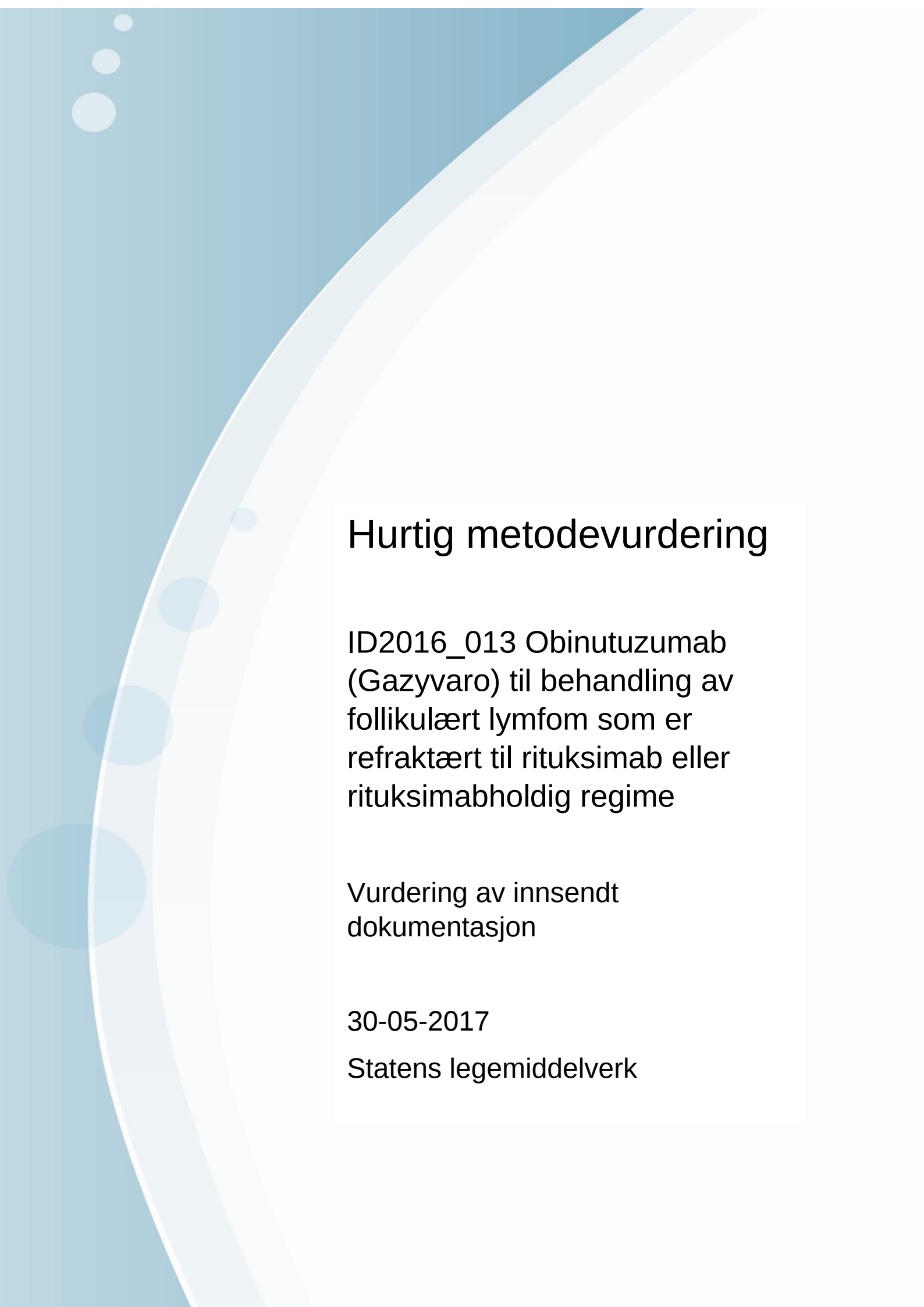




Hurtig metodevurdering

ID2016_013 Obinutuzumab
(Gazyvaro) til behandling av
follikulært lymfom som er
refraktært til rituksimab eller
rituksimabholdig regime

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

30-05-2017

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Gazyvaro (obinutuzumab) til induksjons- og vedlikeholdsbehandling av follikulært lymfom som er refraktær til rituksimab eller rituksimabholdig regime. Legemiddelverket har vurdert relativ klinisk effekt sammenlignet med dagens standardbehandling, sikkerhet og kostnadseffektivitet i henhold til ID2016_013 Obinutuzumab (Gazyvaro) Indikasjon II og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Bakgrunn

Gazyvaro (obinutuzumab) benyttes til flere kreftformer, blant annet i kombinasjon med bendamustin til behandling av follikulært lymfom (FL). Gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse er det dokumentert at nytten av behandlingen med obinutuzumab overstiger risikoen. Om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Gazyvaro ved indikasjonen FL hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er fra en randomisert, åpen, multisenter studie (GADOLIN) som inkluderte pasienter med rituksimab-refraktært indolent non-Hodgkin lymfom, hovedtyngden av pasientene med undertypen follikulært lymfom. I GADOLIN sammenlignes induksjonsbehandling med obinutuzumab og bendamustin med bendamustin monoterapi. Pasientene i obinutuzumab+bendamustin-armen fikk påfølgende vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab i to år, mens pasientene i bendamustinarmen ikke fikk vedlikeholdsbehandling. Dataene fra GADOLIN er fortsatt umodne, men viser at progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er bedre med tillegg av obinutuzumab og påfølgende vedlikeholdsbehandling. Kliniske eksperter antar at bendamustin monoterapi er et relevant alternativ for pasientgruppen, men peker på at det er flere andre behandlingsregimer som også kan være aktuelle. I vurderingen av kostnadseffektivitet er obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab sammenlignet med bendamustin monoterapi. Bendamustin er et eldre, alkylerende legemiddel i utstrakt bruk, men vi kjenner ikke kostnadseffektiviteten til denne behandlingen.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at follikulært lymfom er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at follikulært lymfom for denne populasjonen behandlet med bendamustin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Gazyvaro står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Gazyvaro kombinert med bendamustin, sammenlignet med bendamustin monoterapi:

639 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

527 000 NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at kriteriet for alvorlighet og klinisk relevant effekt er oppfylt. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen når vi tar forholdet mellom prognosetap og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Gazyvaro (obinutuzumab) til induksjons- og vedlikeholdsbehandling av follikulært lymfom som er refraktær til rituksimab eller rituksimabholdig regime. Legemiddelverket har vurdert relativ klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av obinutuzumab (Gazyvaro) sammenlignet med dagens standardbehandling i henhold til ID2016_013 Obinutuzumab (Gazyvaro) Indikasjon II og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket anslår at om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling innenfor aktuell indikasjon, rituksimabrefraktær follikulært lymfom.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at follikulært lymfom (FL) er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at FL for denne populasjonen behandlet med bendamustin monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved symptomatisk, utbredt sykdom anbefales systemisk behandling. Valg av behandlingsregime skjer etter en vurdering av blant annet alder, klinikk, FLIPI og senere behandlingsmuligheter. Rituksimab (immunoterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første og senere linjer, avhengig av tidligere behandling og varighet av respons. Bendamustin monoterapi er et alternativ for noen rituksimab-refraktære pasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av obinutuzumab (induksjon og påfølgende vedlikeholdsbehandling) i kombinasjon med bendamustin (O-B) er sammenlignet med bendamustin monoterapi, kun induksjonsbehandling, (B) i en direkte sammenlignende studie (GADOLIN) hos pasienter som ikke oppnådde respons av, eller progredierte innen seks måneder etter, rituksimab som monoterapi eller del av regime. Primært utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS), som ble signifikant økt i O-B-armen (29,2 mnd) sammenlignet med B-armen (13,8 mnd). Dataene for totaloverlevelse (OS) er umodne men flere pasienter er døde i B-armen (37%) enn i O-B-armen (24%)

Sikkerhet

Innføring av obinutuzumab som tillegg til bendamustin har vist beskjedne tilleggsbivirkninger i induksjonsfasen. Under vedlikeholdsperioden med obinutuzumab var de vanligste grad 3-5 bivirkningene nøytropeni (10 %), anemi, febril nøytropeni, trombocytopeni, sepsis, øvre luftveisinfeksjon og urinveisinfeksjon (alle på 1 %).

Effekt og sikkerhet er tilstrekkelig godt dokumentert

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. I analysen er obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling sammenliknet med bendamustin i monoterapi uten vedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av obinutuzumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Varighet av behandlingseffekt i modellen er endret fra 5,5 år til 3,9 år
- Parametrisering for PFS er endret fra Weibull til eksponensiell
- Nyttevektene i stadiet PFS er satt til samme verdi av og på behandling (det er brukt verdien 0,8115)
- Maksimal AUP er oppdatert til gjeldende pris (per mars 2017) for Gazyvaro og legemiddelkostnaden til bendamustine er endret til LIS-AUP (opplysninger hentet fra HINAS april 2017)
- Tidshorizonten i modellen er redusert fra 20 til 10 år
- Legemiddelkostnadene til påfølgende behandling er ekskludert

Legemiddelverket mener analysen trolig underestimerer bivirkninger knyttet til vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab i progresjonsfri fase.

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår

	Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbeh.	Bendamustin i monoterapi uten vedlikeholdsbeh.	Differanse
Totale kostnader	745 734	356 655	389 080
Totale QALYs	3,99	3,38	0,61
Totale leveår	5,15	4,42	0,74
Merkostnad per vunnet QALY			638 769
Merkostnad per vunnet leveår			527 363

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er følgende:

639 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

527 000 NOK per vunnet leveår.

Roches base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i firmaets analyse er gjengitt i tabellen under.

Resultatene under er fra firmaets sist innsendte modell.

Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbeh.	Bendamustin i monoterapi uten vedlikeholdsbeh.	Differanse
Totale kostnader	1 016 189	599 995	416 193
Totale QALYs	4,88	3,89	0,99
Totale leveår	6,38	5,14	1,24
Merkostnad per vunnet QALY			421 087
Merkostnad per vunnet leveår			336 746

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk obinutuzumab ved behandling av follikulært lymfom som er refraktær til rituksimab eller rituksimabholdig regime vil være om lag 23,5-28 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at kriteriet for alvorlighet og klinisk relevant effekt er oppfylt. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen når vi tar både absolutt og relativt prognosetap og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING	12
1.2 FOLLIKULÆRT LYMFOM.....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	13
1.4 BEHANDLING AV FOLLIKULÆRT LYMFOM	13
1.4.1 <i>Behandling med obinutuzumab (Gazyvaro) i kombinasjon med bendamustin</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med komparator</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	30
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	32
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	35

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	36
4.2	RESULTATER.....	38
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	38
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	38
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	39
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	43
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	44
5.3	BUDSJETTVIRKNING	45
6	DISKUSJON	46
7	KONKLUSJON.....	48
	REFERANSER.....	49
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	50
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	55

LOGG

Bestilling:	ID2016_013 Obinutuzumab (Gazyvaro) Indikasjon II		
Forslagstiller:			
Legemiddelfirma:	Roche Norway		
Preparat:	Gazyvaro		
Virkestoff:	Obinutuzumab		
Indikasjon:	Follikulært lymfom (FL) Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro, er indisert til behandling av pasienter med follikulært lymfom (FL) som ikke responderte eller som fikk progresjon under eller inntil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab.		
ATC-nr:	L01XC15		
Prosess			
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-4-2016		
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-06-2016		
Klinikere kontaktet for første gang	25-10-2016		
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.			
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-11-2016 (første gang)		
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Siste modell mottatt 16-3-2017		
Rapport ferdigstilt:	30-05-2017		
Saksbehandlingstid:	361 dager fra første innsending.		
Saksutredere:	Anne Marthe Ringerud Leung-Ming Yu Lilly Shi Christina Kvalheim Camilla Hjelm Erik Sagdahl Randi Krontveit Ania Urbaniak		
Kliniske eksperter:	Harald Jr Holte Unn Merete Fagerli Peter Meyer OUS, Radiumhospitalet St Olav Helse Stavanger		
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.			

