

Legemiddeløkonomisk vurdering

Ipilimumab (Yervoy) til behandling av
avansert malignt melanom hos voksne som
er tidligere behandlet.

19-10-2012

Statens legemiddelverk

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Rådgivende gruppe av eksperter for vurdering av nye kreftlegemidler anbefalte 23. april 2012 at ipilimumab foreløpig ikke burde tas inn i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer».

Bakgrunnen for anbefalingen var en betydelig usikkerhet om effektstørrelse, bivirkninger og kostnader. Gruppen skal diskutere saken på nytt når den har fått et bedre beslutningsgrunnlag. På anmodning fra Helsedirektoratet har Bristol-Myers Squibb (BMS) utarbeidet en legemiddeløkonomisk analyse av ipilimumab for norske forhold. Denne analysen er vurdert av Legemiddelverket.

Legemiddelverkets vurdering av kostnadseffektivitet

- Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at ipilimumab har en kostnadseffektivitet på 1 million kroner pr QALY. Dette er med en tidshorisont på 10 år og med et snitt av livskvalitetsdata fra ulike kilder.
- Prisen på ipilimumab er den faktoren som påvirker resultatet av analysen mest.
- Estimering av overlevelse og anslag på livskvalitet er beheftet med stor usikkerhet. Derfor blir også anslaget på kostnadseffektiviteten av ipilimumab usikkert.
- En kostnad på 1 million kroner for hvert vunnet leveår med god livskvalitet (QALY), er høyere enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektivt for legemidler som vurderes for opptak på forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften.
- Legemiddelverket har vurdert en forenklet beregning av de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter av å ta ipilimumab i bruk i norsk behandlingspraksis. Budsjettkonsekvensene kan være i størrelsesorden 53 – 80 mill. NOK i 2013 og 95 – 140 mill. NOK i 2017. Også disse tallene er beheftet med usikkerhet.

Behandling med ipilimumab

- Metastaserende malignt melanom er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy mortalitet. Legemiddelbehandling har hittil hatt begrenset effekt.
- Ipilimumab (Yervoy) har en ny virkningsmekanisme. Ipilimumab er et antistoff som binder seg til en reseptor (CTLA-4) på T-celler. Dette fremmer T-celle-mediert kreftcelledød.
- Ipilimumab er godkjent for behandling av avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne som er tidligere behandlet. Førstelinjebehandling og reinduksjon er ikke med i den godkjente preparatomtalen.
- Anbefalt dosering er 3 mg/kg intravenøst hver 3. uke, totalt 4 doser.

Klinisk effekt

- I en randomisert, kontrollert studie (CT-020) med 676 pasienter ga ipilimumab i underkant av 4 måneder økt overlevelse sammenlignet med kreftvaksinen gp100. Etter

2 år levde fortsatt 22-24 % av pasientene som fikk ipilimumab og 14 % av pasientene som fikk gp100.

- Det finnes ikke noen markør som kan forutsi hvilke pasienter som får nytte av ipilimumab.
- Ipilimumab kan gi bivirkninger som i noen tilfeller er alvorlige eller dødelige. Det er oftest hud og fordøyelsessystemet som påvirkes.

Legemiddeløkonomisk analyse

- Bristol-Myers Squibb har gjort en legemiddeløkonomisk analyse av ipilimumab for norske forhold. I analysen sammenliknes behandling med ipilimumab med behandling med «Best Supportive Care». For de to behandlingene beregnes kostnader til legemidler, sykehusinnleggelser m.m. og forventet overlevelse og livskvalitet.
- I analysen brukes overlevelsedata fra studien CT-020. Denne studien gir data for overlevelse inntil 55 måneder. Overlevelse utover dette tidsrommet er beregnet.
- Faktorer som resultatet er sensitivt for er: pris på ipilimumab, estimering av overlevelsedata utover studieperioden i CT-020, tidshorisont i beregningene og data for livskvalitet for pasienter med og uten progresjon av sykdom.

Legemiddelverket understreker at anslagene på kostnader pr QALY og budsjettanslagene i stor grad er avhengig av prisen på ipilimumab. Reduseres prisen tilstrekkelig, kan ipilimumab vurderes som kostnadseffektivt.

INNHOLDSFORTEGNELSE

OPPSUMMERING	2
LOGG.....	5
1 BAKGRUNN	6
1.1 MALIGNT MELANOM.....	6
1.2 BEHANDLING	6
1.2.1 Behandling med ipilimumab (Yervoy)	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR IPILIMUMAB (YERVOY).....	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	8
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.2.1 Relevans for norske forhold (PICO)	13
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen	15
2.3 OPPSUMMERING	15
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV IPILIMUMAB (YERVOY).....	16
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	16
3.1.1 Analyseperspektiv	17
3.1.2 Pasientpopulasjon	17
3.1.3 Intervensjon	17
3.1.4 Komparator	17
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	18
3.1.6 Kostnader (input data).....	20
3.1.7 Diskontering	21
3.2 RESULTATER	22
3.3 SENSITIVITETSANALYSER	23
3.3.1 Resultater fra probabilistiske sensitivitetsanalyser	24
3.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	24
3.4.1 Relevans av analysen mht PICO.....	24
3.4.2 Modellstruktur	25
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	26
3.4.4 Kostnadsdata	30
3.4.5 Tidshorisont.....	30
3.5 OPPSUMMERING	32
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	33
4.1 BUDSJETTKONSEKVENSER BEREGNET AV BMS	33
4.2 BUDSJETTKONSEKVENSER BEREGNET AV LEGEMIDDELVERKET	36
4.3 OPPSUMMERING	38
5 KONKLUSJON	39
REFERANSER.....	41
APPENDIKS - KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	43

LOGG

Legemiddelfirma: Bristol-Myers Squibb

Preparat: Yervoy
Virkestoff: ipilimumab
Indikasjon: Behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne som er tidligere behandlet
ATC-nr: L01XC11

Søknadsprosess: Analyse mottatt Statens legemiddelverk: 01-06-2012
Saksbehandling avsluttet: 19-10-2012

Møte med BMS: 16-05-2012
Møte med BMS: 15-06-2012
Møte med klinisk ekspert Oddbjørn Straume: 06-09-2012

1 BAKGRUNN

1.1 Malignt melanom

Malignt melanom (føflekkreft) er den mest alvorlige formen for hudkreft. Den oppstår i melanocytter, cellene som produserer pigmentfargestoffet melanin. Malignt melanom kan oppstå der det finnes melanindannende celler - i hud, slimhinner, øyne og lymfeknuter. Omkring 90 % oppstår i hud. Sykdommen starter ofte i en føflekk, men kan også oppstå som en ny føflekk. Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5 - 10 % av melanomene forekommer familiært (1). Ultrafiolett stråling (UV-stråling), spesielt i form av intermitterende solesponering med høy intensitet, og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsak til utvikling av melanom.

Sammenlignet med andre kreftformer, er dette den nest vanligste kreftformen, både blant menn og kvinner i aldersgruppen 30 - 54 år. Forekomsten stiger med økende alder. Ifølge kreftregisteret var det 1518 personer, 743 menn og 775 kvinner, som fikk malignt melanom i 2010.

Prognosen for pasienter med malignt melanom har bedret seg de senere år. Dette skyldes tidligere diagnose. Ved lokalisert sykdom er melanomets tykkelse den viktigste prognostiske faktoren. Pasienter med metastatisk sykdom har dårlig prognose. Median overlevelse for alle pasienter med fjernmetastaser fra malignt melanom er ca. 6-9 måneder (2). I 2010 døde 338 personer, 198 menn og 140 kvinner av malignt melanom i Norge.

1.2 Behandling

I Norge finnes «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer» fra november 2011 (2). Under gjengis utdrag fra handlingsprogrammet for behandling av metastaserende sykdom.

I behandlingen av metastatisk melanom brukes kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. Kirurgi kan være aktuelt, først og fremst hos pasienter med ett metastatisk fokus. Ved komplett kirurgisk metastasefjerning kan prognosen bedres. Når det ikke er mulig å fjerne alt metastatisk vev, er indikasjonen palliativ. Strålebehandling kan gi god palliasjon og lokal kontroll av inoperable og symptomgivende metastaser.

Maligne melanomer er relativt lite påvirkelige av nåværende cytostatika. Generelt er cytostatikabehandling kun indisert når det foreligger metastaser som ikke kan kontrolleres med kirurgi eller strålebehandling. Dakarbazin (DTIC) er det medikamentet som har best dokumentert effekt ved malignt melanom, selv om den objektive responsraten er lav (ca. 15-20 %). Behandlingen har ikke livsforlengende effekt. Temozolomide er en peroral analog til DTIC, og kan være et alternativ i tilfeller der det er vanskelig å gi pasienten intravenøs behandling med DTIC. Videre har temozolomide sannsynligvis bedre

penetrasjon til hjernen, og bør derfor vurderes når det er behov for kjemoterapi til pasienter med hjernemetastaser. Andre cytostatika som kan ha effekt på malignt melanom er bl.a. vinblastin, lomustin og docetaxel, men responsraten er lavere enn for DTIC.

Kombinasjonskjemoterapi med to eller flere cytostatika kan gi noe høyere responsrater enn DTIC alene, men behandlingen gir også mer bivirkninger. Randomiserte studier har vist at sammenlignet med DTIC gir kombinasjonskjemoterapi ingen forlenget overlevelse.

På grunn av den dårlige effekten av kjente cytostatika blir metastatisk malignt melanom ofte gjenstand for behandlingsforsøk med nye medikamenter i kliniske studier. Det er akseptert som forsvarlig å tilby pasienter med metastaserende malignt melanom utprøvende behandling i kliniske studier selv om pasienten ikke har fått tradisjonelle cytostatika.

Flere behandlinger av malignt melanom, som ikke er tatt inn i Handlingsprogrammet, er under utvikling. Nylig er BRAF-hemmeren vemurafenib (Zelboraf) godkjent. Vemurafenib gis peroralt, og er indisert som monoterapi for voksne pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv inoperabel eller metastaserende melanom. BRAF-genet er mutert i ca. 50 % av tilfellene med malignt melanom. Vemurafenib har vist en forlenget totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse sammenlignet med DTIC hos pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk melanom (3).

1.2.1 Behandling med ipilimumab (Yervoy)

Ipilimumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CTLA-4 på T-celler. CTLA-4 hemmer aktivering av T-celler. Ipilimumab blokkerer det hemmende signalet fra CTLA-4, og gir T-celle-aktivering. Virkningsmekanismen til ipilimumab er indirekte ved at den fremmer T-celle-mediert kreftcelledød.

Ipilimumab er indisert for behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne som er tidligere behandlet. I Norge vil dette først og fremst være tidligere behandling med DTIC.

Anbefalt doseringsregime er 3 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser. Pasienten bør få hele induksjonsregimet (4 doser) hvis det tolereres, uavhengig av om det oppstår nye lesjoner eller vekst av eksisterende lesjoner. Vurdering av tumorrespons skal kun gjøres etter at induksjonsbehandlingen er fullført.

Ipilimumab er forbundet med inflammatoriske bivirkninger som følge av økt eller overdreven immunaktivitet, som trolig er relatert til virkningsmekanismen. Svært vanlige bivirkninger er nedsatt appetitt, diaré, oppkast, kvalme, utslett, kløe, tretthet, reaksjon på injeksjonsstedet og feber. Alvorlige eller livstruende immunrelaterte bivirkninger kan påvirke lever, hud, og det gastrointestinale, neurologiske og endokrine systemet, eller andre organsystemer. Behandling av immunrelaterte bivirkninger kan kreve utelatelse av en dose eller permanent seponering av ipilimumab og innføring av systemisk

høydosebehandling med kortikosteroider, eller annen immunsuppressiv behandling. Detaljerte retningslinjer for behandling av immunrelaterte bivirkninger er beskrevet i preparatomtalen.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR IPILIMUMAB (YERVOY)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Registreringsstudie, CT-020 (4)

Dette er en randomisert, dobbeltblindet, multisenter fase 3-studie som inkluderte 676 pasienter med tidligere behandlet avansert melanom, dvs. inoperabelt stadium III eller IV melanom.

Pasientene ble randomisert i en ratio på 3:1:1 til følgende behandlingsgrupper:

- 3 mg/kg ipilimumab + gp100 peptidvaksine (gp100), n=403
- 3 mg/kg ipilimumab monoterapi, n=137
- gp100 monoterapi, n=136

I monoterapiarmene ble placeboinjeksjoner gitt for å sikre dobbeltblinding.

