

# Refusjonsrapport – Imatinib (Glivec) preparat til behandling av kronisk myelogen leukemi (KML) og gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

## OPPSUMMERING

**Formål:** Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for imatinib (Glivec®) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Hos KML-pasienter er Glivec indisert ved behandling av

- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling. (\*)
- voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastkrise. (\*)
- voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) samtidig med kjemoterapi.
- voksne pasienter som monoterapi ved tilbakevendende eller refraktær Ph+ ALL.
- voksne pasienter med myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD) assosiert med blodplatederivert vekstfaktor-reseptor (PDGFR) gen-rearrangering.
- voksne pasienter med avansert hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL) med FIP1L1-PDGFR $\alpha$  rearrangering.

Hos GIST-pasienter er Glivec indisert ved

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

- behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST). (\*)
- adjuvant behandling av voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av Kit (CD 117) positiv GIST. Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall bør ikke få adjuvant behandling.
- behandling av voksne pasienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), og hos voksne pasienter med tilbakevendende og/eller metastatisk DFSP som ikke er egnet for kirurgi.

(\*) Det er kun disse indikasjoner det søkes refusjon for.

#### **Refusjon er søkt med følgende informasjon:**

- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.
- voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastkrise.
- behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

Refusjon er søkt med følgende vilkår: Behandling bør initieres av lege med erfaring i behandling av hematologiske maligniteter og maligne sarkomer.

#### **Bakgrunn:**

##### **1. Kronisk myelogen leukemi (KML) [1]**

KML er en sykdom i hematopoietiske stamceller som i 90 % tilfeller er følge av en balansert kromosomisk translokasjon (Philadelphia kromosom). Resultatet av translokasjonen er et nytt hybridgen som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet. Glivec er en tyrosinkinasehemmer (TKH). Per i dag er Glivec (imatinib) førstevalg for pasienter med KML (Nasjonalt handlingsprogram for KML). Behandling med imatinib har økt median overlevelse betraktelig for KML-pasienter.

Andrelinjebehandlinger inkluderer: 2. generasjon TKH, allogene stamcelletransplantasjon og hydroxyurea.

I International Randomized Study of interferon and STI571 (IRIS-studien)[2], sammenlignet man behandlingseffekt av imatinib vs. interferon + Ara C ved sykdomsdebut i kronisk fase. Imatinib ga betydelig flere cytogeniske responser og større grad av molekylær respons enn IFN + Ara-C. Pasientene i IFN+Ara-C gruppen hadde alvorligere bivirkninger og flere tilfeller av sykdomsprogresjon enn pasientene i imatinib-gruppen.

## 2. Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)[3]

GIST er en cellerik stromal tumor i gastrointestinaltraktus med tumorceller som uttrykker KIT (CD117). Det er den vanligste mesenkymale tumor i GI-traktus, men utgjør kun 2,2 % av alle GI-svulster og 13,9 % av alle tynntarmssvulster.

De vanligste lokalisasjonene for GIST er i ventrikkel (55–65 %), tynntarm (20–30 %), kolon/rektum (5–8 %) og øsofagus inkludert andre lokalisasjoner (2–3 %).

Størsteparten av GIST (> 80 %) har aktiverende mutasjoner i *KIT*, som koder for tyrosinkinasereseptoren. Mutasjon her medfører ukontrollert cellevekst.

Mellom 20 og 30 prosent av gastrointestinale stromale tumorer er maligne. For ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor har median overlevelse vært estimert til 1,5-3-4 år. Anslagsvis vil 15-20 GIST-pasienter være aktuelle for behandling med imatinib. [4]c

Målsettingen med behandling av ikke-opererbar og/eller metastatisk malign gastrointestinal stromal tumor (GIST) er i første rekke å bremse sykdomsutviklingen.

I den B2222-studien [5] sammenlignet man Glivec vs. ingen behandling.

Førstelinjebehandling for inoperable GIST pasienter er imatinib. Median overlevelse med Glivec øker med 5 år vs. historiske midler. [4]

En GIST-pasient som behandles med imatinib kan over tid utvikle resistens. Pasienter som ikke responderer til imatinib har som andrelinje behandling annen generasjons TKH.