ORDLISTE

AUC	areal-under-kurven (modell)
B	Bendamustin
Benda	Bendamustin
CUA	Cost Utility analyse (Kost nytte analyse)
FL	Follikulært lymfom
HMAS	Høydosebehandling med stamcellestøtte
iNHL	Indolent NHL
NHL	non-Hodgkins lymfom
O	Obinutuzumab
Obi	Obinutuzumab
OS	Totaloverlevelses (Overall Survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
R	Rituximab
QALY	Quality Adjusted Life Year

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser hvorvidt prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet er oppfylt for behandling med obinutuzumab ved follikulært lymfom (FL). Den innsendte kliniske dokumentasjonen er for pasienter med indolent non-Hodgkin lymfom som er refraktære til rituximab eller et rituximab regime, hvor 81% av disse er pasienter med FL. Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Obinutuzumab er indisert til behandling av FL som er refraktær til rituximab eller et rituximabholdig regime. Effekt og kostnader av slik behandling sammenlignes med behandling med bendamustin monoterapi uten vedlikeholdsbehandling i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

1.2 FOLLIKULÆRT LYMFOM

Follikulært lymfom er non-Hodgkins B-celle lymfom og kan være både indolent og aggressivt. Den innsendte dokumentasjonen og Legemiddelverkets vurdering omfatter den indolente formen av follikulært lymfom, klassifisert som grad 1 til 3A ifølge WHO's (World Health Organisation) graderinger (1).

Det registreres årlig 250 nye tilfeller med follikulært lymfom (FL) i Norge, og om lag 8 500 personer lever etter behandling for non-Hodgkins lymfom, en stor andel av disse er pasienter med FL (1). Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år, og median levetid er over 15 år fra diagnosetidspunkt (1). Kliniske eksperter anslår at om lag 50 FL- pasienter er aktuelle for behandling med Bendamustin monoterapi.

Færre enn 1/3 av pasientene er i stadium I eller II ved diagnosetidspunkt. Som regel er det biopsi av forstørrede lymfeknuter som leder til diagnosen, pasientene er ellers oftest symptomfrie. Et mindretall av pasientene har B-symptomer (nattsvette, feber og vekttap), anemi (slapphet/vekttap), leukopeni (infeksjoner) og forstørrede lymfeknuter.

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

For å kategorisere pasientene med tanke på prognose benyttes såkalt FLIPI-score som grupperer pasienter med follikulært lymfom i tre kategorier; lav, intermedier og høy risiko. Overlevelseprognose ved follikulært lymfom er basert på lav (0-1 faktorer), middels (2 faktorer) eller høy (3-5 faktorer) FLIPI score. Disse faktorer er som følgende:

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

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

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at obinutuzumab vil brukes til behandling av follikulært lymfom, som anses som en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med follikulært lymfom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad med dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på rundt 12 QALY. Relativt prognosetap er om lag 75 %.

1.4 BEHANDLING AV FOLLIKULÆRT LYMFOM

1.4.1 Behandling med obinutuzumab (Gazyvaro) i kombinasjon med bendamustin

- Indikasjon

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Gazyvaro i kombinasjon med klorambucil er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og komorbide tilstander som gjør dem uegnet for fludarabin-basert terapi i full dose.

Follikulært lymfom (FL)

Gazyvaro i kombinasjon med bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med Gazyvaro, er indisert til behandling av pasienter med follikulært lymfom (FL) som ikke responderte eller som fikk progresjon under eller inntil 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et regime inneholdende rituksimab.

Denne metodevurderingen gjelder behandling av follikulært lymfom, mens obinutuzumab til behandling av KLL er vurdert i en tidligere metodevurdering.

- *Virkningsmekanisme*

Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20 antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til en CD20-transmembran-antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men ikke på bloddannende stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen medfører høyere affinitet for FcγRIII-reseptorer på immunologiske effektorceller, som NK-celler ("natural killer cells"), makrofager og monocytter.

- *Dosering*

Anbefalt dose av obinutuzumab ved follikulært lymfom er vist i Tabell 3. Obinutuzumab administreres intravenøst. Pasientene mottar også profylaktisk behandling og premedisinering for å motvirke tumorlysesyndrom og/eller infusjonsrelaterte reaksjoner. I induksjonsfasen (syklus 1-6 à 28 dagers varighet) gis obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin (kjemoterapi). Ved respons eller stabil sykdom fortsetter vedlikeholdsterapi med obinutuzumab i inntil to år.

Tabell 3 Dosering av obinutuzumab ved follikulært lymfom

Syklus	Behandlingsdag	Dose
Syklus 1	Dag 1	1000 mg
	Dag 8	1000 mg
	Dag 15	1000 mg
Syklus 2-6	Dag 1	1000 mg
Vedlikehold	Hver 2. måned i 2 år eller til progresjon	1000 mg

- *Bivirkninger*

I GADOLIN fikk pasientene i bendamustin (Benda)-armen 6 måneder med kun induksjonsbehandling, mens pasientene i obinutuzumab+bendamustin (O-Benda)-armen fortsatte med vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab etter induksjonsperioden.

Under vedlikeholdsperioden med obinutuzumab var de vanligste bivirkningene hoste (15 %), øvre luftveisinfeksjoner (12 %), nøyttropeni (11 %), sinusitt (10 %), diaré (8 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (8 %), kvalme (8 %), fatigue (8 %), bronkitt (7 %), artralgi (7 %), feber (6 %), nasofaryngitt (6 %) og urinveisinfeksjoner (6 %). De vanligste grad 3-5 bivirkningene var nøyttropeni (10 %), anemi, febril nøyttropeni, trombocytopeni, sepsis, øvre luftveisinfeksjon og urinveisinfeksjon (alle på 1 %). Bivirkningsprofilen i undergruppen av pasienter med FL samsvarte med den generelle iNHL-populasjonen.

For utfyllende informasjon henvises det til produktets preparatomtale (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Praksis og retningslinjer for behandling av follikulært lymfom er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer (1).

Ved symptomatisk, utbredt sykdom anbefales systemisk behandling. Valg av behandlingsregime skjer etter en vurdering av blant annet alder, klinikk, FLIPI og senere behandlingsmuligheter. De fleste pasientene relapserer etter initiell respons, og tilbys deretter flere terapilinjier etter opplevd respons og relaps. Et typisk behandlingsforløp for disse pasientene strekker seg over flere år og består av en rekke ulike behandlingsregimer.

Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første- og senere linjer, avhengig av tidligere behandling(skombinasjon) og varighet av respons. Bendamustin monoterapi er et alternativ for noen rituksimab-refraktære pasienter.

Behandlingsalternativer (1)

Førstelinje:

- Rituksimab (R) monoterapi: alternativ særlig der det er viktig å bevare fertilitet eller der toksisitet av kjemoterapi vurderes problematisk.
- CHOP-R eller COP-R: Hos yngre, og pasienter med aggressiv sykdom.
- Bendamustin-R (BR): BR er forbundet med bedre PFS og mindre toksisitet enn CHOP-R i første linje.
- Klorambucil med eller uten R: Alkylerende cytostatika. Brukes først og fremst blant eldre hvor toksisitet av mer intensiv terapi forventes å bli større.
- CVP-R.
- Rituximab vedlikeholdsbehandling etter 1. linje induksjonsbehandling er ikke standardbehandling i dag, men benyttes til pasienter der det anses som viktig å utsette ytterligere kjemoterapi så lenge som mulig.

Senere behandling:

- CHOP-R
- Rituximab monoterapi
- Bendamustin, gjerne kombinert med rituksimab
- Trosfosamid
- Vedlikeholdsbehandling med rituksimab monoterapi
- Zevalin radioimmunterapi
- Idelalisib ved tilbakefall etter minst to tidligere systemiske behandlinger
- HMAS (Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte): aktuelt for pasienter under 65-70 år i god allmenntilstand, fortrinnsvis ved andre eller senere residiv

Valg av behandlingsalternativ er svært individualisert, derfor er det flere aktuelle sammenligningsalternativ for obinutuzumab+bendamustin (O-Benda). O-Benda er godkjent for bruk til pasienter med follikulært lymfom som er refraktær til rituksimab eller rituksimabholdig regime. I henhold til norske retningslinjer, er dette pasienter som da er refraktære etter behandling med rituksimab monoterapi og/eller CHOP-R eller andre rituksimab kombinasjoner.

Klinikere peker på at rituksimab vil være et alternativ også for pasienter som tidligere har fått rituksimab, avhengig av respons samt tid til residiv. Andre alternativer som trekkes frem er CHOP, CVP, IME, dersom disse ikke er gitt tidligere. Idelalisib er aktuelt hvis pasienten er refraktær til to tidligere regimer. Bendamustin monoterapi, som inngår i firmaets helseøkonomiske analyse, anses av klinikere å være et

aktuelt behandlingsalternativ hos pasienter som ikke er aktuell for kombinasjonsbehandling, og som ikke tidligere har fått bendamustin.

Legemiddelverket anser at en analyse der obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling sammenliknes med bendamustin uten vedlikeholdsbehandling er egnet til å belyse kostnadseffektiviteten hos den aktuelle pasientgruppen med FL.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at behandling med bendamustin monoterapi er en relevant komparator for denne metodevurderingen.

1.4.4 Behandling med komparator

- Indikasjon

Bendamustin er indisert til behandling av indolent non-Hodgkin lymfom som monoterapi hos pasienter som har progrediert under eller innen 6 måneder etter behandling med rituksimab eller et rituksimabholdig regime.

I tillegg er bendamustin godkjent ved kronisk lymfatisk leukemi og myelomatose.

- Virkningsmekanisme

Bendamustin er et alkylerende cytostatikum med antineoplastisk og cytostatisk effekt.

- Dosering

Monoterapi ved indolent non-Hodgkins lymfom som er refraktær overfor rituksimab:

120 mg/m² kroppsoverflate bendamustinhydroklorid på dag 1 og 2, hver 3. uke.

I klinisk praksis gis bendamustin ofte i kombinasjon med rituksimab, da i doseringen 90 mg/m² på dag 1 og 2 i en 4-ukers syklus.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene av bendamustinhydroklorid er hematologiske bivirkninger (leukopeni, trombopeni), dermatologisk toksisitet (allergiske reaksjoner), generelle symptomer (feber), gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast).

For utfyllende opplysninger henvises til preparatomtale for bendamustin (Levact) (3).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Data for relativ effekt som inngår i den helseøkonomiske analysen er hentet fra fase-III studien GADOLIN hvor O-Benda med etterfølgende vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab sammenlignes direkte med Benda monoterapi uten vedlikeholdsbehandling. Denne ligger også til grunn for markedsføringstillatelsen.

Roche har i tillegg gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det ble ikke funnet andre relevante studier for denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Den kliniske dokumentasjonen består av en multisenter, randomisert, åpen, fase III klinisk studie (GADOLIN) som evaluerte effekt og sikkerhet av O-Benda etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab, sammenlignet med Benda monoterapi. Studien ble utført ved 83 ulike sentre i 14 land.

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Studie 1 GADOLIN(4) Randomisert (1:1), åpen, multisenter fase III studie.	N = 396 pasienter, 81% med FL, 79% refraktær til kjemoterapi inkludert rituximab, 47% opplevd tilbakefall underveis eller innen 6 måneder etter rituximab vedlikeholdsbehandling	N= 194 O+B, O vedlikehold O 1000 mg iv. på dag 1, 8 og 15 av 1. syklus, dag 1 av syklus 2-6, B 90 mg/m ² iv. på dag 1 og 2 i syklus 1-6. Hver syklus er 4 uker. Påfølgende vedlikeholdsbehandling O 1000 mg intravenøst hver 2. mnd i 2 år	N= 202 Bendamustin mono B 120 mg/m ² iv. på dag 1 og 2 av syklus 1-6, hver syklus er 4 uker.	Progresjonsfri overlevelse (PFS) ¹ vurdert av en uavhengig komitee (IRC).	PFS utprøvervurdert, OS ² , ORR (andel CR og PR) innen 12 mnd av behandlingsstart, Responsvarighet, Sikkerhet	O+B Mest vanlige: kvalme, utmattelse, hoste Mest alvorlig: nøytropeni og trombocytopeni B Mest vanlige: utmattelse, diare Mest alvorlige: nøytropeni og trombocytopeni

PFS: Progresjonsfri overlevelse, OS: totaloverlevelse, ORR: Objektiv responsrate, CR: komplett respons, PR: delvis respons,

¹ PFS: tid fra randomiseringen til første dokumenterte radiografisk progresjon rapportert av utprøver i henhold til RECIST kriterier, eller død uavhengig av årsak. Det som skjer først.

² Total overlevelse (OS): tid fra randomisering til død uavhengig av årsak.

Pågående studier

GADOLIN-studien er fremdeles pågående.