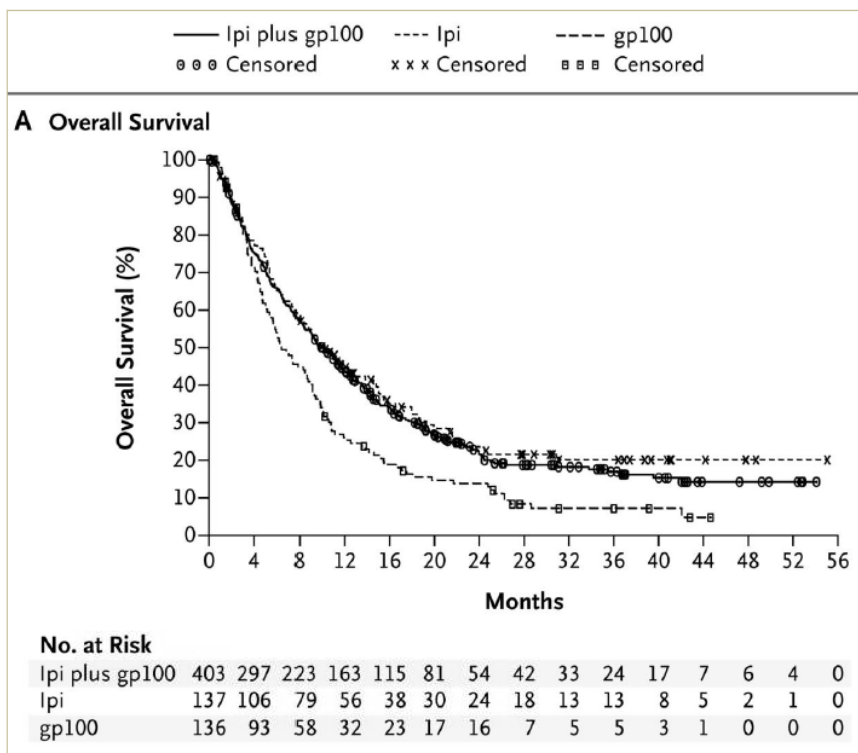
Pasientene fikk ipilimumab hver 3. uke, totalt 4 doser hvis tolerert (induksjonsterapi). Varighet på oppfølgingen var opp til 55 måneder. Primært endepunkt var total overlevelse (Overall Survival, OS) i ipilimumab + gp100-gruppen versus gp100-gruppen.

Tabell 1 Resultater fra CT-020

	ipilimumab + gp100	ipilimumab	gp100
Total overlevelse (OS), median måneder (95 % KI)	10,0 (8,5 – 11,5)	10,1 (8,0 – 13,8)	6,4 (5,5 – 8,7)
OS ved 1 år (95 % KI)	44 % (39 – 49)	46 % (37 – 54)	25 % (18 – 33)
OS ved 2 år (95 % KI)	22 % (17 – 26)	24 % (16 – 32)	14 % (4 – 20)

Behandlingsarmene med ipilimumab viste en statistisk signifikant bedre totaloverlevelse sammenliknet med gp100 kontrollgruppen. Hazard ratio (HR) for sammenlikning av OS mellom ipilimumab monoterapi og gp100 var 0,66 (95 % konfidensintervall: 0,51, 0,87; p = 0,0026).

Figur 1 Kaplan-Meier kurve av totaloverlevelse



Separasjonen i Kaplan-Meierkurven begynner knappe fire måneder etter oppstart av behandling. BMS forklarer denne forsinkelsen med at den immunologiske virkningsmekanismen trenger tid for å etableres. Etter ca. 24 måneder begynner OS-kurven for ipilimumab å flate ut og få en platåliggende effekt.

Tumorrespons etter den første induksjonsdosen ble vurdert mellom uke 12 og 24, og ble bekreftet minst 4 uker senere. Resultatene er vist i Tabell 2

Tabell 2 Responser i CT-020 etter induksjon

	ipilimumab + gp100 (N = 403)	Ipilimumab (N = 137)	gp100 (N = 136)
Komplett respons (CR)	1 (0,2 %)	2 (1,5 %)	0
Partiell respons (PR)	22 (5,5 %)	13 (9,5 %)	2 (1,5 %)
Stabil sykdom (SD)	58 (14,4 %)	24 (17,5 %)	13 (9,6 %)
Progresjon (PD)	239 (59,3 %)	70 (51,1 %)	89 (65,4 %)
Ikke evaluert	83 (20,6 %)	28 (20,4 %)	32 (23,5 %)

Ytterligere behandling med ipilimumab (reinduksjonsbehandling) ble tilbudt pasienter som utviklet progredierende sykdom etter initiell klinisk respons eller stabil sykdom (i henhold til modifiserte WHO-kriterier) > 3 måneder etter første tumorevaluering. I samsvar med disse kriteriene var det 32 pasienter som fikk reinduksjon og som inngikk i vurderingen av klinisk effekt av reinduksjon: 8 pasienter i ipilimumab monoterapi-gruppen, 23 pasienter i ipilimumab + gp100-gruppen og 1 pasient i gp100-gruppen. Av de 32 pasientene som fikk reinduksjon oppnådde hhv. 6/8 pasienter i ipilimumab monoterapi-gruppen og 15/23 pasienter i ipilimumab + gp100-gruppen objektiv respons eller stabil sykdom, se Tabell 3. Det er for få pasienter i disse analysene til at det kan trekkes noen endelig konklusjon om effekten av ipilimumab reinduksjon. Reinduksjonsbehandling er ikke med i den godkjente preparatomtalen til ipilimumab.

Tabell 3 Responser i CT-020 etter reinduksjon

	ipilimumab + gp100 (n = 23)	Ipilimumab (n = 8)	gp100 (n = 1)
Komplett respons (CR)	0	1/8	0
Partiell respons (PR)	3/23	2/8	0
Stabil sykdom (SD)	12/23	3/8	0
Progresjon (PD)	8/23	2/8	1/1

Subgruppeanalyser viste at de observerte fordelene i OS var konsistente innen de fleste subgruppene av pasienter (M [metastase]-stadium, tidligere interleukin-2, laktatdehydrogenase ved behandlingsstart, alder og kjønn). Det er begrensede effektdata for kvinner over 50 år. Subgruppeanalysene inkluderte små pasientantall, så ingen endelige konklusjoner kan trekkes fra disse dataene.

De fleste pasientene opplevde bivirkninger, herunder diaré (38 %, 33 % og 20 % i hhv. ipilimumab+gp100, ipilimumab og gp100-gruppen), kvalme (34 %, 35 %, 39 %), tretthet (36 %, 42 %, 31 %), nedsatt appetitt (23 %, 27 %, 22 %), feber (20 %, 12 %, 17 %) og immunrelaterte hudbivirkninger (40 %, 44 %, 17 %).

Det var ca. 60 % av pasientene i ipilimumab-gruppene som fikk immunrelaterte bivirkninger, og 32 % av pasientene behandlet med gp100. Frekvensen av grad 3 og 4 immunrelaterte bivirkninger var 10-15 % i ipilimumab-gruppene, og 3 % i gp100 monoterapi-gruppen. De immunrelaterte bivirkningene påvirket i de fleste tilfeller hud og det gastrointestinale systemet.

Det var 14 dødsfall relatert til legemiddel (2,1 %), og 7 av disse var knyttet til immunrelaterte bivirkninger.

CT-024, Robert et al 2011 (5)

Dette er en randomisert, dobbeltblindet fase 3-studie av ipilimumab 10 mg/kg sammen med DTIC til pasienter som er tidligere ubehandlet for metastatisk melanom. Dette er altså bruk utenfor godkjent preparatomtale.

Totalt 502 pasienter ble randomisert til å få enten ipilimumab + DTIC eller Placebo + DTIC i uke 1, 4, 7 og 10, og deretter DTIC alene hver 3. uke til uke 22. Pasienter med stabil sykdom eller objektiv respons fikk deretter ipilimumab eller placebo hver 12. uke. Primærendepunktet var totaloverlevelse (OS).

Totaloverlevelsen var signifikant bedre i gruppen som fikk ipilimumab og DTIC sammenlignet med gruppen som fikk placebo og DTIC.

Tabell 4 Resultater fra Robert et al 2011

	Ipilimumab + DTIC (n = 250)	Placebo + DTIC (n=252)
Total overlevelse (OS), median måneder (95 % KI)	11,2 (9,4 – 13,6)	9,1 (7,8 – 10,5)
OS % ved 1 år (95 % KI)	47,3 (41,0 – 53,6)	36,3 (30,4 - 42,4)
OS % ved 2 år (95 % KI)	28,5 (22,9 – 34,2)	17,9 (13,3 – 22,8)
OS % ved 3 år (95 % KI)	20,8 (15,7 – 26,1)	12,2 (8,2 – 16,5)
OS % ved 4 år (95 % KI) (6)	19,0 (14,2 – 24,2)	9,6 (6,1 – 13,5)

Studien viste flere leverbivirkninger enn forventet fra tidligere studier. Dette kan ha sammenheng med kombinasjonen med DTIC.

Andre studier

Det er flere fase II-studier av ipilimumab ved inoperabelt stadium III eller IV melanom. Tabell 5 under oppsummerer noen av disse.

Tabell 5 Fase II studier av ipilimumab ved malignt melanom

	CT-004 (7, 8)	CT-007 (9, 10)	CT-008 (10, 11)	CT-022 (10, 12)
Design	Fase II Randomisert Dobbeltblindet Multisenter	Fase II Delvis randomisert Dobbeltblindet Multisenter	Fase II Åpen Multisenter	Fase II Randomisert Dobbeltblindet Multisenter
Pasientpopulasjon	Ubehandlet eller tidligere behandlet N = 82	Ubehandlet eller tidligere behandlet N = 115	Tidligere behandlet N = 155	Tidligere behandlet. N = 217
Intervensjon	2 grupper: Ipi 3 mg/kg Ipi 10 mg/kg Induksjon: hver 3. uke 4 ganger. Vedlikehold: hver 12. uke	2 grupper: Ipi 10 mg/kg +/- budesonid Induksjon: hver 3. uke 4 ganger. Vedlikehold: hver 12. uke	1 gruppe: Ipi 10 mg/kg Induksjon: hver 3. uke 4 ganger. Vedlikehold: hver 12. uke	3 grupper: Ipi 0,3 mg/kg Ipi 3 mg/kg Ipi 10 mg/kg Induksjon: hver 3. uke 4 ganger. Vedlikehold: hver 12. uke
Primært utfallsmål	Biomarkører	Sikkerhet (diaré)	BORR	BORR
Resultat	3 mg/kg, n=40	10 mg/kg, n=57	10 mg/kg, N=155	3 mg/kg, n=72
OS median måneder (95 % KI)	12,81 (9,49-17,64)	19,3 (12,0-34,5)	10,20 (7,60-16,30)	8,70 (6,90-12,10)
OS % ved 1 år (95 % KI)	52,0 (36,6-67,3)	62,4 (49,4-75,1)	47,20 (39,50-55,10)	39,30 (28,00-50,90)
OS % ved 2 år (95 % KI)	33,8 ¹⁾ (19,8-49,1)	41,8 (28,3-55,5)	32,80 (25,40-40,50)	24,20 (14,40-34,80)
OS % ved 3 år (95 % KI)	Ikke data	34,4 (21,1-48,2)	23,30 (16,70-30,40)	19,70 (10,70-29,40)
OS % ved 4 år (95 % KI)	Ikke data	32,0 (18,9-45,7)	19,70 (13,40-26,50)	18,2 (9,5-27,6)
OS % ved 5 år (95 % KI)	Ikke data	32,0 (18,9-45,7)	18,2 (12,4-24,3)	16,5 (7,0-25,2)
SLV kommentar:	Formålet var å finne biomarkører som kan forutsi effekt og toksisitet av ipi.			Resultatene indikerte en statistisk signifikant trend (p=0.0015) av økende BORR med økende dose.

BORR – Best Overall Response Rate. Antall pasienter i gruppen med CR (complete response) eller PR (partial response) dividert med totalt antall pasienter i gruppen.

1) OS % ved 18 måneder

Pågående studier

EMA påpeker at det ikke er endelig avklart om 3 mg/kg er den optimale doseringen av ipilimumab, og har pålagt BMS en studie som sammenligner effekt og sikkerhet av ipilimumab 3 mg/kg og 10 mg/kg hos pasienter med avansert melanom (13).

Videre pågår det en rekke kliniske studier med ipilimumab også ved andre kreftformer enn melanom, herunder ved prostatakreft og ikke småcellet og småcellet lungekreft (14).

