Norge ble Jakavi innført på individuell refusjon og senere overført til sykehusfinansiering. Norske pasienter har i hele perioden fått Jakavi finansiert enten av Folketrygden eller av helseforetakene. Novartis mener Jakavi er kostnadseffektiv behandling av myelofibrose til dagens LIS-pris og håper at Beslutningsforum ser verdien av å fortsatt ha denne behandlingen tilgjengelig for norske pasienter.

ⁱ Verstovsek, S., et al., Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol, 2017. 10(1): p. 156.