I tillegg pågår en rekke studier med obinutuzumab både innen FL og andre indikasjoner.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

GADOLIN er hovedstudien som lå til grunn for markedsføringstillatelse ved FL. GADOLIN er dermed tilstrekkelig dokumentasjon for at O-Benda etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab har klinisk relevant effekt ved FL som er refraktær til rituksimab eller rituksimabholdige regimer.

GADOLIN var en ublindet studie, der kjemoterapi ble sammenlignet med kjemoimmunterapi med påfølgende vedlikeholdsbehandling med immunterapi. Disse svært ulike betingelsene kan ha bidratt til systematiske skjevheter. Riktignok er primærendepunktet PFS vurdert av en uavhengig komite, som kan bidra til å redusere noe av skjevhetene. Ved den primære analysen var det samsvar mellom PFS vurdert av uavhengig komite og PFS vurdert av utprøver. Men ved de seneste cut-off er ikke lenger den uavhengige komiteen involvert, slik at det kun er utprøverburdert PFS tilgjengelig. Studien var stratifisert for de prognostiske faktorene.

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål i studien. Data for OS må ses på som umodne.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske modellen henvises det til kapittel 3.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis(1)

Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år. Median levetid fra diagnosetidspunktet er over 15 år. Indikasjon for behandling vurderes etter prognose og symptomer. Når pasientene er behandlingstrengende er rituksimab og rituksimabholdige regimer sentralt i primærbehandling og senere linjer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i GADOLIN studien har tidligere mottatt behandling med rituksimab monoterapi eller et rituksimabholdig regime, men har ikke respondert eller fikk progresjon under eller inntil 6 måneder etter behandlingen. Tidligere bendamustinterapi var ekskludert fra studien.

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Pasientkarakteristika i GADOLIN studien:

	O-Benda med etterfølgende vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab	Benda mono
Antall	194	202
Alder, median	63 (55-69)	63 (54-71)
Menn (%)	57%	58%
Gjennomsnittlig tid fra diagnose til randomisering (år)	4,2 (1,7-5,4)	4,2 (1,5-5,7)
iNHL subtype		
Follikulær	79,9%	82,2%
Ikke-follikulær	20,1%	17,8%
Follikulært lymfom grad		
1	36%	32%
2	46%	43%
3 (ikke klassifisert a eller b)		3%
3A	16%	22%
uklassifisert	2%	1%
FLIPI		
Lav (0-1)	28%	21%
Intermediat (2)	32%	36%
Høy (≥ 3)	40%	37%
Antall tidligere behandlinger alle typer		
1	47%	42%
2	32%	37%
> 2	21%	22%
Antall tidligere rituksimab-behandlinger		
1	56%	53%
2	32%	34%
> 2	12%	13%
Refraktær til regimer med rituximab		
Rituximab monoterapi	19,6%	22,3%
Rituximab i kombinasjon med kjemoterapi	80,4%	77,7%

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen er pasientpopulasjonen i GADOLIN lagt til grunn.

Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter mener pasientpopulasjonen i studien og den helseøkonomiske analysen i all hovedsak er relevante for norske forhold. Baselinekarakteristika var fint balansert mellom behandlingsarmene. Alle pasientene er tidligere behandlet med rituksimab, de fleste i kombinasjon med kjemoterapi, mens tidligere bendamustinbehandling var ekskludert fra studien. Pasientene har i hovedsak mottatt 1-2 tidligere behandlinger. Både sykdomskarakteristikker og tidligere behandling i studien reflekterer norsk klinisk praksis tilstrekkelig.

Legemiddelverket

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen brukt i de helseøkonomiske analysene.

3.2 INTERVENSJON**Norsk klinisk praksis**

Det antas at obinutuzumab vil bli brukt som i preparatomtalen, dvs i kombinasjon med bendamustin i induksjonsfasen, og som monoterapi i vedlikeholdsfasen i opptil 2 år, eller inntil sykdomsprogresjon. Rituksimab og/eller rituksimabholdige regimer skal være forsøkt.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering og behandlingsregime av obinutuzumab og bendamustin i induksjonsfasen og i vedlikeholdsfasen fra GADOLIN-studien er i samsvar med godkjent preparatomtale, og det antas at samme dosering og behandlingsregime vil bli brukt i norsk klinisk praksis. I GADOLIN-studien er median varighet av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling 10,8 måneder (umodne data).

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er O-Benda etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling i henhold til preparatomtalen.

I modellen er det flere alternativer for dosering, blant annet : «actual dose» fra GADOLIN og «planned dose» iht. SPC. Firma har valgt førstnevnte i sin hovedanalyse. Det er ikke antatt at hetteglass kan deles mellom pasienter.

Modellen har to alternativer for modellering av behandlingsvarighet: «actual treatment duration» fra GADOLIN og «according to label». Firma har valgt «actual treatment duration» i sin hovedanalyse, der legemiddelkostnadene beregnes med gjennomsnittlig forbruk i GADOLIN studien, beregnet separat for bendamustine og for obinutuzumab. Når behandlingsvarigheten i modellen hentes direkte fra studien er pasientenes tid under behandling ikke koplet til pasientenes sykdomsstadie i modellen, siden effekten (PFS) i modellen fremskrives. Pasientene i modellen kan da avslutte vedlikeholdsbehandling på en tid de fremdeles er i progresjonsfri fase, noe som ikke forventes i klinisk praksis. Firma skriver i sin søknad, at på grunn av «fixed treatment duration» er ikke ekstrapolering gjort ifh. behandlingstiden.

Når behandlingstid modelleres ved bruk av «according to label» er behandlingstiden tilsvarende modellert tid i PFS.

Legemiddelverkets vurdering

Intervensjonen i modellen er i tråd med godkjent indikasjon, data fra klinisk studie og hva som trolig kan forventes i klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer bruk av gjennomsnittlig dosering fra GADOLIN studien som et rimelig estimat, og legger dosering modellert som «actual dose» fra GADOLIN til grunn. Denne parameteren har liten betydning for utfallet av modellen

Median behandlingstid med vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab var 10,8 måneder i studien, dataene er fortsatt umodne. I klinisk praksis forventes vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab å fortsette i inntil 2 år eller progresjon/uakseptable bivirkninger.

Dersom varighet av vedlikeholdsbehandling hentes direkte fra GADOLIN, mens effektdataene i GADOLIN for PFS fremskrives, blir det ikke tilstrekkelig samsvar mellom tid i progresjonsfri fase i modellen og behandlingsvarighet i modellen. Kostnadene i firmaets hovedanalyse tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 1,25 år (6 måneder induksjonsbehandling + cirka 9 måneder vedlikeholdsbehandling), dette er trolig en underestimering av legemiddelkostnadene.

Ved å modellere behandlingsvarighet «according to label» beregnes det kostnader til gjennomsnittlig 1 år og 7,7 måneder (6 måneder induksjonsbehandling + cirka 13 måneder vedlikeholdsbehandling). Legemiddelverket vurderer ingen av de to alternativene for behandlingsvarighet som optimale. «Actual treatment duration» gir høyst sannsynlig en underestimering av legemiddelkostnadene til Gazyvaro, mens «according to label» sannsynligvis gir en overestimering. I mangel på et bedre alternativ har Legemiddelverket valgt å godta «actual treatment duration», men vil gjøre sensitivitsanalyser med lenger behandlingstid for å belyse effekten av dette.

Legemiddelverket

Legemiddelverket godtar modelleringen av intervensjon i analysene, men mener modellering av behandlingsvarighet høyst sannsynlig underestimerer legemiddelkostnadene til Gazyvaro når effekten (PFS) fremskrives. Det vil bli gjort sensitivitsanalyser for å belyse hvordan lengre behandlingstid (høyere total legemiddelkostnad) påvirker resultatene i analysene.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Behandlingen av FL er svært individualisert der faktorer som pasientens alder, komorbiditet, sykdomsstadium og andre karakteristika som FLIPI er med på å bestemme behandlingsregime. For pasienter som er refraktære til rituksimabholdige regimer, er monoterapi med bendamustin ett av flere mulige alternativer. I praksis vil i noen grad rituksimab også legges til bendamustin, spesielt hvis det er

rituksimab monoterapi pasientene tidligere har progrediert på/etter. Bendamustin anses likevel for å være et mulig alternativ for denne pasientgruppen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Den innsendte kliniske dokumentasjonen belyser den relative effekten av obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab, sammenlignet med bendamustin monoterapi uten etterfølgende vedlikeholdsbehandling. I Bendamustin monoterapi-armen er behandlingssyklus i GADOLIN noe lenger enn angitt i preparatomtalen og anbefalt i klinisk praksis (28 dager vs 21 dager), doseringen 120 mg/m² er i tråd med preparatomtale/klinisk praksis.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Komparator i modellen er bendamustin alene (i monoterapi) uten vedlikeholdsbehandling. Forbruk og behandlingsvarighet av bendamustin er basert på data fra bendamustin monoterapiarmen i GADOLIN-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter mener forskjellen i sykluslengde for bendamustin monoterapi har liten betydning ved indolent FL. Legemiddelverket mener, som de kliniske ekspertene, at bendamustin monoterapi er et relevant behandlingsregime for noen pasienter, som er rituksimab refraktære og anses uegnet for mer toksiske behandlinger. Legemiddelverket mener komparatorbehandlingen er tilstrekkelig relevant.

Legemiddelverket

Legemiddelverket godtar at bendamustin monoterapi er komparator i den legemiddeløkonomiske analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Den opprinnelige publikasjonen på GADOLIN studien rapporterer effektdata for totalpopulasjonen non-Hodgkins lymfom og har data cut 1. desember 2014 (median oppfølgingstid var 21,9 og 20,3 mnd. i hhv. O-benda- og Benda mono-armen). Resultatene er vist i Tabell 6. Roche har i tillegg levert inn oppdaterte data for PSF og OS for subgruppen med follikulært lymfom (FL) med cut off 1. april 2016 (5).

Tabell 6 Resultater effekt for ITT populasjonen (iNHL total), data cut off 1. desember 2014

	O+Benda n= 194	Benda n=202
Primære utfallsmål		
PFS; IRC vurdert (median)	Ikke nådd	14,9 mnd (12,8-16,6)
Hendelser	71 (37%)	104 (51%)
Sekundære utfallsmål		
PFS; utprøver vurdert (median)	29,2 mnd	14 mnd
Hendelser	77 (40%)	115 (57%)
OS; IRC vurdert (median)	NE	NE
Hendelser	34 (18%)	41 (20%)

Resultatene var tilsvarende i subgruppen med follikulært lymfom som utgjorde ca 81% av totalpopulasjonen ; Progresjon eller død var rapportert hos 35% i O-Bendaarmen og 54% i Benda mono-armen (HR 0,49 (95% KI 0,35-0,68)).

Responstrater viste ingen signifikant forskjell mellom studiearmen etter induksjonsfasen og 12 mnd etter behandlingsstart, responstratene var hhv. 69 % og 63 % i O-Benda armen og Benda mono-armen.

Dataene fra seneste cut-off bekreftet effekten som ble sett i primæranalysen. Resultatene for subgruppen med follikulært lymfom er vist i Tabell 7.

Tabell 7 Resultater effekt for subgruppen FL, data cut off 1.april 2016

	O+Benda n= 164	Benda n=171
PFS; utprøver vurdert (median)	25,3 mnd *	14 mnd*
Hendelser (progresjon)	93 (56,7%)	125 (73,1%)
Antall pasienter sensurert	71 (43,2%)	46 (26,9%)
OS (median)	NE	53,9 ¹ (40,9-NE)
Hendelser (død)	39 (24%)	64 (37%)
Antall pasienter sensurert	125 (76,2%)	107 (62,5%)

*Hazard Ratio (ustratifisert, 95% CI) = 0,52 (0,39-0,69) p< 0,0001, ¹ median OS er estimert.

I perioden etter interimanalysen var ikke lenger uavhengig komité tilknyttet studien, slik at vi bare har utprøver-vurdert PFS.

Innsendt modell.

Data for PFS og OS fra totalpopulasjonen i GADOLIN-studien (median oppfølgingstid om lag 21 måneder) er benyttet for å fremskrive progresjons- og overlevelseskurver over modellens tidshorisont. Disse framskrivingene er brukt i den helseøkonomiske modellen for å beregne overganger til de ulike stadiene i modellen. OS er modellert basert på KM OS fra GADOLIN med cut off april 2016. Legemiddelverket har etterspurt ytterligere dokumentasjon for siste data cut-off, men Roche har ikke levert dette.