2.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener at registreringsstudien CT-020 er mest relevant i vurderingen av kostnadseffektiviteten for ipilimumab. Det er denne studien som ligger til grunn for den godkjente preparatomtalen til ipilimumab. Effektdata fra denne studien brukes i den innsendte legemiddeløkonomiske analysen. De øvrige studiene med ipilimumab er til dels med annen dosering, herunder vedlikeholdsdosering, og til dels til pasienter som ikke tidligere er behandlet for avansert melanom, dvs. bruk utenfor godkjent preparatomtale for ipilimumab

2.2.1 Relevans for norske forhold (PICO¹)

Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis

I CT-020 var median alder til pasientpopulasjonen 57 år. De fleste pasientene var menn (59 %) med alder <65 år (71 %). Majoriteten av pasientene var i stadium M1c (71,4 %) med en sykdomsvarighet på mellom 4 og 6 år. Vel en tredjedel av pasientene hadde forhøyet LDH (laktatdehydrogenase) ved baseline, et enzym som er en markør for hvor alvorlig sykdommen er.

Studien inkluderte kun HLA-A2-positive pasienter siden virkningsmekanismen til gp-100 avhenger av HLA-A2. HLA-A2-status synes imidlertid ikke å ha betydning for effekt og sikkerhet av ipilimumab (15).

Studien inkluderte pasienter med ECOG-status² 0 eller 1 og forventet levetid ≥ 4 måneder. Pasienter med okulært melanom, primært CNS-melanom eller aktive hjernemetastaser ble ekskludert.

Studiepopulasjonen anses å være representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med ipilimumab i norsk klinisk praksis. Det er vanlig i kreftstudier at det er

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

² ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død)

pasienter med god funksjonsstatus som inkluderes. I klinisk praksis kan det i noen tilfeller også være aktuelt å inkludere pasienter med noe lavere funksjonsstatus.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Anbefalt dosering av ipilimumab er 3 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 doser. Induksjonsregimet i CT-020 var i tråd med dette.

Ifølge preparatomtalen bør pasienten få hele induksjonsregimet (4 doser) hvis det tolereres, uavhengig av om det oppstår nye lesjoner eller vekst av eksisterende lesjoner. Gjennomsnittlig antall doseringer hos pasienter som fikk ipilimumab monoterapi i CT-020 var 3,39, og det var 88 pasienter (64,2 %) som fikk hele induksjonsbehandlingen med 4 doseringer. Av de pasientene som ikke gjennomførte hele induksjonsbehandlingen var den vanligste årsaken sykdomsprogresjon (24,4 %) og sykdomsprogresjon i kombinasjon med bivirkninger (8,9-13,0 %).

Reinduksjonsbehandling er ikke med i den godkjente preparatomtalen til ipilimumab. Det medisinske fagmiljøet bekrefter imidlertid at det vil være aktuelt å gi reinduksjon i klinisk praksis. Dette er diskutert senere i rapporten, se avsnitt 3.4.1. Reinduksjon med ipilimumab ble gitt til 32 av 540 pasienter (ca. 6 %) i CT-020. Dette var pasienter som hadde respondert på induksjonsbehandling med ipilimumab, men som senere fikk progresjon. Dette kriteriet synes å gjelde også for pasienter som vil bli tilbudt reinduksjon i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid ikke kjent om andelen pasienter som får reinduksjon i CT-020 vil være representativ for norsk klinisk praksis.

Ipilimumab er godkjent til andrelinjebehandling. I CT-020 var pasientene tidligere behandlet med regimer som inneholdt én eller flere av følgende: IL-2, DTIC, temozolamid, fotemustin eller karboplatin. Av disse er det bare DTIC og temozolomid som inngår i de behandlingene som gis i Norge og som anbefales i norske behandlingsretningslinjer. I studien var 22,8 % av pasientene tidligere behandlet med IL-2. Sensitivitetsanalyse viste at effekt av ipilimumab på overlevelse var uavhengig av tidligere IL-2-bruk.

Dagens etablerte førstelinjebehandling har ikke vist livsforlengende effekt. Ifølge det medisinske fagmiljøet vil det til noen pasienter derfor være aktuelt å bruke ipilimumab i førstelinjebehandling, utenfor godkjent preparatomtale.

Det medisinske fagmiljøet bekrefter at det vil være aktuelt å bruke ipilimumab utenfor godkjent preparatomtale i klinisk praksis. Dette gjelder førstelinjebehandling av avansert melanom og reinduksjonsdosering.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Til pasienter med avansert melanom, som er tidligere behandlet, tilbys i dag utprøvende behandling i kliniske studier og palliativ behandling (Best Supportive Care, BSC).

Komparator i CT-020 er kreftvaksinen gp100. Denne vaksinen anses som utprøvende behandling og brukes ikke i Norge. Effekten av gp100 på overlevelse hos melanompasienter er ikke nøyaktig kjent. EMA påpeker at median overlevelse for gp100 på 6,4 måneder i CT-020 er noe lavere enn det som er sett i andre nylige fase-III-studier hvor median overlevelse har vært rundt 7-8 måneder (13).

Legemiddelverket mener det er usikkert om bruk av gp100 som komparator kan ha overestimert effekten av ipilimumab på overlevelse.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det primære endepunktet i CT-020 var totaloverlevelse, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Dette endepunktet ble valgt etter anbefaling fra EMA.

Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål i studien.

Kaplan-Meierkurven for totaloverlevelse begynner å flate ut etter ca. 24 måneder og får en platåliggende effekt. Dette kan indikere at noen av de pasientene som responderer på ipilimumab kan ha en langvarig effekt. Lengste oppfølgingstid i CT-020 er 55 måneder (4,6 år). En lignende platåeffekt er også vist i fase-II-studier av ipilimumab med oppfølgingstid på 5 år. Disse resultatene er imidlertid ikke direkte sammenlignbare da eksempelvis studiedesign, inklusjonskriterier, dosering og tilleggsbehandling varierer mellom studiene.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

CT-020 er en randomisert kontrollert studie. Randomiseringsprosedyren var sikker og studien var dobbeltblindet. Studiepopulasjon, intervensjon og utfallsmål synes å være relevante. Bruk av gp100 som komparator gjør tolkningen av resultatene problematisk.

Kvaliteten på effektdokumentasjonen må imidlertid vurderes som middels da det kun finnes en fase-III studie som er relevant i forhold til godkjent preparatomtale.

2.3 Oppsummering

Det finnes én relevant fase-III-studie (CT-020) med 676 pasienter (540 pasienter fikk ipilimumab). I denne studien ga ipilimumab i underkant av 4 måneder økt overlevelse sammenlignet med kreftvaksinen gp100. Etter 2 år levde 22-24 % av pasientene som fikk ipilimumab og 14 % av pasientene som fikk gp100.

De fleste pasientene opplevde bivirkninger, herunder diaré, kvalme, tretthet, nedsatt appetitt, feber og hudbivirkninger. Det var 10-15 % som fikk grad 3 og 4 immunrelaterte bivirkninger.

Legemiddelverket konkluderer med at ipilimumab har vist en klinisk relevant effekt i en aktuell pasientpopulasjon.

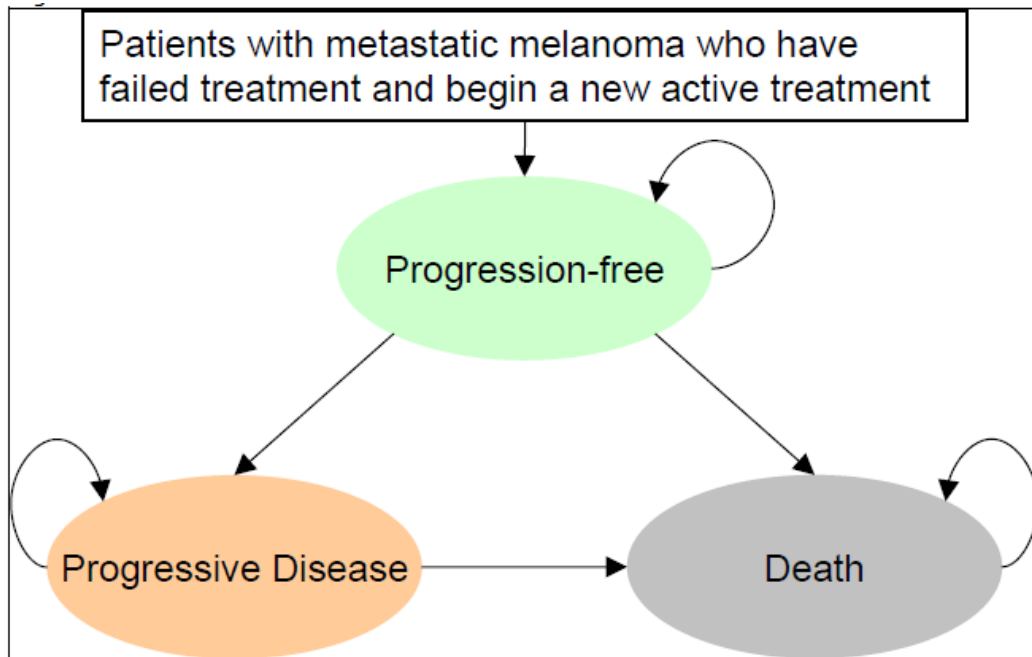
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV IPILIMUMAB (YERVOY)

3.1 Modell, metode og forutsetninger

BMS presenterer en helseøkonomisk analyse basert på en modell som er utviklet for svenske forhold. BMS har gjort noen tilpasninger til norske forhold. Dette er spesifisert nærmere under.

Modellen er en Markovmodell med tre primærstadier: Progresjonsfritt stadium, progrediert stadium og død. Alle pasienter trer inn i modellen gjennom det progresjonsfrie stadiet ved behandlingsoppstart. Basert på overgangssannsynligheter fordeles pasientene mellom de ulike stadiene inntil modellens tidshorisont nås, og kostnader og helseeffekter tilordnes disse. Modellen opererer med 3-ukers sykluser ettersom ipilimumab doseres hver 3. uke i uke 1-10. Pasienter som har beveget seg til stadiet for progrediert sykdom, befinner seg i dette stadiet til død inntreffer. Modellen gir ikke mulighet for å bevege seg tilbake til det progresjonsfrie stadium. Således indikerer dette at ipilimumab ikke har en helbredende effekt. Stadiet død er modellens absorberende stadium.

Figur 2 Den helseøkonomiske modellens struktur



3.1.1 Analyseperspektiv

De helseøkonomiske resultatene belyses gjennom et helsetjenesteperspektiv. Dette innebærer at behandlingskostnader, helsetilstandskostnader og bivirkningskostnader inkluderes. Indirekte kostnader som for eksempel produktivitetstap er ikke inkludert.

3.1.2 Pasientpopulasjon

Pasientene i modellen gjenspeiler pasientpopulasjonen fra registreringsstudien CT-020. Pasientene var i gjennomsnitt 56,2 år gamle. 98 % av pasientene hadde sykdom i stadium IV, og samtlige pasienter hadde gjennomgått minst en tidligere behandling.

3.1.3 Intervensjon

Ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke. Antall injeksjoner er hentet fra CT-020.

3.1.4 Komparator

I modellen sammenlignes ipilimumab med «best supportive care» (BSC).

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effekt

Følgende to parametere hentes fra CT-020: Sannsynlighet for å være i live ved hver gitte syklus i modellen, og sannsynlighet for å være progresjonsfri ved hver gitte syklus i modellen.

For ipilimumab hentes overlevelseshdata fra ipilimumab monoterapi-armen i CT-020, mens for BSC-armen hentes overlevelseshdata fra gp100-armen i CT-020.

Modellering av overlevelse starter når studiedata tar slutt. I helseøkonomiske modeller er det vanlig å tilpasse parametriske funksjoner til Kaplan-Meierdata, og deretter anta at den parametriske funksjonen som best passer Kaplan-Meierdata også gir den mest korrekte prognosen for fremtidig overlevelse. For hver av armene i modellen har BMS testet overensstemmelse mellom studiedata og hhv. eksponensiell, log-logistisk, log-normal og Weibull-fordeling. AIC (Akaike's Information Criterion)-testresultater ble brukt for å sjekke hvilke av de parametriske funksjonene som hadde best tilpasning til studiedata fra CT-020.