### Resultat:

Søkers legemiddeløkonomiske analyse av Glivec viser at behandling med imatinib hos pasienter med KML og GIST er kostnadseffektiv og gir en stor helsegevinst i form av flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for Glivec (imatinib) funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at imatinib oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har kun vurdert kostnadseffektiviteten av indikasjonene KML og GIST. Disse indikasjonene representerer de største pasientpopulasjonene som vil være aktuelle for behandling med imatinib og utgjør om lag 95 % av alle brukere av Glivec i Norge. Legemiddelverket mener derfor det er sannsynlig at imatinib oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon for hele indikasjon.

### Anbefaling:

Legemiddelverket anbefaler at det innvilges refusjon for hele indikasjon etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode B73 -50/ C92.1 -50 (ICPC/ICD ), med følgende vilkår: Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

## Innholdsfortegnelse

Oppsummering .....	1
Innholdsfortegnelse .....	4
Søknadslogg .....	5
Innledning .....	6
<i>Kronisk Myelogen Leukemi (KML)</i> .....	6
Beskrivelse av det underliggende helseproblem [1].....	6
Eksisterende behandlingsmuligheter .....	7
Behandling med imatinib (Glivec) .....	8
En legemiddeløkonomisk analyse av imatinib (Glivec).....	10
En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter) .....	23
Samlet vurdering .....	24
<i>GIST</i> .....	25
Beskrivelse av det underliggende helseproblem [3].....	25
Eksisterende behandlingsmuligheter .....	25
Behandling med imatinib (Glivec) .....	25
En legemiddeløkonomisk analyse av imatinib (Glivec).....	26
En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter) .....	37
<i>Samlet vurdering</i> .....	38
Budsjettmessige konsekvenser for KML og GIST.....	39
Konklusjon .....	41
Anbefaling.....	42
Referanser .....	43

**SØKNADSLOGG**

Refusjonssøker: Novartis Norge AS

Preparat: Glivec

Virkestoff: Imatinib

Indikasjon:

## ❖ Kronisk myelogen leukemi (KML)

- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.
- voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastkrise.
- voksne pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) samtidig med kjemoterapi.
- voksne pasienter som monoterapi ved tilbakevendende eller refraktær Ph+ ALL.
- voksne pasienter med myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD) assosiert med blodplatederivert vekstfaktor-reseptor (PDGFR) gen-rearrangering.
- voksne pasienter med avansert hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL) med FIP1L1-PDGFR $\alpha$  rearrangering.

## ❖ Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

- behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).
- adjuvant behandling av voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av Kit (CD 117) positiv GIST. Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall bør ikke få adjuvant behandling.
- behandling av voksne pasienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), og hos voksne pasienter med tilbakevendende og/eller metastatisk DFSP som ikke er egnet for kirurgi.

ATC-nr: L01XE01

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 18-02-2009

Saksbehandling startet: 25-02-2009

Opphold i saksbehandlingen: 126 dager

Saken behandlet i Blåreseptnemnda: 10-06-2009

Innstilling sendt til departementet: 01-03-2010  
Saksbehandlingstid: 242 dager

## INNLEDNING

Legemiddelverket har mottatt en søknad hvor et legemiddel brukes til to forskjellige sykdommer (KML og GIST). Rapporten er delt i to; først en utredning av KML og GIST hver for seg, deretter en analyse av budsjettmessige konsekvenser og konklusjon for pasientpopulasjon det søkes refusjon for (både KML og GIST).

### *Kronisk Myelogen Leukemi (KML)*

#### *Beskrivelse av det underliggende helseproblem [1]*

Det diagnostiseres omtrent 40 nye tilfeller av KML i Norge per år. Insidensen er høyest i aldersgruppen 40-60 år.

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

Ubehandlet KML gjennomgår vanligvis tre faser:

**Kronisk fase** er betegnelse på stabil sykdom med tilnærmet normal allmenntilstand og normale blodverdier.

**Akselerert fase** er en oftest kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastfase.

**Blastfase eller blastkrise:** Ved blastfase utgjør blaster > 30 % av leukocytter i perifert blod og/eller av kjerneholdige celler i benmargen eller ekstramedullær sykdom, uten blastøkning i BM.

Sykdomsutviklingen er forbundet med økende behandlingsresistens.