Kurvetilpasning for PFS og OS ble testet med ulike parametriske funksjoner som generalisert gamma, log-normal, log-logistisk, eksponentiell, Weibull, og Gompertz. Roche hadde i utgangspunktet testet antagelsen om proporsjonal hasard (PH) for PFS, men ikke for OS. På forespørsel leverte Roche tilstrekkelig dokumentasjon rundt antagelsen om PH (dvs. log-kumulativ hasard) også for OS. Valg av parametrisk funksjon er basert på testing av antagelsen om PH, goodness-of-fit tester (Akaike Information Criterion, AIC) og visuell inspeksjon av KM-data. Ekstern validering mot registerdata eller kliniske studier med lengre oppfølgingstid var ikke mulig ettersom det ikke ble funnet relevante studier.

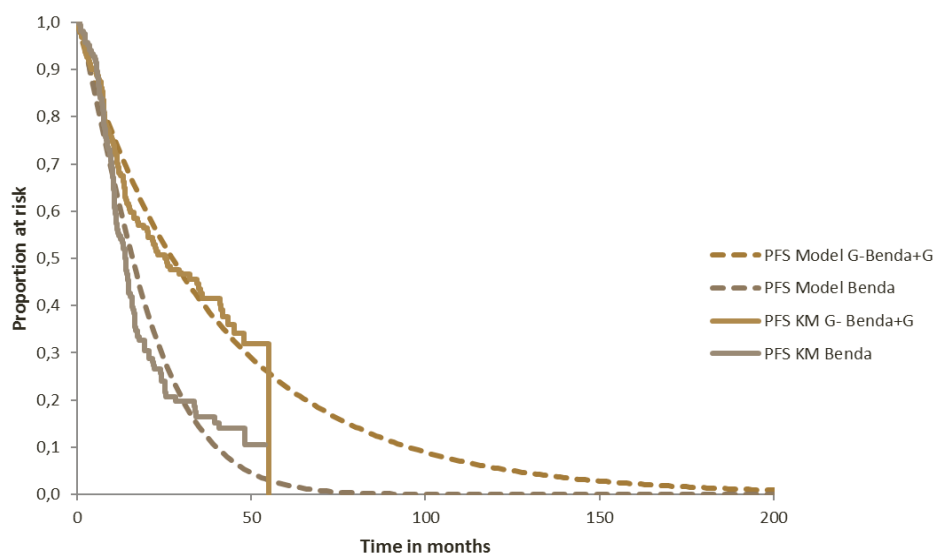
Parametrisering av PFS

Roche baserte parametriseringen av PFS på at antagelsen om PH ikke holdt. Log-kumulative hasard plot av PFS for O-Benda- og Bendaarmene versus logaritmen av tid viser at PFS-kurvene krysset tidlig og ble separert mot slutten. Brudd på antagelsen om PH ble også bekreftet basert på Schoenfeld residualene. Testen ble avvist med en p-verdi på 0,0188 hvilket indikerer at antagelsen om PH ikke holder. Derfor, og i

tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for forløpsdata, besluttet Roche å tilpasse to individuelle kurver (av samme type) til de to studiearmene.

Basert på AIC var log-normal og log-logistisk funksjoner best tilpasset KM-data fra GADOLIN. Roche la imidlertid også til grunn klinisk plausibilitet av de ekstrapolerte kurvene og konkluderte med at log-normal eller log-logistisk funksjon ga en for stor inkrementell fordel for O-Benda (3,51 inkrementelle år i PFS) og et, i følge Roche, urealistisk estimat for antall pasienter som ennå ikke hadde progrediert i O-Benda armen ved 10 år (i følge Roche hhv 18% og 16% for hhv log-normal og log-logistisk funksjon). Firmaet valgte derfor benytte Weibull-funksjonen til begge armene som en hovedanalyse (Figur 1). Weibull parametrisering har en relativt høy AIC verdi (rangert 4. for Benda og 5. for O-Benda, av 6), men gav en lavere inkrementell PFS fordel. Ved 10 år var det bare 6% som ikke hadde progrediert i O-Benda arm noe Roche anså som mer realistisk. I Benda mono-armen var det ingen pasienter (0%) som fremdeles var i PFS ved 10 år. De andre parametriske funksjonene ble testet i sensitivitetsanalyser.

Figur 1: : Kaplan-Meier-estimer av IRC PFS og modell ekstrapolering ved hjelp av Weibull funksjon



G-Benda+G = obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Parametrisering av OS

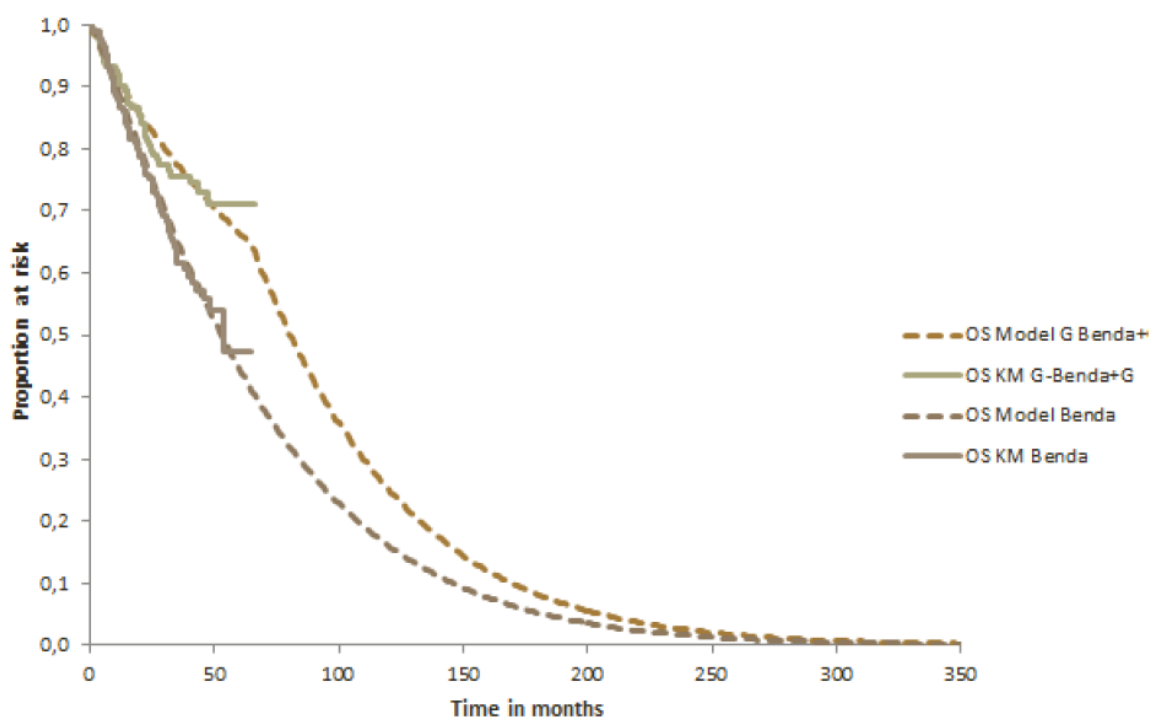
Roche leverte først en modell der OS var modellert basert på PFS. Siden OS data også var tilgjengelig, leverte Roche inn en ny modell basert på OS-data. Denne modellen var basert på at antagelsen om PH holdt for OS. På forespørsel leverte Roche dokumentasjon for dette, denne viste klart at antagelsen ikke holdt. Legemiddelverket ba da om en modell i tråd med retningslinjene, med individuell parameterisering av behandlingsarmene. Legemiddelverket beskriver kun den siste modellen videre under.

Den oppdaterte modellen tillot individuell parametrisering av behandlingsarmene. Eksponensiell, Weibull, log-normal, log-logistikk, generalisert gamma funksjon, Gompertz og ikke-PH Weibull ble beregnet. Data for FL-pasientene i GADOLIN-studien ble lagt til grunn for analysen.

Log-normal fordeling hadde lavest AIC, men Roche hevdet at den gav en urimelig høy andel pasienter i live etter 20 år (Roche estimerte hhv om lag 25% for O-Benda, 20,6 % for Benda). Roche valgte derfor Weibull-funksjonen i sin hovedanalyse, som resulterte i et mer realistisk estimat for overlevelse ved 20 år (2,5% for O-Benda, 1,6% for Benda, tx effekt av 5,5 år) (Figur 2).

Firmaet modellerer OS for O-Benda delvis via studiedata for O-Benda og delvis via studiedata for Benda (antar samme sannsynlighet for å dø etter progresjon i O-Benda-armen som i Benda-armen). Tidsperioden for hvor lenge studiedata for O-Bendaarmen benyttes reguleres ved å sette ulike tidspunkter for behandlingseffektens varighet (via parameteren «tx effect last»). Maksimal oppfølgingstid i GADOLIN var 5,5 år, og Roche valgte å benytte dette tidspunktet for når de anser det er rimelig å anta at behandlingseffekten av O-Benda opphører, fordi det er urealistisk å anta at behandlingseffekten varer til slutten av modellens tidshorisont. Etter tidsperioden på 5,5 år, gis pasientene i O-Benda armen samme *overgangssannsynlighet* som i Benda armen, dette resulterer nedgang i overlevelse og gir en visuell knekk i kurven.

Figur 2: Roche sin hovedanalyse; OS parametrisering ved å bruke to separate Weibull functioner. Behandlingseffekt satt til 5,5 år.



G-Benda+G = obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Legemiddelverkets vurdering

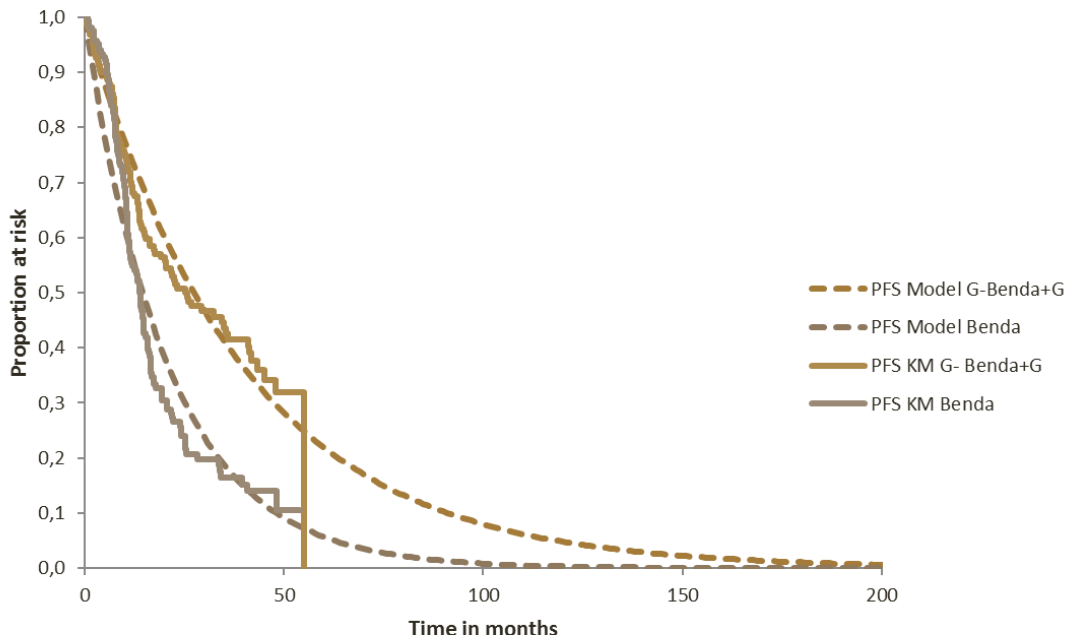
Parametrisering og framskrivning av PFS

Legemiddelverket mener valget om uavhengig parametrisering av de to armene (PH antagelsen ikke oppfylt) er korrekt og i tråd med retningslinjer. Modellen tillater valg mellom 6 ulike funksjoner, enten fullparametrisert eller KM data + parametrisk hale. Beste funksjon er diskutert basert på AIC, grafisk visuell tilpasning og klinisk plausibilitet. Roche resonnerer bra rundt valg av kurve med henvisning til predikert gjennomsnittlig PFS og inkrementell PFS gevinst for ulike kurver og hva som er rimelig å forvente.

Roche velger den mest konservative funksjonen for O-Benda som er Weibull, men Weibull underpredikerer PFS for komparator Benda, denne kurven gir absolutt laveste PFS for Benda.