Når det gjelder ekstrapolering av totaloverlevelse for ipilimumab i modellen, passer denne metoden dårligere. Dette fordi Kaplan-Meierkurven for totaloverlevelse for ipilimumab får en platåliggende effekt etter ca. 2 år. De parametriske funksjonene fanger ikke opp den platåliggende effekten. Den parametriske funksjonen med «minst dårlig» overensstemmelse med OS-kurven var den log-normale.

For ipilimumab brukes i stedet hazard-raten mellom måned 24-36 i CT-020 til å bestemme helningen på den delen av overlevelseshkurven som ekstrapoleres. Dette gir en langsommere tid til død enn en parametrisk funksjon (log-normal). Mortaliteten er likevel høyere enn bakgrunns mortaliteten i Sverige.

Tabell 6 Metode for ekstrapolering av totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) brukt i modellen

	Ipilimumab	BSC
Ekstrapolering av OS	Hazard rate for måned 24-36	Log-normal
Ekstrapolering av PFS	Log-logistisk	Log-logistisk

Bivirkninger

For ipilimumab inkluderes grad 3 og 4-bivirkninger fra CT-020 i modellen.
For BSC inkluderes ingen bivirkninger.

Helsenytte

I base-case bruker BMS nytteverdier fra pasienter som besvarte livskvalitetsinstrumentet EORTC QLQ-C30 i registreringsstudien CT-020. Dette instrumentet inneholder fem funksjonsskalaer, fire symptomskalaer, fem separate spørsmål og ett globalt livskvalitetsmål. EORTC-QLQ-C30-verdiene transformeres til EORTC-8D ved hjelp av en algoritme utviklet ved University of Sheffield (16). Verdsettingen er gjort ved Time-Trade-Off (TTO) med 350 representanter for normalbefolkningen i Storbritannia.

Svar fra EORTC-QLQ-C30 ble innsamlet i uke 1, 12 og 24 i CT-020. De individuelle pasientobservasjonene (n=971) transformeres til EORTC-8D, og det beregnes en gjennomsnittlig verdi for det progresjonsfrie stadiet og det progredierte stadiet. Det ser ut til å være små forskjeller i de ulike behandlingsalternativenes betydning for helsenytte, og derfor benyttes et gjennomsnitt for hele pasientpopulasjonen.

I en sensitivitetsanalyse er det brukt nytteenheter fra en normalbefolkning. Disse kommer fra en studie av Beusterien et al (17) som inkluderer 140 respondenter fra Storbritannia og Australia. I denne studien brukes Standard Gamble (SG) til å verdsette 13 helsetilstander ved malignt melanom. Nytteverdiene for stadiene «Stable disease» og «Progressive disease» brukes i den legemiddeløkonomiske analysen. Stadiene var definert i henhold til WHO's generelle definisjoner.

En oversikt over nytteenhetene fra de to kildene er vist i Tabell 7. Det er ingen forskjell i nyttevektene for progresjonsfritt stadium (0,80 og 0,801) mellom de to kildene. For det progredierte stadium er imidlertid nyttevekten betydelig lavere når data hentes fra normalbefolkningen (0,52), enn når data hentes fra pasienter (0,763).

Tabell 7 Nyttevekter brukt i den legemiddeløkonomiske analysen

	Nytteenhet	
	Base-case Kilde: CT-020 (EORTC QLQ-C30)	Sensitivitetsanalyse Kilde: Beusterien et al
Progresjonsfritt stadium	0,801	0,80
Progrediert stadium	0,763	0,52
Differanse	0,038	0,28

BMS skriver at det gjøres en konservativ tilnærming siden pasienter som lever lengre enn fem år i modellen, fortsatt klassifiseres i progrediert stadium med tilhørende lavere livskvalitet. Dette ansees som konservativt da det er sannsynlig at "langtidsoverlevende" vil verdsette sin helsetilstand høyere enn det pasienter i uke 12 og 24 i CT-020 gjør.

På forespørsel fra Legemiddelverket er det også gjort sensitivitetsanalyser med bruk av livskvalitetsdata fra SF-36 innsamlet i CT-020.

3.1.6 Kostnader (input data)

Kostnadene er hentet fra analysen som er utviklet for Sverige. De fire viktigste enhetskostnadene og prisen på ipilimumab er imidlertid norske. Disse enhetskostnadene er liggedøgn på sykehus, poliklinisk konsultasjon hos onkolog, konsultasjon hos fastlege samt hjemmebesøk av helsepersonell.

BMS argumenterer med at håndtering av pasienter med avansert melanom i stor grad er lik i Norge og Sverige, og at anbefalinger i nasjonale retningslinjer i stor grad samsvarer med hverandre. BMS skriver videre at det kan være fordelaktig å bruke disse svenske dataene, da disse er mer detaljerte og basert på god tilgang til offentlig statistikk.

Ressursbehov ved modellens ulike stadier og ved bivirkningshåndtering, har BMS samlet inn gjennom strukturerte intervjuer med fem svenske onkologer som alle hadde erfaring med melanombehandling og behandling med ipilimumab.

Kostnader for ipilimumab

Prisen for ipilimumab er vist i tabellen under. Kilde er Legemiddelverkets prisdatabase.

Tabell 8 Legemiddelkostnad ipilimumab

Legemiddel	Styrke	Mengde	Maks AUP	Maks AUP eks mva
Yervoy	5 mg/ml	10 ml (50 mg)	43 802,90	35 042,29
Yervoy	5 mg/ml	40 ml (200 mg)	175 106,50	140 085,16
		50 ml (250 mg)	218 909,40	175 127,46

Legemiddelkostnaden er beregnet på bakgrunn av en antagelse om at eksakt 250 mg ipilimumab administreres. For en pasient som veier 67 – 83 kg blir legemiddelkostnaden 175 127,46 NOK per infusjon (250 mg).

I CT-020 ble det gitt 4 doser ipilimumab i median og 3,39 doser i gjennomsnitt. Inkluderes reinduksjonsdosering, som ikke er en del av den godkjente preparatomtalen, var gjennomsnittlig antall doser 3,74. Dette betyr at marginalkostnaden for ytterligere en pasient bør estimeres til 4 doser, samtidig som den gjennomsnittlige kostnaden blir lavere jo flere pasienter som behandles.

Tabell 9 Kostnad for behandling med ipilimumab

Kostnad per dosering	175 127 NOK
Kostnad for 4 doseringer, godkjent preparatomtale	700 510 NOK
Kostnad for 3,3969 doseringer, gjennomsnitt i CT-020 eks. reinduksjon	594 890 NOK
Kostnad for 3,7405 doseringer, gjennomsnitt i CT-020 inkl. reinduksjon	655 057 NOK

I den helseøkonomiske modellen brukes gjennomsnittlig antall doseringssykluser fra CT-020 inkludert reinduksjon, dvs. 3,74 doseringer. Dette fordi det ikke er mulig å separere effektanalysene for de pasienter som fikk reinduksjon fra de som ikke fikk dette.

Kostnaden for administrering av ipilimumab er satt til 917,45 NOK. Dette er kostnaden for et besøk hos onkolog.

Kostnader for Best Supportive Care (BSC)

Kostnader for BSC består av smerte- og symptomlindrende legemidler (816,7 NOK/måned).

Kostnader for bivirkninger

For ipilimumab inkluderes grad 3- og 4- bivirkninger fra registreringsstudien CT-020. Samtlige grad 3- og 4- bivirkninger behandles enten poliklinisk eller ved innleggelse på sykehus.

For BSC inkluderes ikke bivirkninger siden dette ikke anses som en aktiv behandling.

Kostnader ved modellens ulike stadier

Videre er kostnader knyttet til grunnsykdommen ved de ulike stadiene i modellen inkludert:

- Før sykdomsprogresjon – inngår i modellstadiet progresjonsfri sykdom og er en kontinuerlig månedlig kostnad.
- Sykdomsprogresjon – en engangskostnad når pasienten går fra det progresjonsfrie stadiet til stadiet med progredierte sykdom.
- Etter sykdomsprogresjon – inngår i modellstadiet progredierte sykdom, og er en kontinuerlig månedlig kostnad.
- Palliativ behandling – en engangskostnad når pasienten beveger seg fra progredierte sykdom til død.

For pasienter som lever i mer enn fem år etter progresjon, reduseres den månedlige kostnaden for det progredierte modellstadiet til den månedlige kostnaden for det progresjonsfrie modellstadiet.

3.1.7 Diskontering

For å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år, skal de årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi. I en slik nåverdiberegning skal både helseeffekter og kostnader diskonteres med en rate tilsvarende den Finansdepartementet anbefaler for kalkulasjonsrenten, for tiden 4 prosent per år for tiltak som har moderat systematisk risiko. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Kalkulasjonsrenten er en realrente og dermed skal ikke prisene i den legemiddeløkonomiske analysen justeres for inflasjon (FIN 2005).

BMS har diskontert kostnader og helseeffekter med 4 prosent per år i samsvar med dette.

3.2 Resultater

BMS har valgt å presentere resultater fra den helseøkonomiske analysen for ulike tidshorisonter. Det oppgis fire ulike ICER (inkrementelle kostnadseffektrater) avhengig av om det modelleres med 10, 15, 20 eller 30 år.

Tabell 10 Inkrementelle kostnader og effekter samt kostnad per leveår vunnet og per QALY vunnet for tidshorisonter på hhv. 10, 15, 20 og 30 år.

	Ipilimumab	BSC	Forskjell
Tidshorisont 10 år			
Leveår (LY)	*	*	1,09
Kvalitetsjusterte leveår (QALY)	*	*	0,85
Kostnader	998.630	240.934	747.697
Inkrementell kostnad per vunnet leveår			685.111
Inkrementell kostnad per vunnet QALY			880.064
Tidshorisont 15 år			
Inkrementell kostnad per vunnet leveår			598.981
Inkrementell kostnad per vunnet QALY			771.534
Tidshorisont 20 år			
Leveår (LY)	*	*	1,33
Kvalitetsjusterte leveår (QALY)	*	*	1,03
Kostnader	1.005.427	242.579	762.848
Inkrementell kostnad per vunnet leveår			572.489
Inkrementell kostnad per vunnet QALY			738.038
Tidshorisont 30 år			
Leveår (LY)	*	*	1,37
Kvalitetsjusterte leveår (QALY)	*	*	1,06
Kostnader	1.007.683	242.710	764.972
Inkrementell kostnad per vunnet leveår			560.213
Inkrementell kostnad per vunnet QALY			722.498

* Anses for å være forretningshemmeligheter

3.3 Sensitivitetsanalyser

BMS har utført sensitivitetsanalyser for å belyse usikkerheten i analysene. En rekke faktorer slik som helsekostnader, pris på ipilimumab, reinduksjon, nyttevekter og ekstrapolering varieres for de ulike tidshorisont-scenariene.

Tabell 11 Sensitivitetsanalyser

Tidshorisont med sensitivitetsanalyser	Kostnad (NOK) per vunnet leveår (LY)	Kostnad (NOK) per vunnet QALY
10 år	685.111	880.064
Helsetilstandskostnader: + 30 %	718.952	923.535
Helsetilstandskostnader: -30 %	655.621	842.182
Rabatt på ipilimumab: 10 %	625.089	802.962
Nyttevekter fra Beusterien (normalbefolkning)	685.111	1.031.128
Nyttevekter fra SF-36 (CT-020)	685.111	1.091.717
Ekstrapolering av OS for ipi: Parametrisk (log-normal)	740.663	949.790
15 år	598.981	771.534
Helsetilstandskostnader: + 30 %	630.742	812.444
Helsetilstandskostnader: -30 %	570.973	735.457
Rabatt på ipilimumab: 10 %	547.261	704.915
Nyttevekter fra Beusterien (normalbefolkning)	598.981	929.259
Nyttevekter fra SF-36 (CT-020)	598.981	956.261
Ekstrapolering av OS for ipi: Parametrisk (log-normal)	661.391	850.255
20 år	572.489	738.038
Helsetilstandskostnader: + 30 %	603.624	778.177
Helsetilstandskostnader: -30 %	544.920	702.497
Rabatt på ipilimumab: 10 %	523.329	674.662
Nyttevekter fra Beusterien (normalbefolkning)	572.489	896.737
Nyttevekter fra SF-36 (CT-020)	572.489	914.499
Ekstrapolering av OS for ipi: Parametrisk (log-normal)	631.773	812.945
30 år	560.213	722.498
Helsetilstandskostnader: + 30 %	591.063	762.285
Helsetilstandskostnader: -30 %	532.844	687.200
Rabatt på ipilimumab: 10 %	512.926	660.629
Nyttevekter fra Beusterien (normalbefolkning)	560.213	881.459
Nyttevekter fra SF-36 (CT-020)	560.213	895.133
Ekstrapolering av OS for ipi: Parametrisk (log-normal)	611.395	787.234

3.3.1 Resultater fra probabilistiske sensitivitetsanalyser

BMS har også foretatt probabilistiske sensitivitetsanalyser for å vurdere sannsynligheten for kostnadseffektivitet ved ulike grader av betalingsvillighet. Resultatene fra disse er presentert i tabellen under.

Tabell 12 Probabilistiske sensitivitetsanalyser for ipilimumab oppgitt i betalingsvillighet (NOK)

Tidshorisont	50 % sannsynlighet for kostnadseffektivitet		90 % sannsynlighet for kostnadseffektivitet	
	NOK pr. QALY	NOK pr. leveår	NOK pr. QALY	NOK pr. leveår
10 år	870 000	680 000	1 110 000	710 000
20 år	720 000	570 000	1 000 000	620 000
30 år	710 000	560 000	940 000	610 000

3.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht PICO

Populasjon

Pasientene i modellen er fra CT-020. Legemiddelverket vurderer at disse er representative for pasienter som vil være aktuelle for behandling med ipilimumab i norsk klinisk praksis, se kapittel 2.2.1.

Intervensjon

I CT-020 ble reinduksjon gitt til 8 pasienter i gruppen ipilimumab monoterapi. Pasientene fikk ytterligere 1-3 kurer, og hver reinduksjons-syklus bestod av 4 doser. Av disse 8 pasientene fikk 1 pasient komplett respons (CR), 2 pasienter partiell respons (PR), 3 pasienter stabil sykdom (SD) og 2 pasienter progresjon (PD) etter reinduksjon.

Selv om reinduksjonsbehandling ikke er godkjent for ipilimumab, bekrefter det medisinske fagmiljøet at det vil være aktuelt å gi reinduksjon i norsk klinisk praksis til pasienter som har hatt respons på ipilimumab-behandling, men som senere får progresjon. Det er en oppfatning om at dersom pasienten har respondert på ipilimumab første gang, kan dette være en indikasjon på at de vil respondere flere ganger.

På bakgrunn av dette synes det riktig at pasientene som fikk reinduksjon i CT-020 er inkludert i den legemiddeløkonomiske analysen, både når det gjelder ipilimumab-kostnad og effektdata. Dette vil imidlertid kun gjelde for den første fasen av modellen som bruker studiedata direkte.

For den neste fasen av modellen, der effektdata er ekstrapolert, er reinduksjon imidlertid ikke inkludert. Dette mener Legemiddelverket ikke er realistisk i forhold til hva som kan forventes i klinisk praksis. I løpet av oppfølgingstiden i CT-020 på 4,5 år var det flere

pasienter som fikk reinduksjon. Når modellen ekstrapoleres i ytterligere 5,5 – 25,5 år synes det underlig at det ikke tas hensyn til reinduksjon også i denne perioden.

Reinduksjon har stor betydning for kostnadene. Legemiddelkostnaden alene er vel 700 000 NOK for en reinduksjon med 4 doser ipilimumab.

Videre kan det stilles spørsmål ved om de ekstrapolerte overlevelseskurvene ville være forskjellige avhengig av om det gis reinduksjon eller ikke. Kaplan-Meier-kurven fra CT-020 er basert på at noen av pasientene har fått reinduksjon. Når denne kurven brukes som utgangspunkt for ekstrapolering av overlevelse, vil modellen inkludere en eventuell mereffekt av reinduksjon på overlevelse, uten å ta hensyn til eventuell merkostnad.

I de øvrige ipilimumab-studiene som er omtalt i kapittel 2 er det gitt vedlikeholdsdose med ipilimumab hver 12. uke til pasienter med stabil sykdom eller objektiv respons.

Det vil si at alle overlevelsesdata fra kliniske studier er basert på at det gis påfølgende doser med ipilimumab etter induksjon, enten som vedlikehold eller som reinduksjon. Legemiddelverket mener reinduksjon bør inkluderes i hele modellperioden. Dette vil øke kostnadene for ipilimumab og dermed gi en høyere ICER.

Komparator

Ipilimumab er godkjent til pasienter som er tidligere behandlet. I norsk klinisk praksis vil dette ofte være pasienter som tidligere er behandlet med DTIC. I andrelinje finnes det i dag ingen etablert behandling utover utprøvende behandling i kliniske studier.

Legemiddelverket mener at valg av Best Supportive Care (BSC) som komparator synes rimelig.

Utfallsmål

De viktigste helsemessige og økonomiske utfallene synes å være med i den legemiddeløkonomiske analysen.

3.4.2 Modellstruktur

Legemiddelverket anser valg av en Markovmodell med tre stadier (progresjonsfri, progrediert og død) som hensiktsmessig med hensyn på legemidlets indikasjon.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Effektdata

Tabellen under viser fordelingen av pasienter i de tre modellstadiene (progresjonsfri, progrediert, død) over tid for hhv. pasienter som får ipilimumab og pasienter som får BSC. Tabellen viser fordelingen for hvert år de ti første årene, og deretter hvert femte eller tiende år. De største endringene skjer de første 10 årene, deretter er endringene små.

Tabell 13 Fordeling av pasienter i modellstadiene over tid

	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år	6 år	7 år	8 år	9 år	10 år	15 år	20 år	30 år
Progresjonsfri													
Ipi	13 % n=18	9 % n=12	8 % n=11	7 % n=10	5 % n=7	3 % n=4	2 % n=3	2 % n=3	1 % n=1	1 % n=1	0	0	0
BSC	4 % n=5	2 % n=3	2 % n=3	1 % n=1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Progrediert sykdom													
Ipi	33 % n=45	14 % n=19	12 % n=16	13 % n=18	14 % n=19	13 % n=18	11 % n=15	10 % n=14	8 % n=11	7 % n=10	4 % n=6	2 % n=3	0
BSC	22 % n=30	12 % n=16	6 % n=8	3 % n=4	2 % n=3	1 % n=1	1 % n=1	1 % n=1	0	0	0	0	0
Død													
Ipi	54 % n=74	76 % n=104	80 % n=110	80 % n=110	81 % n=111	84 % n=115	86 % n=118	88 % n=121	90 % n=123	92 % n=126	96 % n=132	98 % n=134	100 % n=137
BSC	73 % n=99	86 % n=117	93 % n=127	96 % n=131	98 % n=133	99 % n=135	99 % n=135	99 % n=135	100 % n=136	100 % n=136	100 % n=136	100 % n=136	100 % n=136

Tabellen illustrerer at overlevelsesdata i modellen er basert på et lite pasientantall. Dette bidrar til usikkerhet i modellen. Ved 5 år er det 26 pasienter (19 %) i ipilimumab-gruppen og 3 pasienter (2 %) i BSC-gruppen som fortsatt lever.

Overlevelse er i starten basert på rene studiedata fra CT-020, deretter er overlevelsesdata ekstrapolert. Starttidspunkt for ekstrapolering for hver av armene i modellen er vist i Tabell 14.

Tabell 14 Starttidspunkt for ekstrapolering av overlevelsesdata

	OS ipi	PFS ipi	OS BSC	PFS BSC
Ekstrapolering starter fra måned:	55	47	45	35
%-andel i live	20 %	12 %	7 %	12 %

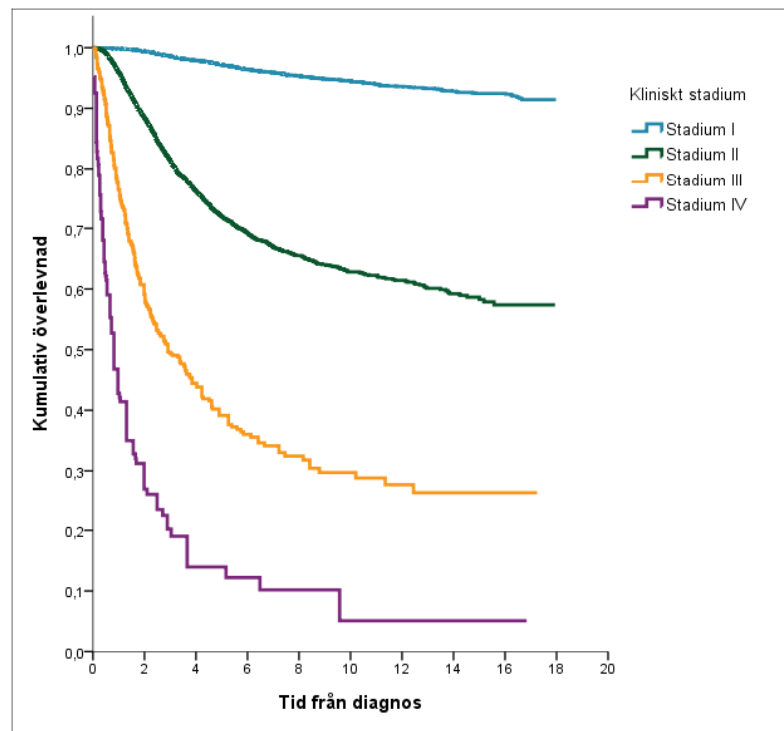
OS = totaloverlevelse. PFS = progresjonsfri overlevelse

Tandvårds- og läkmedelsförmånsverket (TLV) i Sverige (18) valgte å starte ekstrapolering fra måned 24 siden dette er det siste tidspunktet hvor det fortsatt finnes minst 10 % overlevende i samtlige grupper i CT-020. Ved en tidshorisont på 10 år ga dette en økning i ICER på ca. 150 000 svenske kroner pr. QALY sammenlignet med å starte ekstrapolering når studiedata tar slutt.

Effektdata for BSC-armen i modellen settes lik effektdata for gp100-armen i CT-020. Effekten av gp100 på overlevelse hos melanompasienter er ikke nøyaktig kjent. BMS mener at overlevelsen som ble vist for gp100 i CT-020 ikke skiller seg fra den som er dokumentert for BSC i publisert litteratur, og viser til en upublisert metaanalyse av Wada et al 2011 (19).

Stadium IV melanom har en 5-årsoverlevelse på 5-15 % (20). Registerdata viser at en liten andel pasienter med avansert melanomsykdom overlever i lengre tid. Figur 3 under viser 15 års overlevelse fra svensk melanomregister. Av denne fremgår det at også for gruppen med stadium IV melanom finnes det pasienter som fortsatt er i live 15 år etter diagnose.

Figur 3 Femtenårs overlevelse for ulike stadier av melanom i det svenske melanomregisteret. Kilde: BMS



I modellen er det for BSC-armen kun 2 % av pasientene som er i live ved 5 år, og etter knappe 9 år er alle døde. Populasjonen i CT-020 er riktignok tidligere behandlet, og kan ikke uten videre sammenlignes med populasjonene som ligger til grunn for overlevelsesdataene som er presentert over. EMA har påpekt at median overlevelse for gp100 på 6,4 måneder i CT-020 er noe lavere enn det som er sett i andre nylige fase-III-studier hvor median overlevelse har vært rundt 7-8 måneder (13).

Legemiddelverket mener det kan stilles spørsmål ved om den overlevelsen som er modellert for BSC-armen er lavere enn det som kan forventes i klinisk praksis. Dette vil i så fall bety at den legemiddeløkonomiske analysen overestimerer kostnadseffektiviteten for ipilimumab.

Ekstrapolering av effektdata

Metoden som brukes for å ekstrapolere overlevelsesdata synes adekvat. BMS har vist at flere ulike parametriske funksjoner har blitt vurdert og sammenlignet, og AIC-test ble brukt til å finne den parametriske funksjonen som passet best til CT-020-data.

For totaloverlevelse i ipilimumab-armen ekstrapoleres effekten utover måned 55 basert på hazard-rate-funksjon for perioden 24-36 måneder. Sensitivitetsanalyser viser at ekstrapolering av overlevelse for ipilimumab er en viktig parameter i den legemiddeløkonomiske analysen. Ved bruk av parametrisk funksjon (log-normal) for ekstrapolering av totaloverlevelse for ipilimumab øker ICER i størrelsesorden 100.000-200.000 NOK pr. QALY, avhengig av tidshorisont.

Helsenyttedata

Tabellen under viser nytteenheter for progresjonsfritt stadium og progrediert stadium basert på hhv EORTC QLQ-C30, Beusterien (17) og SF-36.