Legemiddelverket velger etter en vurdering av realistisk andel pasienter uten progresjon etter 10 år (hhv 5% og 0% i O-Benda og Benda-mono-armen), AIC score og visuell inspeksjon (Figur 1 og Figur 3) eksponensiell funksjon for PFS for begge armer som sin hovedanalyse.

Figur 3: PFS parametrisering ved hjelp av to separate eksponensielle funksjoner - Legemiddelverkets hovedanalyse



G-Benda+G = obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Parametrisering av OS

Dataene for OS er umodne (24 % av pasientene i O-Benda armen og 37 % i Benda-armen døde), dette er som forventet gitt at FL-pasientene lever lenge med sykdommen. Pasientene vil oppleve progresjon og

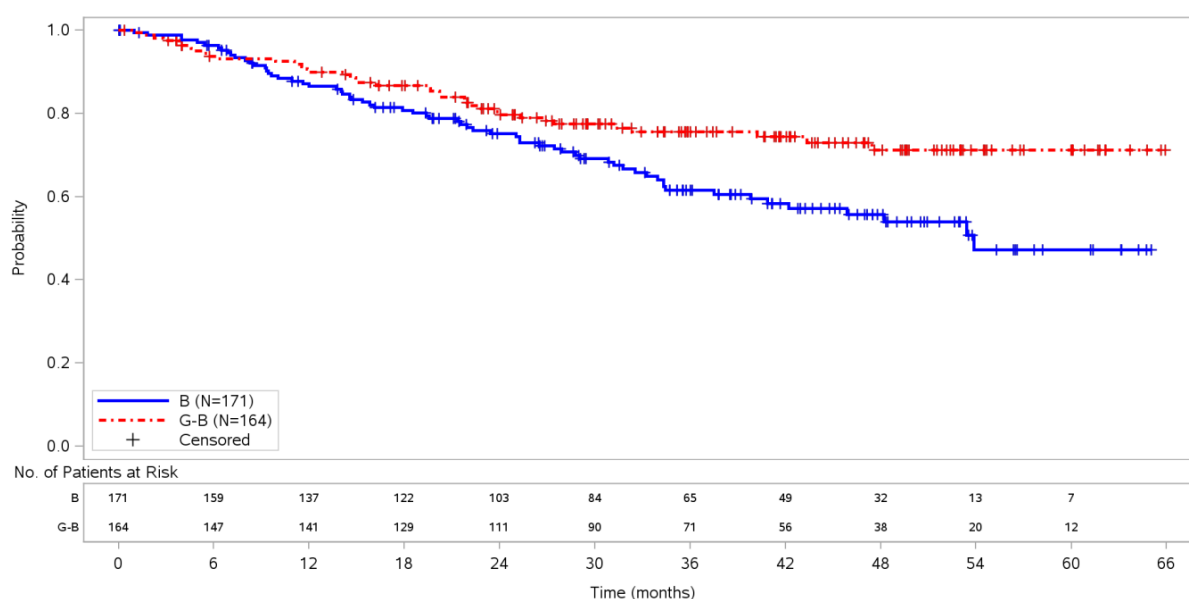
mulighet for etterfølgende behandling med ukjent effekt. Legemiddelverket er enig med Roche i at varigheten av effekt av O-Benda begrenses i forhold til modellens tidshorisont.

Legemiddelverket vurderte ikke modellen der OS kun var estimert basert på PFS, da det i mellomtiden ble tilgjengelig OS-data fra GADOLIN. Legemiddelverket aksepterte ikke modellen som parameteriserte OS på bakgrunn av en antagelse om at PH holdt, da ettersendt dokumentasjon viste at denne antagelsen var brutt.

Modellen som tillot individuell parameterisering av de to behandlingsarmene ble vurdert. OS for O-Bendaarmen ble påvirket av hvor lang tid etter behandlingen man regnet inn en varighet av behandlingseffekt (parameteren «tx. effect last»). Denne parameteren er sentral for kostnadseffektiviteten i modellen. Legemiddelverket godtar prinsippet om at varighet av behandlingseffekten begrenses i forhold til modellens tidshorisont. Roche har valgt 5,5 år behandlingsvarighet ut fra oppfølgingstid i GADOLIN. Legemiddelverket mener 5,5 år er for lang tid for modellering av behandlingseffekt. Riktignok er maksimal oppfølgingstid i GADOLIN 5,5 år, men Legemiddelverket baserer vurderingen av modellering av behandlingseffektens varighet på KM for OS fra GADOLIN-studien. Som vist i Figur 4, er det svært sparsomme data, en høy grad av sensurering, og ingen hendelser i O-Benda armen etter 47 måneders oppfølgingstid. Derfor er halen av KM-kurven en kilde til stor usikkerhet. Allerede ved 36 måneders observasjonstid er antall pasienter (No. Of Patients at Risk i Figur 4) godt under 50% av ITT-populasjonen.

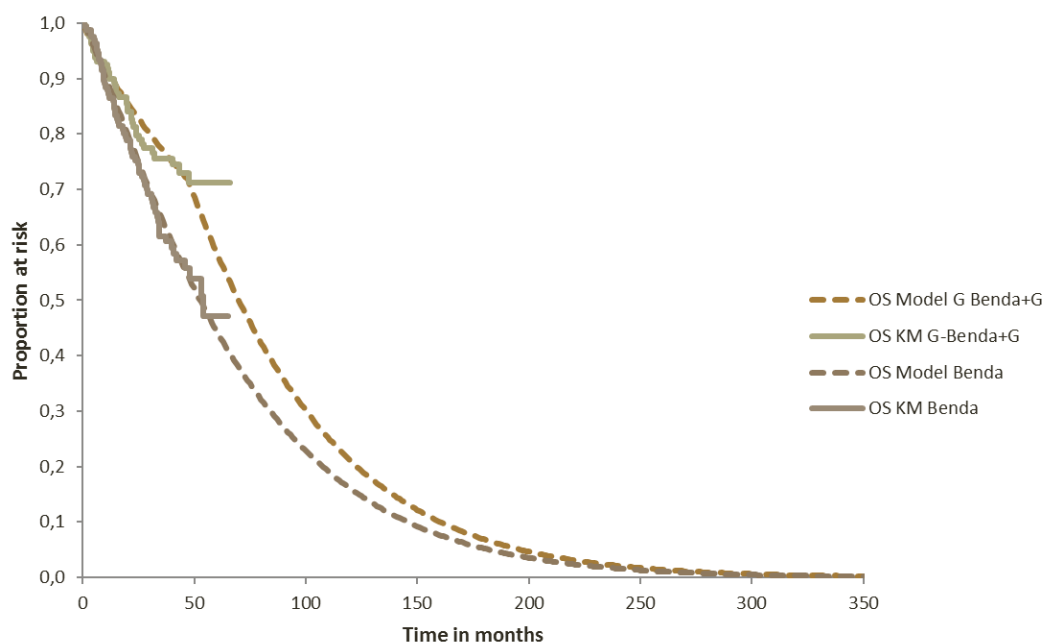
Legemiddelverket velger derfor å modellere behandlingseffektens varighet til 47 måneder i sin hovedanalyse (Figur 5). Prinsippet om å korte ned varighet av behandlingseffekt gir trolig konservativt modellert effekt sammenlignet med å *ikke* innføre en parameter om varighet av behandlingseffekt.

Figur 4: KM plot for OS



B=Bendamustin, G-Benda+G =obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Figur 5: Legemiddelverkets hovedanalyse; OS parametrisering ved hjelp av to separate Weibull funksjoner med «tx effekt last» satt til 47 måneder



G-Benda+G = obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Oppsummering

Legemiddelverket godtar bruk av effektdata fra GADOLIN både for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket vil legge den sist innsendte modellen til grunn for sine analyser, der behandlingsarmene (følge Roche) er modellert uten å gjøre en antagelse om PH mellom behandlingsarmene. Når det gjelder fremskrivning av PFS mener Legemiddelverket at eksponensiell funksjon er best egnet når begge behandlingsarmer tas i betraktning. Legemiddelverket har også gjort endringer når det gjelder fremskrivning av OS, der parameteren for modellering av behandlingseffektens varighet er redusert fra 5,5 år til 3,9 år (47 måneder).

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Roche har innsendt bivirkningsdata fra GADOLIN studien. Det var ingen betydelig forskjell mellom armene i frekvens av bivirkninger.

Tabell 8: Grad-3 og- 4 bivirkninger fra GADOLIN studien

Bivirkninger	O + Benda (N=194)		Benda mono (N=198)	
	Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
Infusjonsrelaterte reaksjoner	16 (8%)	5 (3%)	10 (5%)	1 (1%)
Anemi	12 (6%)	0	18 (9%)	2 (1%)
Nøypeni	27 (14%)	37 (19%)	26 (13%)	26 (13%)
Trobocytopeni	11 (6%)	10 (5%)	23(12%)	9 (5%)
Øvre luftveisinfeksjon	4 (2%)	0	1 (1%)	0

Forekomst av alvorlige bivirkninger i de to behandlingsgruppene var tilsvarende. Bivirkningsrelatert behandlingsstans inntraff hos 31 pasienter i bendamustin monoterapigruppen og 24 pasienter i O-Benda-gruppen.

Innsendt modell

I Roches innsendte modell er bivirkninger av grad 3, 4 eller 5 inkludert. Frekvensen hentes fra GADOLIN studien, og i utgangspunktet inkluderes bivirkninger med insidens > 2 %. I firmaets hovedanalyse er det inkludert kostnader, men ikke helserelatert nyttetap knyttet til bivirkninger. Det er imidlertid mulig å inkludere disse i analysene. Den inkrementelle forskjellen mellom armene i modellen dersom dette nyttetapet inkluderes er imidlertid meget liten (<0,0001) i løpet av en tidshorisont på 20 år.

Kostnadene som er inkludert for oppfølging av bivirkninger er små, og størst for O-Benda armen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har i sine analyser inkludert tap i helserelatert livskvalitet for bivirkninger. Dette har imidlertid ingen (svært liten) påvirkning på resultatene.

Sett i lys av at vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab gis til pasienter som har opplevd respons og er i remisjonfase, ville Legemiddelverket forvente å se flere bivirkninger hos pasientene i O-Benda armen i vedlikeholdsfasen, slik det er angitt i preparatomtalen. Det foreligger sparsomt med informasjon om innsamling av bivirkningsdata i GADOLIN studien, og dette gjør det vanskelig å vurdere om studiene har et egnet design for å fange opp bivirkninger i vedlikeholdsfasen. Når vi tar hensyn til klinisk erfaring, mener Legemiddelverket at bivirkninger knyttet til vedlikeholdsbehandling i O-Benda armen trolig er underestimert i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkninger, men endrer modellen slik at nyttetap ifb. med bivirkningene inkluderes. Legemiddelverket mener videre at bivirkninger knyttet til vedlikeholdsbehandling i O-Benda armen trolig er underestimert i den kliniske studien/helseøkonomiske analysen i forhold til det som kan forventes i klinisk praksis.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I Roches hovedanalyse benyttes nyttevektene fra GADOLIN-studien. De helserelaterte nyttevektene i GADOLIN er innhentet ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D (oppgitt i UK tariff), samt det sykdomsspesifikke FACT-Lym. Data hentet inn ved hjelp av EQ-5D ble samlet inn ved baseline, under behandling, etter behandling, både for pasienter som var progresjonsfrie og i post-progresjon. Innsamlingen ved gjort ved studiebesøkene, før andre prosedyrer.

Resultatene viser at helserelatert livskvalitet generelt var opprettholdt i den pivotale studien, uten signifikante forskjeller mellom armene. Hos pasienter med FL ble imidlertid tiden til forverring av helserelatert livskvalitet forsinket i O-Benda, målt ved FACT-Lym, med 2,2 måneder (median på 5,6 versus 7,8 måneder for henholdsvis Benda og O-Benda).

Nyttevektene i progresjonsfri- og progrediert fase i GADOLIN er oppgitt som gjennomsnittsverdier i tabellen under.

Tabell 9 Nyttvektene brukt i Roches hovedanalyse

Stadie	Nyttevekt
PFS (under behandling)	0,822
PFS (uten behandling)	0,807
PD	0,758

Innsendt modell

Nyttevektene som er brukt i de innsendte analysene er basert på gjennomsnittsverdier fra GADOLIN og presenteres i Tabell 9 over.

Det er mulig å endre nyttevektene i modellen. Referansene som Roche sendte var bare delvis mulig å verifisere, men i én studie oppgis verdiene 0,713 for PFS og 0,506 for PD angitt i UK tariff (6).