Tabell 15 Nyttevekter for progresjonsfritt og progrediert stadium fra ulike kilder

	Nytteenheter (helserelatert livskvalitetsvekt)		
	EORTC QLQ-C30	Beusterien et al	SF-36
Progresjonsfritt stadium	0,801	0,80	0,64
Progrediert stadium	0,763	0,52	0,62

I base-case bruker BMS nytteverdier fra pasienter som besvarte livskvalitetsinstrumentet EORTC QLQ-C30 i registreringsstudien CT-020. EORTC QLQ-C30 er et av de mest brukte livskvalitetsinstrumentene ved kreft. Dette er ikke et preferanse-basert instrument og gir en beskrivelse heller enn en verdsetting av helse. En usikkerhet ved dette instrumentet er transformasjonen fra beskrivelsen av helse samlet inn via EORTC QLQ-C30 til den kvantitative målbare helsenytten i EORTC-8D. Denne metoden er beskrevet i HEDS Discussion Paper 10/01 fra University of Sheffield (16), men metoden er ikke publisert etter det Legemiddelverket kjenner til. Transformasjonen til EORTC-8D kan derfor anses som mer usikker sammenlignet med bruk av publiserte, mer anerkjente mapping-metoder.

I en sensitivitetsanalyse brukes helsenyttedata fra en normalbefolkning, publisert av Beusterien (17). EORTC QLQ-C30 og Beusterien gir omtrent like nyttevekter for progresjonsfritt stadium, men det er en større forskjell mellom nyttevektene for progrediert stadium. BMS skriver at denne forskjellen muligens kan tilskrives at det i EORTC QLQ-C30 var pasientenes egne vurderinger som ble lagt til grunn, og at disse kjenner sin sykdom bedre enn friske fra normalbefolkningen. Det er gjennomgående slik at pasienter tilordner sykdommer høyere livskvalitet enn friske personer som får beskrevet sykdommen gjør.

I CT-020 ble det også samlet inn helsenyttedata ved bruk av SF-36. BMS brukte ikke disse dataene i den innsendte legemiddeløkonomiske analysen, og begrunnet dette med at det ikke var gjort statistiske analyser for SF-36-dataene i den kliniske studierapporten, og at resultatene kun var oppgitt pasient for pasient, angivelig fordi antall innsamlede observasjoner var få. På spørsmål fra Legemiddelverket opplyser imidlertid BMS at antall pasientobservasjoner for SF-36 var 963. Til sammenligning var antall observasjoner 971 for EORTC QLQ-C30. BMS opplyste at begrunnelse for hvorfor det ikke var gjort statistiske analyser med SF-36 var feilaktig gjengitt i den innsendte dokumentasjonen. Begrunnelsen var ikke at antall observasjoner var *få*, men at antall observasjoner var *færre*. Legemiddelverket på sin side mener at en forskjell på 8 observasjoner er irrelevant som begrunnelse for å velge en analysemetode fremfor en annen når antallet observasjoner likevel er over 950 for begge.

Legemiddelverket bemerker at det er store forskjeller i nytteenhetene basert på EORTC QLQ-C30 og SF-36, selv om disse er innsamlet fra samme pasientpopulasjon i CT-020. Dette tyder på at verktøyene med ulik grad fanger opp ulike aspekter ved pasientenes livskvalitet.

Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser skal det som hovedregel brukes et generisk instrument for måling av livskvalitet. Videre finnes det en validert metode for å mappe SF-36-data til SF-6D (21).

Legemiddelverket ba derfor BMS om en sensitivitetsanalyse med nyttevekter basert på SF-36 og en redegjørelse av styrker og svakheter for nyttevektene basert på hhv. EORTC QLQ-C30, Beusterien og SF-36.

En sensitivitetsanalyse med helsenyttedata fra SF-36 mappet til SF-6D ga en ICER på vel 1 mill. NOK pr QALY med en tidshorisont på 10 år. Dette er en økning på vel 200 000 NOK pr. QALY sammenlignet med analysen med helsenyttedata fra EORTC QLQ-C30.

BMS mener at helsenyttedata fra EORTC QLQ-C30 er å foretrekke fremfor SF-36, hovedsakelig på bakgrunn av følgende argumenter:

- Progresjonsfri helsenytte fra EORTC QLQ-C30 tilsvarer Beusterien, mens dette ikke er tilfelle for SF-36.
- EORTC QLQ-C30 benytter TTO for verdsetting, mens SF-36 bruker SG
- Leger BMS har vært i kontakt med hevder at progresjonsfri helsenytte nærmere 0,8 (fra EORTC QLQ-C30 og Beusterien) bedre beskriver pasienter enn 0,64 fra SF-36.

I tillegg mener BMS at SF-36 og EORTC QLQ-C30 i stor grad er overlappende, men at EORTC QLQ-C30 har flere dimensjoner. På den annen side skriver BMS at en fordel med å bruke SF-36 er at mappingen fra dette instrumentet er eldre og mer «validert».

Et gjennomgående argument BMS har for å velge helsenyttedata fra EORTC QLQ-C30 er at denne gir høyere helsenytte for progredierte sykdomsstadium, og at dette stadiet både skal representere pasienter som lever i 4-5 år etter behandling og pasienter som nylig har progrediert.

Legemiddelverket anerkjenner bruk av pasienter for beskrivelse av helsetilstander og bruk av normalbefolkningen for verdsetting av disse, slik det er gjort ved hjelp av EORTC QLQ-C30. Legemiddelverket finner også at bruken av EORTC QLQ-C30 er såpass utbredt at dette verktøyet ikke er uten validitet. Allikevel synes det noe underlig at livskvalitetsvekter for gp100-gruppen ligger under det som oppgis for begge ipilimumab-armene med tanke på at dette var en blindet studie og med tanke på bivirkninger av ipilimumab. Det kan synes som om enten verktøyet EORTC QLQ-C30 eller tidspunkt for innsamling ikke fanger opp forskjeller i bivirkningsforekomst for de ulike behandlingsalternativene. Legemiddelverket støtter BMS i antagelsen om at pasienter som lever 4-5 år etter behandling sannsynligvis har en høyere livskvalitet enn de som akkurat har fått behandling, men at det er usikkert hvor høy livskvalitet dette stadiet i utgangspunktet burde tilordnes. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at dette ikke nødvendigvis representerer en konservativ antagelse.

Legemiddelverket finner det problematisk at livskvalitetsdata innhentet ved hjelp av disse tre ulike metodene resulterer i såpass forskjellige resultater. Hver av de tre metodene har styrker og svakheter. Legemiddelverket velger derfor å bruke et gjennomsnitt av ICER for hver av de tre ulike metodene.

3.4.4 Kostnadsdata

Av sensitivitetsanalyser kommer det klart frem at kostnader tilknyttet helsetilstandene i modellen er av underordnet betydning i forhold til prisen på ipilimumab.

3.4.5 Tidshorisont

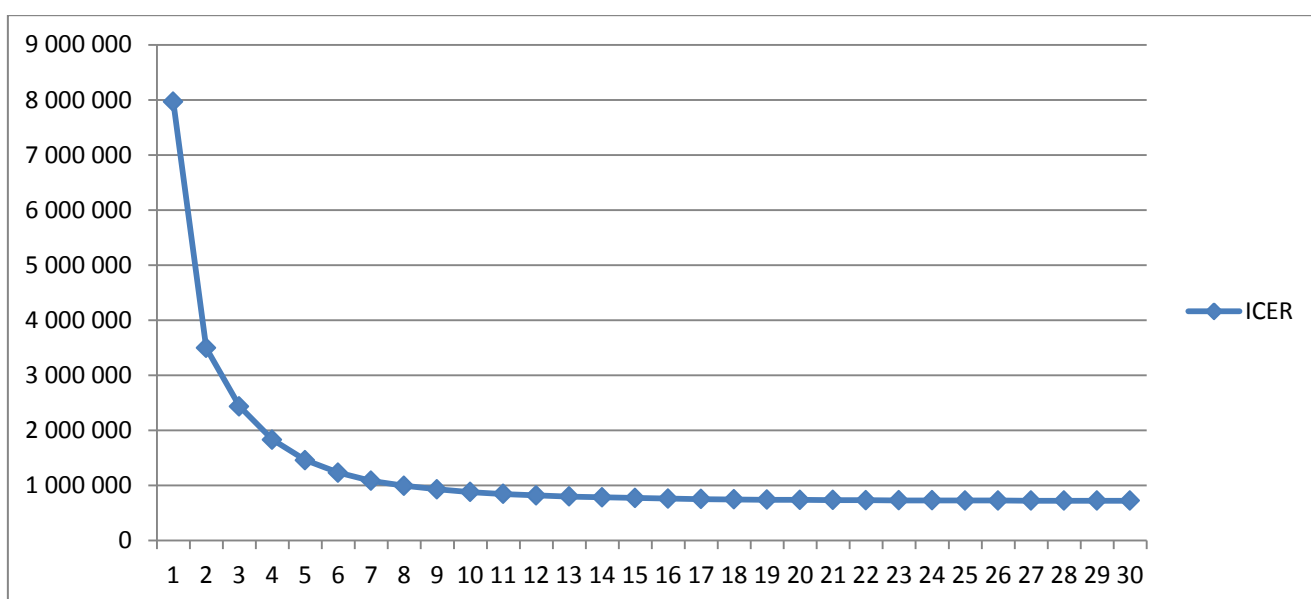
Et sentralt moment i vurderingen av ipilimumab er valg av tidshorisont for å få en adekvat gjengivelse av overlevelsesdata. Det er ca. 20 % av pasientene i ipilimumab-armen som er i live etter registreringsstudien slutt ved 55 måneder, og det rimelig at disse pasientene lever videre en gitt periode også etter studieslutt.

BMS velger å presentere resultater for fire ulike tidshorisonter; 10, 15, 20 og 30 år. BMS argumenterer for at man på bakgrunn av foreliggende data minst bør velge en tidshorisont på 15 år.

Tandvårds- og läkmedelsförmånsverket (TLV) i Sverige skriver i sin rapport "Hälsoekonomisk kunskapsunderlag" for ipilimumab at "...antaganden som bäst speglar den informationen som i nuläget är tillgänglig är att...välja en tidshorisont för extrapoleringen om 10 år" (18).

Legemiddelverket har sett på hvilke utslag det gir for kostnadseffektiviteten av ipilimumab at tidshorisonten varieres, se figur under. Figuren viser at betydningen av tidshorisont for ICER er sterkt avtagende med økende tidshorisont, og flater ut for tidshorisonter på mer enn 10 år. Dette illustrerer at det er langtidsoverlevelsen hos en liten andel av pasientene som veier opp for den høye initielle kostnaden ved å behandle alle pasientene.

Figur 4 Sammenheng mellom ICER og tidshorisont. Utgangspunktet er basecase i legemiddeløkonomisk analyse av BMS.



På bakgrunn av dette finner Legemiddelverket det lite interessant å vurdere de fire tidshorisontene presentert av BMS opp mot hverandre. Det er i stedet særlig viktig og relevant å vurdere om en tidshorisont på inntil 10 år kan aksepteres.

Som diskutert tidligere i kapittel 3.4, mener Legemiddelverket det er knyttet usikkerhet til flere parametere i den legemiddeløkonomiske analysen:

- Ekstrapolering av overlevelse for ipilimumab
- Klinisk utvikling for pasienter som er i live ved studieslutt, herunder behov for reinduksjon med ipilimumab og betydningen av dette for kostnadene.
- Overlevelsen som er modellert for BSC-armen, basert på gp100 effektdata fra CT-020, kan være lavere enn det som er rimelig å forvente i klinisk praksis.

Dette er parametere som først og fremst bidrar til usikkerhet i den modellfasen som er ekstrapolert, dvs. etter at studiedata fra CT-020 tar slutt. Dette er også parametere som har avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten til ipilimumab. Det kan derfor synes rimelig å velge en kortere tidshorisont for å redusere denne usikkerheten.

På bakgrunn av den samlede usikkerheten finner Legemiddelverket det vanskelig å akseptere en tidshorisont på lengre enn 10 år.