Nyttevektene i modellen alderjusteres over modellens tidshorisont.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at nyttevektene fra GADOLIN er mest relevant som datagrunnlag i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har ikke hatt tilgang til studiedata, kun de estimerte gjennomsnittsverdiene. At nyttevekten i PFS er ulik *med* og *uten* behandling, der høyest nytte er knyttet til tiden *med* behandling, synes lite plausibelt gitt at vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab i praksis medfører betydelige bivirkninger for pasientene. Dette kan tyde på at *det* at

studien er ublindet har påvirket utfallet, eller at livskvalitetsdata ikke er samlet inn på en hensiktsmessig måte i vedlikeholdsfasen, eller at verktøyet som er brukt ikke er sensitivt nok for aktuell pasientgruppe.

Siden de to behandlingsalternativene som sammenlignes har ulik behandlingsvarighet (kun O-Benda armen har vedlikeholdsbehandling utover 6 måneder), vurderer Legemiddelverket dette som en uhensiktsmessig måte å modellere den helserelaterte livskvaliteten på. Legemiddelverket har derfor valgt å bruke gjennomsnittsverdien av 0,822 og 0,801 (tilsvarer 0,8115) for stadiet PFS, både *på* og *av* behandling. Endringen har liten betydning på resultatene, se Tabell 12.

Videre ser vi at nyttevektene i stadiet PFS ligger høyt, sammenlignet med normalbefolkningen i aktuell alder (0,805). Uten å samtidig nedjustere nyttevektene i PD, ville en nedjustering av nyttevekten(e) i PFS påvirke effektforskjellen. Legemiddelverket har på grunn av dette valgt å ikke endre nyttevektene i PFS, til tross for at vi vurderer at de er noe høye.

Legemiddelverket vil bruke verdiene fra Bec (6) som sensitivitetsanalyse (PFS 0,713, PD 0,506).

Legemiddelverket

Legemiddelverket godtar bruk av nyttevektene fra GADOLIN studien (selv om de synes noe høye), men har endret verdiene i stadiet PFS slik at verdien er 0,8115 både *med* og *uten* behandling.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes:

- obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling (O-Benda) med
- bendamustin alene (Benda) uten vedlikeholdsbehandling.

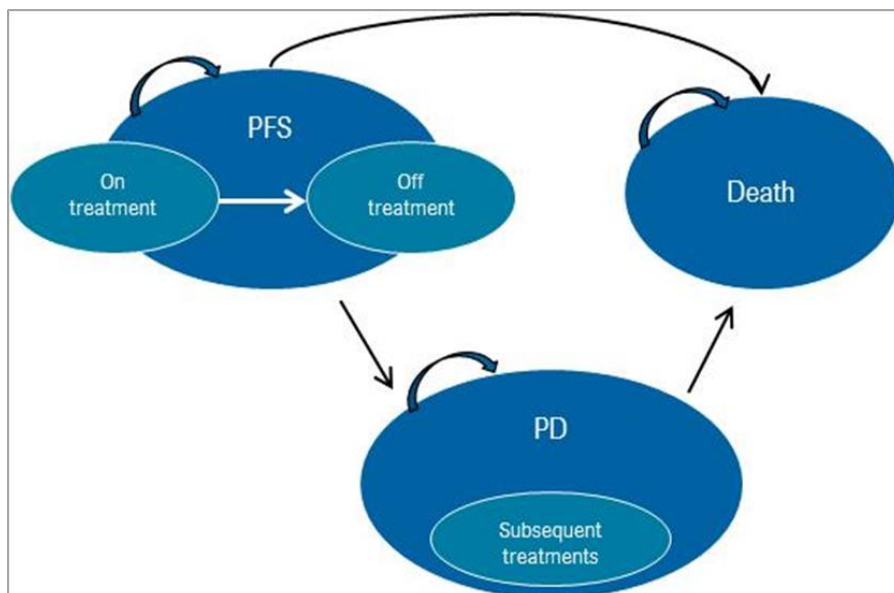
De helseøkonomiske analysene er basert på en modell som presenteres under. Dette er den tredje modellen Roche har levert i forbindelse med denne metodevurderingen, etter at de tidligere modellene ikke kunne godtas med foreliggende dokumentasjon. Første gang ettersom OS var modellert basert på PFS data, andre gang ettersom modellen var basert på PH uten at antagelsen om PH holdt for effektdata i modellen. Det er kun den tredje modellen som presenteres under.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte modellen er en modell med tre stadier som vist i Figur 6.

Figur 6: Modellens struktur og stadier (kilde: firmaets søknad)



Modellen består av stadiene:

- PFS – progresjonsfri overlevelse
 - PFS med behandling
 - PFS uten behandling
- PD – progrediert sykdom
- Død

Sykluslengden er 1 måned.

Stadiene er tilknyttet nyttevekter og kostnader, og pasientene kan forflyttes i modellen i henhold til pilene i **Feil! Fant ikke referanseilden.** Nytttevektene er like for intervensjon og komparator, men i Roche sin hovedanalyse er det ulike nyttevekter i stadiet PF avhengig av om pasienten er *av* eller *på* behandling.

Modellen kjøres som en kohortesimulasjon, der hele populasjonen starter i stadiet PFS. Hele populasjonen starter på behandling, men enkelte slutter på behandling før progresjon og disse forblir i stadiet PF også uten behandling. Modellen er en AUC-modell, der parametriserte effektdata fra GADOLIN (OS og PFS) styrer populasjonens fordeling mellom stadiene over tid. Se kapittel 3.4.1 for Legemiddelverkets vurdering av disse effektdata og fremskrivningen av disse.

Legemiddelverkets vurdering

Modellens struktur med stadiene PF, PD og død er en veletablert modellering av kreftsykdom, og det er benyttet lignende struktur for tilsvarende metodevurderinger som Legemiddelverket har gjennomført tidligere. Modellen gir tilstrekkelig rom for å variere relevante input data og parametre. Resultatene er imidlertid mindre følsomme for endringer av fremskrivning av OS ved hjelp av ulike parametriseringer enn det som normalt sees i tilsvarende modeller.

Legemiddelverket er videre usikre på hvor egnet denne modellen er til å modellere sykdomsforløpet til pasienter med FL over tid. I tråd med sykdommens natur vil de aller fleste pasienter gjennomgå en rekke ulike behandlinger, og veksle mellom perioder med indolent sykdom og sykdomsprogresjon. Å modellere sykdommens forløp over 20 år ved kun å inkludere effekt for én enkelt behandlingslinje, vurderes derfor som en svært forenklet modellering.

Legemiddelverket godtar innsendte modell (den tredje Legemiddelverket mottok).

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen benytter et begrenset samfunnsperspektiv hvor indirekte kostnader ikke inkluderes. Både effekter og kostnader diskonteres med 4 %. Det benyttes en tidshorisont på 20 år.

Legemiddelverkets vurdering

Analysens perspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer, og godtas.

Legemiddelverket mener tidshorisonten på 20 år trolig er for lang. Input-data og forutsetningene i modellen gjenspeiler kun en kort periode av pasientenes sykdomsforløp. Pasientene vil i praksis trolig motta flere runder med behandling og oppleve hendelser som er relatert til FL, uten at disse kan modelleres. Det er derfor vanskelig å tilpasse modellen realistisk til en så lang tidshorisont.

Dessuten er det knyttet svært stor usikkerhet til gevinsten som estimeres på langtidsoverlevelse i de to armene. Det må også tas i betraktning at vi kun har data for om lag 47 mnd som vi anser som tilstrekkelig robuste, se Figur 4 og diskusjon i 243.4.1. Det er svært få hendelser og få pasienter som informerer kurvene utover dette. Det er derfor ikke tilstrekkelig dokumentert relativ effekt over en så lang tidshorisont som i Roche sitt basecase.

I en tidligere metodevurdering av idelalisib (Zydelig) som angikk dobbeltrefraktære FL-pasienter var tidshorisonten 10 år, pasientenes alder ved start var 62.

Legemiddelverket mener 20 års tidshorisont er for lang. Vi mener modellen ikke er særlig godt egnet til å belyse pasientens sykdomsforløp over en lengre periode gitt effektdokumentasjonen som er tilgjengelig. Ved valg av tidshorisont har vi også sett hen til en tidligere metodevurdering med FL-pasienter. Legemiddelverket mener 10 år er rimelig tidshorisont også i vårt basecase.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Firmaet har brukt følgende enhetskostnader for legemidlene i den helseøkonomiske analysen:

drug	NOK
obinutuzumab 1000 mg, list pharmacy retail price, ex VAT	33 370,00
bendamustine 1 pack 25 mg, LIS pharmacy retail price ex VAT	119,33
bendamustine 1 pack 100 mg, LIS pharmacy retail price ex VAT	456,91

Modellert forbruk av O-Benda er presentert og drøftet i kapittel 3.2. Legemiddelverket har oppdatert maksimal AUP for obinutuzumab (Gazyvaro) samt endret prisen for bendamustin til LIS AUP. Disse endringene gir liten påvirkning på resultatene (prisendringene er små).

I tillegg til de direkte legemiddelkostnadene til obinutuzumab og bendamustin er det inkludert administrasjonskostnader. Totalt sett er disse høyere for O-Benda enn for Benda, noe som virker rimelig gitt lengre behandlingstid (vedlikeholdsfase) med intravenøs infusjon på sykehus.

Det er også inkludert kostnader til påfølgende behandling med Idelalisib (6 sykluser à 28 dager).

Legemiddelverkets vurdering

For Legemiddelverkets vurdering av modellert behandlingens lengde og forbruk av obinutuzumab (og dermed også kostnader) henvises det til kapittel 3.2. Legemiddelverket godtar hvordan disse er modellert, men mener legemiddelkostnadene til O-Benda trolig er underestimert. I hvor stor grad er imidlertid usikkert. Administrasjonskostnadene vurderes som rimelige anslag.

Det er inkludert kostnader til idelalisib som påfølgende behandling. Legemiddelverket vurderer det som urimelig å inkludere kostnader til denne behandlingen, uten å samtidig modellere klinisk effekt av behandlingen. Kostnadene til denne behandlingen er derfor ekskludert fra analysene.

Andre direkte kostnader

Det er i tillegg inkludert direkte kostnader til støttende behandling i PFS og PD. Kostnader til støttende behandling per syklus er satt til 411,- i stadiet PFS og 9 908,- i stadiet PD. Firma beskriver i sin søknad at kostnadene til støttende behandling er begrenset til overvåking (laboratorie- og røntgentjenester). I progrediert tilstand inkluderes også sykehusinnleggelse, en begrenset andel av strålebehandling (antagelse 10% av pasientene) samt kliniske konsultasjonskostnader (som var inkludert i administrasjonskostnader i stadiet PFS).

Det er også inkludert kostnader til oppfølging av bivirkninger. Disse er marginale og har ingen betydning for resultatene i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket kan ikke se at det foreligger en fullgod redegjørelse av kostnadsestimatene for stadiene PFS og PD. Det er presentert ulike kilder for hvor kostnadsestimatene er hentet, men det mangler en redegjørelse som underbygger hvorfor det angitte forbruket av tjenester er plausibelt. Legemiddelverket er særlig usikre på hvor godt estimatet for månedlige kostnader i stadiet PD er.

Legemiddelverket godtar kostnadsestimatene som er brukt i modellen, bortsett fra kostnadene til idelalisib som ekskluderes fra analysene. Kostnadsestimatene er imidlertid ikke fullt ut validert, og kan derfor ikke nødvendigvis brukes uten videre i senere metodevurderinger.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader inkluderes ikke modellen

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Resultatene under er fra firmaets sist innsendte modell.

Tabell 10: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.*

	Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbeh.	Bendamustin i monoterapi uten vedlikeholdsbeh.	Differanse
Totale kostnader	1 016 189	599 995	416 193
Totale QALYs	4,88	3,89	0,99
Totale leveår	6,38	5,14	1,24
Merkostnad per vunnet QALY			421 087
Merkostnad per vunnet leveår			336 746

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger presentert i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Roches analyse bortsett fra følgende:

- Varighet av behandlingseffekt for OS er endret fra 5,5 år til 3,9 år
- Parametrisering for PFS er endret fra Weibull til eksponensiell
- Nyttevektene i stadiet PFS er satt til samme verdi av og på behandling (det er brukt verdien 0,8115)
- Maksimal AUP er oppdatert til gjeldende pris (per mars 2017) for Gazyvaro og legemiddelkostnaden for bendamustin er endret til LIS-AUP (opplysninger hentet fra HINAS april 2017)
- Tidshorizonten i modellen er redusert fra 20 til 10 år
- Legemiddelkostnadene til påfølgende behandling er ekskludert

Resultater Legemiddelverkets analyse

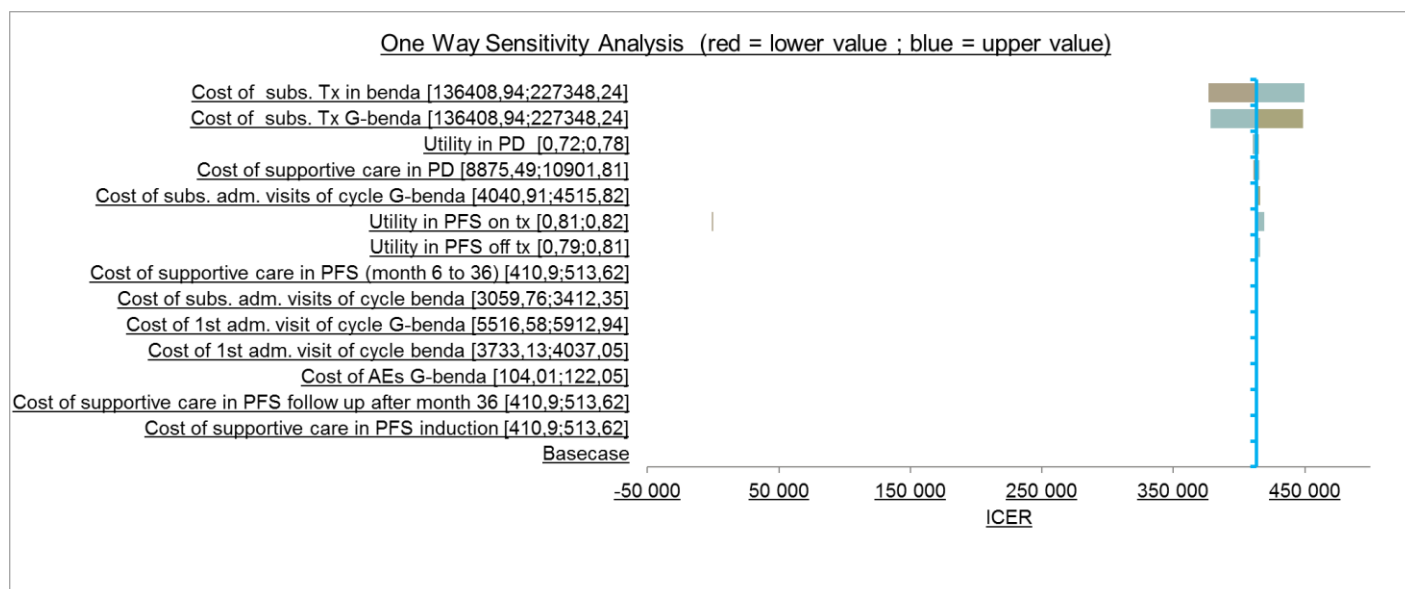
Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbeh.	Bendamustin i monoterapi uten vedlikeholdsbeh.	Differanse
Totale kostnader	745 734	356 655	389 080
Totale QALYs	3,99	3,38	0,61
Totale leveår	5,15	4,42	0,74
Merkostnad per vunnet QALY			638 769
Merkostnad per vunnet leveår			527 363

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Under presenteres tornadodiagram fra firmaet innsendte analyse.

Figur 1: Tornadodiagram fra Roches innsendte analyse

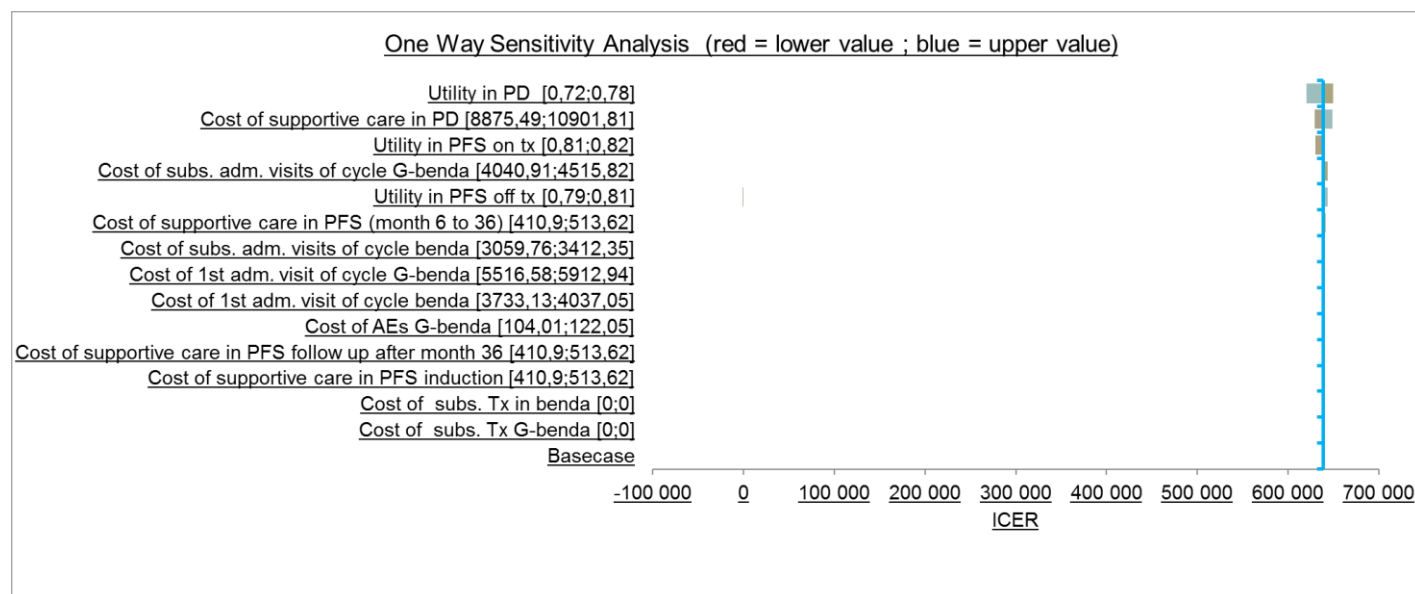


G-Benda+G=obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Som det fremgår over, har ingen av firmaets inkluderte parametre stor påvirkning på resultatet. I Roches analyse over er det kun kostnader til påfølgende behandling som påvirker resultatet nevneverdig.

Under presenteres tornadodiagram fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket vurderer at denne sensitivitetsanalysen ikke er optimal, ettersom valg av parametriseringsfunksjon, varighet av behandlingseffekt («tx.effect lasts») og legemiddelkostnader ikke er inkludert i analysene. Legemiddelverket har derfor gjort ytterligere sensitivitets- og scenarioanalyser der disse inputdata varieres, disse presenteres i Tabell 12.

Figur 2: Tornadodiagram fra Legemiddelverkets hovedanalyse



G-Benda+G=obinutuzumab+bendamustin etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling

Legemiddelverket har i tillegg gjort følgende sensitivitets- og scenarioanalyser:

Tabell 12 Resultater fra sensitivitetsanalyser gjennomført av Legemiddelverket (basert på Legemiddelverkets hovedanalyse)

Endret parameter/variabel	IKER (kostnad per kvalitetsjusterte leveår)
SLV base case («tx.effect lasts = 3,9 år»)	638 769
«tx.effect lasts» redusert til 2,5 år	956 643
«tx.effect lasts» redusert til 3,0 år	801 938
«tx.effect lasts» redusert til 3,5 år	699 875
«tx.effect lasts» økt til 4,3 år	592 036
«tx.effect lasts» økt til 4,8 år	549 010
«tx.effect lasts» økt til 5,3 år	526 129
SLV base case (behandlingsvarighet «actual treatment duration»)	638 769
Behandlingsvarighet økes med 10 %*	705 977
Behandlingsvarighet "according to label"	828 767

SLV base case (tidshorisont 10 år)	638 769
Tidshorisont 12 år	601 203
Tidshorisont 15 år	576 227
Tidshorisont 20 år	563 673
SLV base case (PF: 0,8115, PD:0,76)	638 769
Nyttevekter som i Bec (PF: 0,713, PD: 0,506)	636 310
Nyttevekter som i Roches base case (PF på beh.: 0,822, PF av beh.: 0,807, PD:0,76)	628 410
Kostnad i stadiet PD per syklus redusert med 50 %	685 680

* modellert indirekte ved å øke de direkte legemiddelkostnadene med 10 %. Det er ikke justert for evt. endring i effekt av behandling knyttet til økt behandlingsvarighet.

«tx.effect lasts»=varighet av behandlingseffekt; PF=progresjonsfri fase; PD=progresdiert sykdom

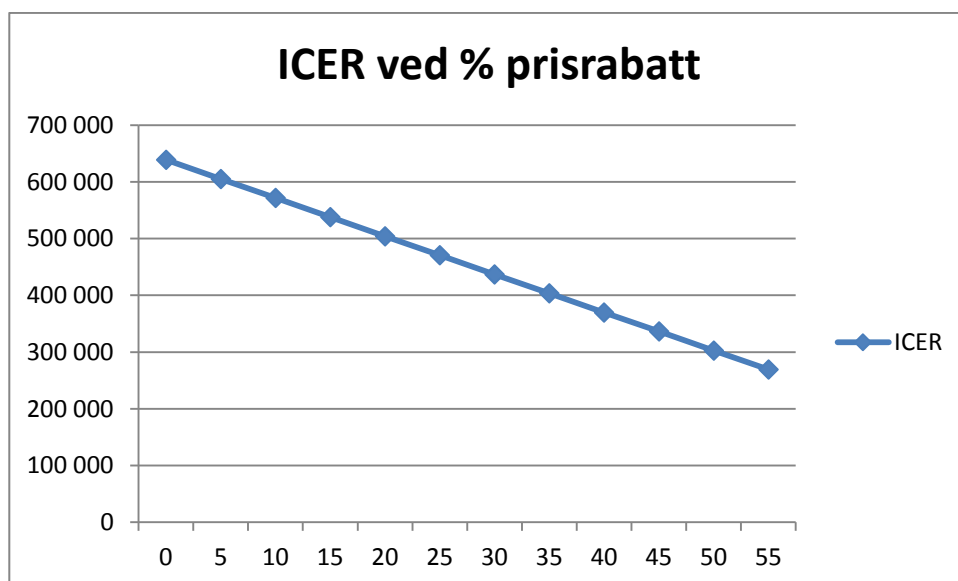
Analysene over viser at variabler som ikke var inkludert i Roches innsendte enveis sensitivitetsanalyser påvirker resultatene i større grad enn de parametrene/variablene som var inkludert i de innsendte tornadodiagrammene. Særlig verdien på hvor lenge behandlingen har effekt «tx.effects lasts» og behandlingsvarighet (for O-Benda) har stor betydning på resultatene.

Enveis sensitivitetsanalyser gjennomført av Legemiddelverket indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Verdien for «tx.effect lasts»
- Legemiddelkostnaden for obinutuzumab (påvirkes av behandlingsvarigheten)

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.



4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av obinutuzumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad for O-Benda etterfulgt av obinutuzumab vedlikeholdsbehandling sammenlignet med Benda uten vedlikeholdsbehandling.

639 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

527 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

Legemiddelverket har ikke redusert betalingsvilligheten på bakgrunn av usikkerhet i analysene.

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som kan regnes som kostnadseffektiv behandling for pasientgruppen når vi tar både absolutt og relativt prognosetap og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

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. En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Gazyvaro(obinutuzumab) i de første fem årene er presentert i tabell 13. Dersom Gazyvaro (obinutuzumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 14.