3.5 Oppsummering

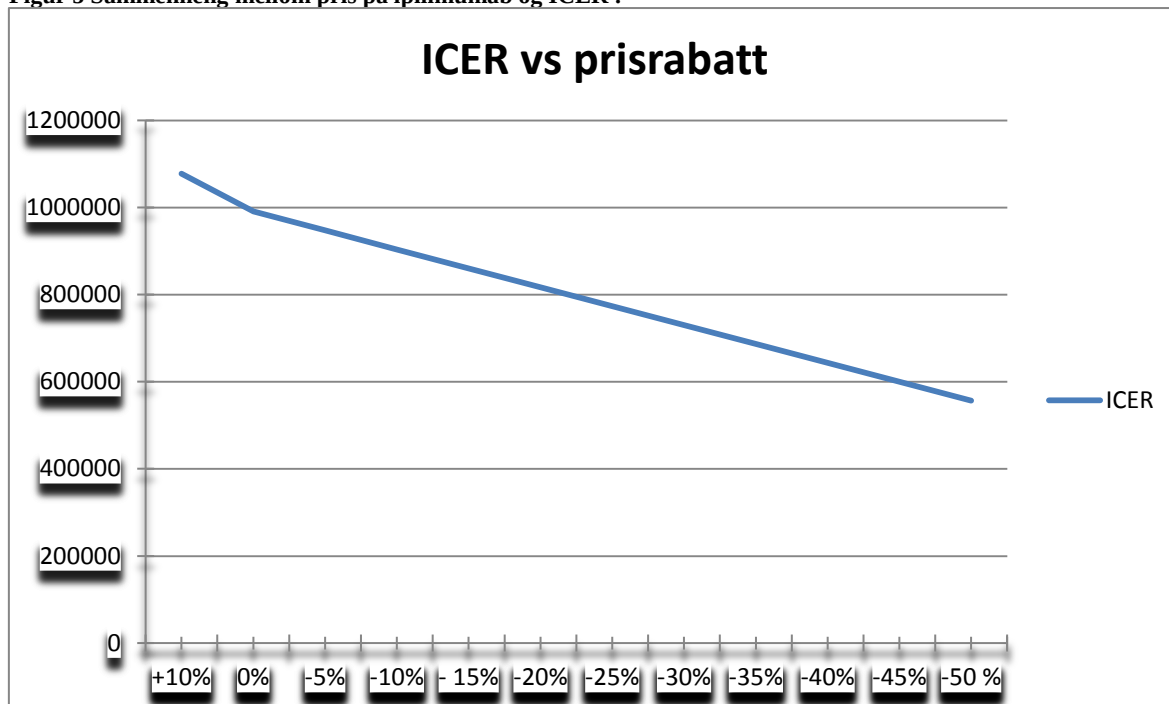
Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at ipilimumab har en kostnadseffektivitet på 990 739 NOK pr QALY. Dette er med en tidshorisont på 10 år og med et snitt av livskvalitetsdata fra ulike kilder. Prisen på ipilimumab er den faktoren som påvirker resultatet av analysen mest.

Anslaget på kostnadseffektiviteten av ipilimumab er usikkert. Legemiddelverket mener det er knyttet usikkerhet til flere parametere i den legemiddeløkonomiske analysen av ipilimumab. Dette gjelder i hovedsak:

- Valg av kilde for helsenyttedata (EORTC QLQ-C30, Beusterien og SF-36)
- Ekstrapolering av overlevelse for ipilimumab
- Ekstrapolering av overlevelse for BSC
- Det er usikkert om bruk av gp100 som komparator i CT-020 kan ha overestimert effekten av ipilimumab på overlevelse. Det kan bety at den overlevelsen som er modellert for BSC-armen, basert på gp100 effektdata fra CT-020, er lavere enn det som kan forventes i klinisk praksis. Dette tilsier at ICER kan være høyere.
- Reinduksjon er ikke med i den godkjente preparatomtalen til ipilimumab, men vil trolig bli brukt i norsk klinisk praksis. I den legemiddeløkonomiske analysen er det ikke tatt hensyn til reinduksjon for hele modellperioden. Inkludering av flere reinduksjoner i analysen ville øke kostnadene for ipilimumab, og dermed gi en høyere ICER.

Prisen på ipilimumab er den faktoren som påvirker kostnadseffektiviteten mest. Figur 5 viser at sannsynligheten for at ipilimumab skal vurderes som kostnadseffektivt øker hvis prisen reduseres.

Figur 5 Sammenheng mellom pris på ipilimumab og ICER .



4 BUDSJETTKONSEKVENSER

4.1 Budsjettkonsekvenser beregnet av BMS

BMS har beregnet budsjettmessige konsekvenser. Beregningene er gjort for følgende to scenarier:

- Ipilimumab i 2. linje, dvs. i henhold til godkjent preparatomtale.
- På Legemiddelverkets forespørsel er det også beregnet budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 1. linje. Dette er bruk utenfor godkjent preparatomtale, men det medisinske fagmiljøet bekrefter at det i noen tilfeller kan være aktuelt å bruke ipilimumab i 1.linje.

Legemiddelkostnaden for ipilimumab beregnes fra maks AUP inkl. mva. gjeldende pr 11.10.2012. I analysen antas en dose på 250 mg per infusjon. Dette tilsvarer en ampulle på 10 ml (43 803 NOK) og 1 ampulle på 40 ml (175 106 NOK) til en total kostnad på 218 909 NOK. Multiplisert med gjennomsnittlig antall doseringer på 3.74 per pasient (fra CT-020, inkludert reinduksjon) gir dette en legemiddelkostnad pr pasient på 818 720 NOK. Det forutsettes at det ikke skjer prisendringer i budsjettperioden.

BMS legger også inn en merkostnad for håndtering av bivirkninger av ipilimumab. Det er kostnader for grad 3 og 4 bivirkninger fra CT-020 som er inkludert.

I tillegg er det inkludert en merkostnad for å diagnostisere pasienter som kan være aktuelle for behandling med ipilimumab.

Budsjettkonsekvensene er beregnet for hvert år de fem neste årene (2013-2017).

Budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 2. linjebehandling

Budsjettanalysen tar utgangspunkt i en estimert pasientpopulasjon som vist i tabellen under.

Tabell 16 Estimert pasientpopulasjon i Norge aktuell for behandling med ipilimumab i 2.linje. Kilde:BMS

Prognostisering av antall pasienter	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Kommentarer
Antall døde	345	352	359	367	374	381	Da medianoverlevelsen for pasienter med avansert malignt melanom er mindre enn 1 år brukes mortalitet som en proxy for insidensen av avansert sykdom. Kilde SSB - dødsårsaker. Økning med 7,15 pasienter/år
Aktuelle for 2. linjes behandling	158	161	164	168	171	174	45.7% anses utgjøre populasjon som er egnet for behandling i 2.linje. Kilde MELODY studien
Ikke egnet for behandling med ipilimumab	47	48	49	50	51	52	30% av 2.linje populasjonen vil ikke være egnet for behandling med ipilimumab grunnet kontraindikasjon, ko-morbiditet samt bruk av BRAF hemmere i 2.linje
Deltagelse i klinisk utprøving	47	48	49	50	51	52	Ihht.de norske retningslinjene er deltagelse i klinisk utprøving standardbehandling i dag. Til tross for at flere nye legemidler er under utvikling anslår vi 30% av pasientene i 2. linje fortsatt vil inngå i studier
Aktuelle for behandling med ipilimumab	63	64	66	67	68	70	

Siden det ikke finnes annen etablert 2. linjebehandling, antar BMS at ipilimumab ikke vil foretrekke annen behandling.

Budsjettkonsekvenser beregnet av BMS er vist i tabellen under.

Tabell 17 Basecase budsjettkonsekvenser 2. linjebehandling. Kilde: BMS

Godkjent indikasjon	2013	2014	2015	2016	2017
Population för ipilimumab	64	66	67	68	70
Kostnad för ipilimumab	52 725 984	53 796 068	54 866 153	55 936 238	57 006 322
Kostnad för biverkninger	243 195	248 130	253 066	258 002	262 938
Kostnad radiologi	301 877	308 004	314 130	320 257	326 384
Totalt (NOK)	53 271 056	54 352 203	55 433 350	56 514 496	57 595 643

Da analysene er basert på en rekke antagelser, har BMS også foretatt sensitivitetsanalyser for de budsjettmessige konsekvensene, som vist i tabellen under.

Tabell 18 Sensitivitetsanalyser budsjettkonsekvenser 2. linjebehandling. Kilde: BMS

	2013	2014	2015	2016	2017
20% inte aktuelle for ipi och 20% i studier	79 755 645	81 374 302	82 992 959	84 611 616	86 230 273
25% inte aktuelle for ipi och 25% i studier	66 513 350	67 863 252	69 213 154	70 563 056	71 912 958
35% inte aktuelle for ipi och 35% i studier	40 028 761	40 841 153	41 653 545	42 465 937	43 278 328
10% LIS rabatt på basecase	47 998 457	48 972 596	49 946 734	50 920 873	51 895 011
Med 3.39 doser (uten re-induksjon) på basecase	48 336 806	49 317 811	50 298 816	51 279 822	52 260 827

Budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling

I budsjettanalysene for en eventuell bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling, har BMS tatt hensyn til at også vemurafenib (Zelboraf) brukes i 1. linjebehandling. Prognose for populasjon indisert for 1. linje behandling gjengis i tabellen nedenfor.

Tabell 19 Estimert pasientpopulasjon aktuell for 1. linjebehandling med ipilimumab. Kilde: BMS

	2013	2014	2015	2016	2017	Kommentarer
Mortalitet	352	359	367	374	381	Då medianöverlevnaden vid metastatisk melanom är <1 år används mortalitet som en proxy för incidensen av metastatisk sjukdom. Källa SSB - dödsårsaker. Ökning med 7,15 patienter/år
Aktuelle for 1:a linje behandling	295	301	306	312	318	83.6% (649/776) får behandling i 1.linje. Källa MELODY studien
Behandling med vemfenuranib	118	120	123	125	127	50% av melanom patienter är BRAFmut+. 80% av BRAFmut+ får vemfenuranib i 1.linje. Dvs 40% av 1st line får Zelboraf
Inte kandidater for behandling med ipilimumab	27	27	28	28	29	40% av 1st line populasjonen antas få behandling med Zelboraf. Av de resterende 60% anslås 15% ikke å være kandidater for behandling med ipilimumab grunnet kontraindikasjon, forsiktighetsregler, autoimmun sykdom, annen ko-morbiditet. Pasienter med dårlig performance status (ECOG>1) samt lav forventet levetid (<12 uker) er ikke egnet for 12 ukers induksjonsbehandling
Deltagande i klinisk prøvning	44	45	46	47	48	Ihht.de norske retningslinjene er deltagelse i klinisk utprøving standardbehandling i dag. Til tross for at flere nye legemidler er under utvikling anslår vi fortsatt at 15% av pasientene i 1. linje vil inngå i studier
	106	108	110	112	115	

Budsjettkonsekvenser beregnet av BMS er vist i tabellen under.

Tabell 20 Prognose for budsjettkonsekvenser 1. linjebehandling. Kilde: BMS.

Ikke godkjent indikasjon	2013	2014	2015	2016	2017
Population för ipilimumab	106	108	110	112	115
kostnad för ipilimumab	86 807 506	88 569 282	90 331 058	92 092 834	93 854 610
kostnad för bivirkninger	400 393	408 519	416 645	424 772	432 898
Kostnad radiologi	660 563	673 969	687 375	700 781	714 188
Totalt	87 868 462	89 651 770	91 435 078	93 218 387	95 001 695

Det gjøres også her sensitivitetsanalyser, og disse er vist i tabellen under.

Tabell 21 Sensitivitetsanalyser for budsjettkonsekvenser 1. linjebehandling

	2013	2014	2015	2016	2017
25% inte aktuella för ipi och 20% i studier	61 221 604	62 464 109	63 706 614	64 949 118	66 191 623
10% inte aktuella för ipi och 10% i studier	107 247 995	109 424 615	111 601 235	113 777 855	115 954 474
10% LIS rabatt på basecase	79 187 711	80 794 842	82 401 973	84 009 103	85 616 234
3.39 doser (uten re-induksjon) på basecase	79 744 765	81 363 201	82 981 637	84 600 073	86 218 510

BMS skriver at disse resultatene er basert på et scenario hvor man forutsetter at 1. linjebehandling har blitt godkjent og at det derfor ikke finnes regulatoriske eller budsjettmessige begrensninger for bruk av ipilimumab. Av den grunn tror BMS at dette er en overestimert av antallet pasienter som reelt vil få ipilimumab som 1. linjebehandling.

4.2 Budsjettkonsekvenser beregnet av Legemiddelverket

Legemiddelverket har vurdert budsjettanalysene som BMS har sendt inn. Legemiddelverket erkjenner at det er stor usikkerhet knyttet til slike beregninger, og at det er få faste holdepunkter og således mange antagelser som ligger til grunn for beregningene.

Legemiddelverket er enig i kostnadene som er brukt av BMS. Det synes fornuftig å bruke en gjennomsnittsdosering på 3.74 infusjoner pr pasient, da det er dette som også benyttes i den helseøkonomiske modellen, og da dette er hentet direkte fra CT-020. Det synes også relevant å inkludere kostnader til behandling av bivirkninger. I tillegg anser Legemiddelverket det for relevant å inkludere kostnader til diagnostisering. Det er

imidlertid åpenbart at kostnader til behandling av bivirkninger og radiologiske kostnader er underordnet kostnadene for ipilimumab i en slik analyse.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 2. linjebehandling

Legemiddelverket viser til Tabell 16 der BMS har estimert antall pasienter aktuelle for behandling med ipilimumab i 2. line. Legemiddelverket mener det er relevant å bruke mortalitet som anslag for insidens av avansert melanom, slik BMS gjør. Antall pasienter aktuelle for 2. linje har BMS dokumentert gjennom MELODY-studien (22).

BMS antar videre at 30 % av 2.linjepopulasjonen ikke vil være egnet for behandling med ipilimumab grunnet kontraindikasjon, komorbiditet eller bruk av BRAF-hemmere i 2. linje. Dette synes imidlertid mer usikkert. Med bakgrunn i mottagelsen ipilimumab har fått, kan det synes sannsynlig at både lege og pasient er villige til å strekke seg langt for å starte behandling med ipilimumab. Videre er det usikkert hvordan bruk av BRAF-hemmere vil påvirke bruk av ipilimumab. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har antydnet at det kan synes sannsynlig med i alle fall utprøvende kombinasjon- eller vekselbehandling med BRAF-hemmere og ipilimumab. Også når det gjelder deltagelse i klinisk utprøving, finner Legemiddelverket at denne er usikker. Det er riktig som BMS skriver at deltagelse i klinisk utprøving pr i dag er standardbehandling, men hvorvidt dette vil fortsette er usikkert.

Legemiddelverket anser det som sannsynlig at budsjettvirkninger ved å ta i bruk ipilimumab i 2. linjebehandling mot avansert melanom, vil være 53 – 80 mill. NOK i 2013, og øke til 58 – 86 mill. NOK i år 2017. Beregningene er beheftet med usikkerhet.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling

Bakgrunnen for at Legemiddelverket ba BMS gjøre en analyse av budsjettmessige konsekvenser ved bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling, er at DTIC, som i dag brukes som 1. linjebehandling, ikke har vist forlenget overlevelse. Det synes derfor rimelig at det i over tid vil skje en indikasjonsglidning, som det er interessant å vurdere budsjettkonsekvensene av.

BMS presenterer en pasientpopulasjon aktuell for 1. linje behandling som vist i Tabell 19. BMS mener at 40 % av de pasientene som er indiserte for behandling med ipilimumab, er BRAF-mutasjonspositive og vil bli behandlet med vemurafenib (Zelboraf) i stedet for ipilimumab. Som diskutert over mener Legemiddelverket at dette er en antagelse som er svært usikker. Det kan synes sannsynlig at en kombinasjonsbehandling med BRAF-hemmer og ipilimumab etter hvert vil bli brukt i klinisk praksis, og at disse behandlingene derfor ikke utelukker hverandre.

På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket at det i budsjettberegningene bør tas høyde for at kun 30 % av pasientene ikke vil være aktuelle for behandling med ipilimumab. I

tillegg mener Legemiddelverket at det også må tas høyde for at kun en mindre andel pasienter faller bort grunnet ikke egnethet og kliniske studier. En klinisk ekspert Legemiddelverket har rådspurt anslår at rundt 150 pasienter kan være aktuelle for behandling med ipilimumab i dag. Legemiddelverkets budsjettberegning for bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling er vist i Tabell 22.

Tabell 22 Budsjettkonsekvenser ved bruk av ipilimumab i 1. linjebehandling

	2013	2014	2015	2016	2017
Mortalitet	352	359	367	374	381
Aktuelle for 1. linje behandling	294	300	307	313	319
Behandling med vemfenuranib	88	90	92	94	96
Inte kandidater for behandling med ipilimumab	21	21	21	22	22
Deltagende i klinisk prøvning	29	30	31	31	32
	156	159	163	166	169
Kostnader behandling med ipilimumab	127 690 977	130 230 286	133 132 354	135 671 663	138 210 972
Kostnader bivirkningshåndtering	589 077	600 791	614 179	625 894	637 609
Radiologiske kostnader	971 969	991 298	1 013 388	1 032 717	1 052 046
Totalt	129 252 022	131 822 375	134 759 921	137 330 274	139 900 627

Dersom ipilimumab blir brukt i førstelinjebehandling, vil dette kunne fortrengte bruk av DTIC, og denne kostnaden kan derfor trekkes ifra. Denne kostnaden er vanskelig å fremskaffe, men Legemiddelverket anslår en kostnad i størrelsesorden 2-3 mill. NOK årlig.

4.3 Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert en forenklet beregning av de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter av å ta ipilimumab i bruk i norsk behandlingspraksis. Budsjettkonsekvensene kan være i størrelsesorden 53 – 80 mill. NOK i 2013 og 95 – 140 mill. NOK i 2017. Tallene er beheftet med usikkerhet. Estimatenes er basert på dagens pris for ipilimumab.

5 KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert medisinske og helseøkonomiske dokumentasjon innsendt av BMS for ipilimumab (Yervoy) til behandling av avansert melanom hos pasienter som tidligere har fått behandling. BMS har gjort en modellanalyse som belyser ipilimumabs kostnadseffektivitet sammenlignet med Best Supportive Care (BSC).

Metastaserende malignt melanom er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og høy mortalitet. Ipilimumab har vist økt overlevelse i en relevant pasientpopulasjon, hovedsakelig gjennom registreringsstudien CT-020.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at ipilimumab har en kostnadseffektivitet på 1 million kroner pr QALY. Dette er med en tidshorisont på 10 år og med et snitt av livskvalitetsdata fra ulike kilder. Prisen på ipilimumab er den faktoren som påvirker resultatet av analysen mest. Estimering av overlevelse og anslag på livskvalitet er imidlertid beheftet med stor usikkerhet. Derfor blir også anslaget på kostnadseffektiviteten av ipilimumab usikkert.

En kostnad på 1 million kroner for hvert vunnet leveår med god livskvalitet (QALY), er høyere enn det som vanligvis ansees som kostnadseffektivt for legemidler som vurderes for opptak på forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften.

Legemiddelverket har vurdert en forenklet beregning av de årlige konsekvensene for sykehusenes legemiddelbudsjetter av å ta ipilimumab i bruk i norsk behandlingspraksis. Budsjettkonsekvensene kan være i størrelsesorden 53 – 80 mill. NOK i 2013 og 95 – 140 mill. NOK i 2017. Også disse tallene er beheftet med usikkerhet.

Legemiddelverket understreker at anslagene på kostnader pr QALY og budsjettanslagene i stor grad er avhengig av prisen på ipilimumab. Reduseres prisen tilstrekkelig, kan ipilimumab vurderes som kostnadseffektiv.

Legemiddelverket anerkjenner det behandlingsgjennombruddet som ipilimumab representerer, men mener at BMS har priset ipilimumab for høyt til at Legemiddelverket kan vurdere dette som kostnadseffektivt.

Statens legemiddelverk, 19-10-2012

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kirsti Hjelme
saksbehandler

Erik Sagdahl
saksbehandler

REFERANSER

1. Jacobsen KD, Fosså SD, Aamdal S. Malignt melanom - diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen. 2006;126:3094-7.
2. Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Helsedirektoratet; 2011; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-melanomer/Publikasjoner/IS-1860_Maligne-melanomer.pdf.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16. Epub 2011/06/07.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010;363(8):711-23. Epub 2010/06/08.
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2517-26. Epub 2011/06/07.
6. Maio, Bondarenko, Robert, Thomas, Garbe, Testori, et al. Four-year survival update for metastatic melanoma patients treated with ipilimumab + dacarbazine (DTIC) on phase 3 study CA184-024. ESMO, 2012.
7. Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. Journal of translational medicine. 2011;9:204. Epub 2011/11/30.
8. Final Clinical Study Report for Study CA184004. Available from: <http://ctr.bms.com/pdf/CA184-004ST.pdf>.
9. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2009;15(17):5591-8. Epub 2009/08/13.
10. Lebbe, Weber, Maio, Neyns, Harmankaya, Chin, et al. Five-year Survival Rates for Patients (pts) With Metastatic Melanoma (MM) Treated with Ipilimumab (IPI) in Phase II Trials. Presented at the 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress • 28 September –2 October 2012 • Vienna, Austria
11. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. Annals of oncology : official

journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(8):1712-7. Epub 2010/02/12.

12. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. The lancet oncology. 2010;11(2):155-64. Epub 2009/12/17.

13. Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). European Medicines Agency; 2011; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf.

14. ; Available from: <http://clinicaltrials.gov/>.

15. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2007;13(22 Pt 1):6681-8. Epub 2007/11/06.

16. Rowen D, Brazier JE, Young TA, Gaugrist S, Craig BM, King MT, et al. Deriving a preference-based measure for cancer using the EORTC QLQ-C30. HEDS Discussion Paper 10/01. 2010.

17. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. British journal of cancer. 2009;101(3):387-9. Epub 2009/07/16.

18. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag av Yervoy. Tandvårds och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2012; Available from: http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-yervoy.pdf.

19. Wada, Feng, Zhang, Roy, Pfister, Chin, et al. Meta-analysis of Kaplan-Meier overall survival curves from selected randomized controlled Phase II/III trials in advanced melanoma. 2011; Available from: http://quantitativesolutions.net/publications/QS_participated_posters_ACOP_2011.pdf.

20. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. Expert review of anticancer therapy. 2009;9(5):587-95. Epub 2009/05/19.

21. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. Journal of health economics. 2002;21(2):271-92. Epub 2002/04/10.

22. Lebbe C, Lorigan P, Ascierto P, Testori A, Bedane C, Middleton M, et al. Treatment patterns and outcomes among patients diagnosed with unresectable stage III or IV melanoma in Europe: A retrospective, longitudinal survey (MELODY study). Eur J Cancer. 2012. Epub 2012/06/30.

23. Retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. Statens legemiddelverk; 2012; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/upload/165659/11-08350-28%20Endelige%20reviderte%20retningslinjer%201%20%20mars%202012%20docx%2022688.pdf>.

APPENDIKS - KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Følgende faglige kriterier må være oppfylt for at forhåndsgodkjent refusjon kan innvilges:

- 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 som belyser det siste kriteriet, nemlig legemiddelets kostnadseffektivitet. Dette gjøres etter gjeldende norske retningslinjer for slike analyser (23). Legemiddelverket vurderer kritisk den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som gir mest helse for pengene.

I den aktuelle saken har Bristol-Myers Squibb sendt inn en legemiddeløkonomisk analyse som belyser kostnadseffektiviteten av ipilimumab (Yervoy) til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne som er tidligere behandlet.

I denne rapporten gir Legemiddelverket sin vurdering av ipilimumabs kostnadseffektivitet. Nedenfor forklarer vi noen vanlige helseøkonomiske begreper som er brukt i denne rapporten.

ICER – er en måleenhet for kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten:

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

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»- behandlingen, for eksempel kostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

QALY – er en måleenhet som angir helsenyttan av et tiltak. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både i form av varighet og kvalitet. Et 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.

Komparator – er det tiltaket intervensjonen sammenlignes med i vurderingen av kostnadseffektivitet. Hovedprinsippet er at komparator skal være de(t) alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk. Dette vil ofte være dagens etablerte praksis eller den behandlingen som er mest brukt. Alternativene kan bestå av annen behandling enn legemidler (f.eks. kirurgi) og ta form av forebygging, kurativ behandling, lindrende behandling eller vaksom venting. Bare unntaksvis vil det være aktuelt kun å sammenlikne med ingen handling (nullintervensjon).

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 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. Man ønsker gjerne et samfunnsperspektiv med begrensninger i helseøkonomiske analyser. Dette tilsvarer et samfunnsperspektiv, med unntak av inklusjonen av produksjonsvirkninger som følge av legemiddeltiltaket er frivillig, kostnader i vunne leveår og skattekostnader ved offentlig finansieringsbehov. Ellers skal alle de andre relevante helseeffekter og kostnader for legemidlet inkluderes, uansett hvem de tilfaller. Viktige kostnadselementer er kostnader i helse og omsorgssektoren.

Ekstrapolering – er en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres i denne analysen da det kun finnes studiedata for de første 55 måneder. Heretter vurderer man sannsynligheten for overlevelse utover tilgjengelige studiedata, og 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.