Tabell 13: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med obinutuzumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

Antall og andel pasienter dersom det nye tiltaket vedtas innført						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gazyvaro+bendamustine	0	29	37	43	45	46
Bendamustine	47	19	12	8	5	5
Gazyvaro+bendamustine	0 %	60 %	75 %	85 %	90 %	90 %
Bendamustine	100 %	40 %	25 %	15 %	10 %	10 %

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med obinutuzumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

Antall og andel pasienter dersom det nye tiltaket IKKE vedtas innført						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gazyvaro+bendamustine	0	0	0	0	0	0
Bendamustine	47	48	49	50	50	51
Gazyvaro+bendamustine	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Bendamustine	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Tabell 15 Estimerte årlige budsjett dersom obinutuzumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gazyvaro+bendamustine	0	15 079 968	19 242 668	22 253 425	23 562 450	24 033 699
Bendamustine	516 530	211 008	134 628	82 425	54 950	56 049
Totale utgifter for spesialisthelsetjenesten for alle alternative tiltak i scenariet om det nye tiltaket vedtas innført	516 530	15 290 976	19 377 295	22 335 850	23 617 400	24 089 748

Tabell 16 Estimerte årlige budsjett dersom obinutuzumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

Utgifter (årlige utgifter per pasient * antall pasienter per år)						
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gazyvaro+bendamustine	0	0	0	0	0	0
Bendamustine	516 530	527 520	538 510	549 500	549 500	560 490
Totale utgifter for spesialisthelsetjenesten for alle alternative tiltak i scenariet om det nye tiltaket IKKE vedtas innført	516 530	527 520	538 510	549 500	549 500	560 490

5.3 BUDSJETTVIRKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 17.

Tabell 17: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

Budsjettvirkning	2016	2017	2018	2019	2020	2021
+ Utgifter dersom det nye tiltaket iverksettes	516 530	15 290 976	19 377 295	22 335 850	23 617 400	24 089 748
- Utgifter uten det nye tiltaket, dvs. dagens utgifter	516 530	527 520	538 510	549 500	549 500	560 490
Totale merutgifter	0	14 763 456	18 838 785	21 786 350	23 067 900	23 529 258

Roche har lagt legemiddelkostnadene fra sin hovedanalyse til grunn for disse budsjettberegningene. For Gazyvaro + bendamustin innebærer dette en kostnad på om lag 520 000 NOK (inkl. mva). Som drøftet tidligere i denne rapporten er Legemiddelverket usikre på hvor godt gjennomsnittlig behandlingstid fra GADOLIN vil representere behandlingstid i klinisk praksis, og tror dette høyst sannsynlig er en underestimert av legemiddelkostnadene. Dersom behandlingsvarigheten endres iht. SPC øker legemiddelkostnadene per pasient til om lag 620.000 NOK (inkl. mva), og budsjettvirkningen av å innføre Gazyvaro i år 5 blir om lag 28 millioner NOK. Legemiddelverket vurderer det som mest sannsynlig at behandlingstiden med Gazyvaro + bendamustin ligger et sted mellom gjennomsnittsverdien fra GADOLIN og iht. SPC, og anslår derfor budsjettvirkningen til 23,5 – 28 millioner NOK i år 5.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Gazyvaro (obinutuzumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 23,5 – 28 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

6 DISKUSJON

Obinutuzumab som tillegg til bendamustin, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab i opptil to år har vist effekt ved rituksimabrefraktært follikulært lymfom. Pasienter med indolent follikulært lymfom lever lenge med sykdommen, med varierende grad av symptomer, og sykdomsforløpet kjennetegnes gjerne av flere runder med terapi, respons og residiv.

I Norge benyttes bendamustin, men også andre aktuelle regimer for aktuell, rituksimabrefraktær pasientpopulasjon. Behandlingsvalg gjøres utfra en vurdering av prognose, pasienthensyn, tidligere behandling og varighet av respons/relaps. Hvorvidt sykdommen faktisk er rituksimab-refraktær er noe annerledes vurdert i klinisk praksis enn i GADOLIN-studien.

Data for klinisk effekt som inngår i den helseøkonomiske analysen er hentet fra fase-III studien GADOLIN hvor obinutuzumab+bendamustin (O-Benda) med etterfølgende vedlikeholdssbehandling med obinutuzumab sammenlignes direkte med bendamustin monoterapi uten vedlikeholdsbehandling. Resultater fra studien viser at progresjonsfri overlevelse (PFS) er bedre med O-Benda. Data for overlevelse (OS) er fortsatt umodne. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med studien er etter Legemiddelverkets syn at den er åpen, og at den inkluderer pasienter som i klinisk praksis fortsatt anses å ha nytte av behandling med rituksimab.

Legemiddelverket mener at modellen som er brukt i analysen er akseptabel, selv om den ikke fullt ut gjenspeiler det kliniske behandlingsforløpet i hele sykdomsperioden. Det er usikkerhet knyttet til parameterisering av effektdata, særlig OS-data. Roche valgte å basere behandlingseffekten for O-Benda på siste observasjon i studien. Legemiddelverket mener at datagrunnlaget utover 47 måneders observasjon ikke er egnet til å bygge konklusjon på og har derfor justert dette i sin analyse. Også modellens tidshorison i Roches analyse ble vurdert å være i overkant lang gitt de umodne dataene og at modellen kun inkluderer en av flere behandlingslinjer pasientene trolig vil motta.

Legemiddelkostnadene er beheftet med usikkerhet siden gjennomsnittlig varighet av behandling i studien er betydelig kortere enn godkjent dosering. En rekke pasienter i studien stod fortsatt på behandling da gjennomsnittet ble beregnet. Dette får betydning siden kostnadene til legemidlet er høye.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet

- Lengre behandlingsvarighet i praksis enn sett i kliniske studier, gitt at effekten er slik som estimert
- Dersom langtidsdata viser at obinutuzumab vedlikeholdsbehandling har dårligere overlevelse enn fremskrivningen som er benyttet
- Pasientene som får vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab i progresjonsfri fase opplever bivirkninger og redusert livskvalitet som ikke er tilstrekkelig fanget opp i studien og heller ikke er inkludert i den helseøkonomiske analysen

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet

- Langtidsdata viser at obinutuzumab vedlikeholdsbehandling har bedre overlevelse enn fremskrivningen som er benyttet og/eller gir forlenget effekt etter at behandlingen er avsluttet
- Obinutuzumab tilbys til en lavere pris

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Follikulært lymfom er en alvorlig sykdom som kan føre til redusert livskvalitet og forkortet levetid.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Klinisk effekt er vist i en direkte sammenlignende studie, GADOLIN. Data viser at progresjonsfri overlevelse er forlenget ved introduksjon av obinutuzumab, mens data for overlevelse er umodne.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er trolig oppfylt*
I Legemiddelverkets analyser er kostnad per QALY om lag 639 000 kr med dagens maks AUP. Dette er i øvre sjikt av hva som anses kostnadseffektivt dersom vi tar prognosetap (både absolutt og relativt) og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

Statens legemiddelverk, 30-5-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)

Anne Marthe Ringerud
Camilla Hjelm

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. IS-2429. 2016.
2. Legemiddelverket Preparatomtalen for Gazyvaro. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.
3. Legemiddelverket Preparatomtalen for Levact. [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5258.pdf>.
4. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1081-93.
5. Cheson BD, Trněný M, Bouabdallah K, Dueck G, Gribben J, Lugtenburg P. J., Press, O., Salles, G. A., Fingerle-Rowson, G., Mattiello, F., Wassner-Fritsch, E., & Sehn, L. H. . Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study. *Blood*. 2016;128(22), 615.
6. Bec M, Cognet M, Taieb V, Pacou M, Gauthier A. French Utility Elicitation in Previously Treated European Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (INHL). *Health Econ*. 2013;14:57-66.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med bendamustin.

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

For å beregne forventet gjenværende kvalitetsjusterte leveår for gjennomsnittspopulasjonen er det tatt utgangspunkt i svenske data, kombinert med britisk tariff, som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år)⁴ og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå⁵.

Tabell 18: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	63
Forventet gjenværende QALYs uten sykdom (udiskontert)	16,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom (udiskontert) (prognose)	4,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	12
Prosentvis mistede QALYs som følge av sykdom (relativt prognosetap, %)	75

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>]

⁵ Burström, K. and C. Rehnberg. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002- 2006; Rapport 2006:1. Enheten för Socialmedisin och Hälsoekonomi. Centrum för Folkhälsa. FORUM för kunnskap og gemensam utvikling. Stockholm läns landsting.

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

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

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Innspill til vurdering om Gazyvaro (obinutuzumab) kan tas i bruk ved behandling av pasienter med kreftsykdommen follikulært lymfom som ikke lenger har effekt av rituximab

Som grunnlag for Beslutningsforums vurdering av Gazyvaro til behandling av follikulært lymfom har Legemiddelverket vurdert en helseøkonomisk analyse utarbeidet av legemiddelfirmaet Roche. Vi er glad for at Legemiddelverket har konkludert med det vi tolker som en positiv anbefaling for Gazyvaro for pasienter med follikulært lymfom som ikke lenger har effekt av behandling med rituximab. Likevel mener vi at Gazyvaro er mer kostnadseffektivt enn det Legemiddelverket legger til grunn.

Legemiddelverket har endret viktige forutsetninger i analysen som reduserer Gazyvaros kostnadseffektivitet betydelig. Hovedårsakene til den reduserte kostnadseffektiviteten er Legemiddelverkets valg av:

1. Tidsperspektiv, og
2. Varighet av effekt

Roche har inntrykk av at disse parametrene er endret for å gi et mest mulig pessimistisk anslag for kostnadseffektiviteten, og ikke det mest realistiske. Roche har sendt Legemiddelverket en detaljert redegjørelse for hvorfor analysen deres, etter vårt skjønn, er lite plausibel, men dessverre har Legemiddelverket avvist dette uten videre forklaring. Vi synes det er synd at Legemiddelverket ikke ønsket å gå i dialog med oss gjeldende vår kritikk til deres antagelser. Roche skulle ønske Legemiddelverket hadde samme transparens og grundighet ved sine egne vurderinger som det kreves av produsentene.

Vi vil kort oppsummere de viktigste ankepunktene nedenfor.

Varighet av effekt

I vår analyse har vi valgt å begrense varighet av effekten til Gazyvaro+bendamustin. Dette ble gjort for å være konservativ, og en grense på 5,5 år (maksimal oppfølgingstid i studien) ble valgt. I analysen Legemiddelverket har gjort er effekten begrenset til 3,9 år fordi det er «*er det svært sparsomme data, en høy grad av sensurering, og ingen hendelser i O-Benda armen etter 47 måneders oppfølgingstid*». Roche undrer seg over dette valget, da det innebærer ingen fremskrivning av effekt overhodet, og det kan til og med diskuteres om effekten er begrenset i analysen i forhold til studien.

En fremskrivning på 1,6 år i varighet av effekten til Gazyvaro+bendamustin ble altså ikke godtatt. Dette er i sterk kontrast til andre analyser som Legemiddelverket har akseptert, hvor det i flere tilfeller benyttes fremskrivning på 10 år og mer. Fremskrivning av effekt er vanlig praksis, og det en stor ulempe for pasienter med follikulært lymfom hvis andre kriterier skal gjelde her med så robuste data tilgjengelig.

Det er også merkelig at Legemiddelverket mener at effekten forverres over tid, når vi har lagt fram studiedata som viser at effekten av Gazyvaro+bendamustin forbedres over tid (risiko for død gikk ned ved siste utlesning av data).

I scenarioanalysene har Legemiddelverket utelukkende redusert varigheten av effekt, og ikke variert effektestimater begge veier, og skaper dermed et misvisende inntrykk av usikkerhet rundt effekt og kostnadseffektiviteten. Det skaper også et misvisende inntrykk av usikkerhet når Legemiddelverket har valgt å ikke vise usikkerhet rundt metode for fremskrivning av totaloverlevelse. Enhver endring i metode ville vise bedre kostnadseffektivitet for Gazyvaro, og dette gjenspeiler det faktum at Roche har forsøkt å være konservative i sin tilnærming.

Tidsperspektiv

Tidsperspektivet Legemiddelverket har valgt, 10 år, er åpenbart for kort med tanke på de effektdataene som er tilgjengelig og sykdommens forløp. Ved slutten av tidsperspektivet til Legemiddelverket var fremdeles 21% av pasientene i studien til behandling med Gazyvaro+bendamustin og 16% av bendamustin-pasientene var i live. Tidsperspektivet vil med andre ord ikke være tilstrekkelig til å fange opp alle viktige effekt- og kostnadsforskjeller mellom pasientene, og analyseresultatet blir dermed misvisende. Dette strider mot Legemiddelverkets egne retningslinjer. I tillegg vil en begrensning i effekt, som diskutert i avsnittet over, redusere langtidsgevinsten av Gazyvaro til en så stor grad at det er unødvendig å endre tidsperspektivet for å redusere usikkerhet.

Vi vil igjen understreke at vi er fornøyde med at Gazyvaro endelig får det vi tolker som en positiv anbefaling, men samtidig vil vi legge vekt på at Gazyvaro, etter vår mening, er et mer kostnadseffektivt legemiddel enn det som fremkommer av Legemiddelverkets analyse.