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

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

### *Hematologisk respons (HR)*

**Cytogenetisk respons** (CyR) kan være komplett (CCyR) eller partiell. Begrepet ”major” cytogenetisk respons (MCgR) omfatter både komplett og partiell respons. CCyR er en sentral variabel ved behandling av KML pasienter. Oppnåelse av CCyR betyr at pasienten responderer til behandlingen.

**Molekylær respons** (MR): Det skyllles mellom ”major molekylær remisjon” (MMR) og begrepet ”komplett molekylær remisjon (CMR). Dersom pasienten oppnår MMR er risikoen for tilbakefall / progresjon meget lav ved fortsatt behandling med imatinib.

#### *Eksisterende behandlingmuligheter*

#### **Tyrosinkinase hemmer (TKH)**

Fusjonsproteinet bcr-abl er en konstitutivt aktiv tyrosinkinase som fosforylerer en rekke substrater involvert i KML-cellens vekst, differensiering og apoptose. Hemming av bcr-abl griper i motsetning til cytostatika og interferon (IFN), direkte inn i sykdommens patogenese, og er målrettet terapi basert på molekylærbiologisk kunnskap. Den mest utprøvde hemmeren er imatinib (Glivec), som i dag er standard førstelinjebehandling.

#### **Interferon**

IFN kan prøves ved svikt på tyrosinkinasehemmerne, men sjansen for god respons (f.eks CCgR) er meget lav. Resultatene fra IRIS - studien har ført til at indikasjonen for IFN nå er begrenset.

#### **Cytostatika**

I tilfeller ved behov for rask reduksjon av antallet leukocytter ved nydiagnostisert KML, kan Hydroxy Urea (HU) velges initialt før senere overgang til imatinib. Øvrig indikasjon for HU vil være behandling hos gamle og svekkede personer samt som palliativ behandling ved svikt på eller intoleranse for tyrosinkinashemmere dersom pasienten ikke kan transplanteres. HU har smal terapeutisk bredde, slik at doseforandringer i klinisk rolig situasjon bør skje i relativt små trinn.

#### **Allogen stamcelletransplantasjon**

Allo-SCT er det eneste dokumenterte kurative behandlingalternativ for KML, men er forbundet med høy prosedyrerelatert morbiditet og mortalitet. Risikoen avhenger av sykdomsfase, alder, type donor (grad av histokompatibilitet, kjønn) og tid fra diagnose til allo-SCT. De gode resultatene med imatinib har fortrenget metoden som førstelinjebehandling ved KML i kronisk fase.

#### **Andre generasjons TKH**

Ved alvorlig gjentatte eller vedvarende hematologiske bivirkninger kan man prøve annen generasjons hemmerne i lave doser, men toleranse og effekt ligner ofte imatinib.

Behandlingsoversikt etter norske retningslinjer er som følger:

Norsk selskap for hematologi - Handlingsprogram for KML mai 2008 17			
Oversikt behandling:	Tyrosinkinasehemmer (TKI)	Kjemoterapi	Allo - SCT
Kronisk fase 1 Kronisk fase >1	<u>Imatinib 400 mg x 1 (A) 2. generasjon TKI (B)</u>	Unntaksvis (D) Unntaksvis (D)	Unntaksvis (D) Klinisk mulighet (B)
Akselerert fase ved diagnose Akselerert fase på imatinib	Høydose imatinib (B) 2. generasjons TKI (C)	Unntaksvis (D) Unntaksvis (D)	Klinisk mulighet (B) Klinisk mulighet (C)
Blast fase ved diagnose (Kan også oppfattes som Ph+ Akutt leukemi)	<b>Lymfoid:</b> 1. eller 2. generasjons TKI ev + hyper-CVAD (C) <b>Myeloid:</b> 1. eller 2. generasjon TKI + AML induksjon (C)		Dersom ny kronisk fase / komplett remisjon
Blast fase på imatinib behandling	<b>Lymfoid:</b> 2. generasjons TKI ev + hyper-CVAD (D) <b>Myeloid:</b> 2. generasjon TKI + AML induksjon (C)	Unntaksvis (D)	Dersom ny kronisk fase (C)

Evidensgradering Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier: Kunnskap som bygger på minst en randomisert kontrollert studie	Nivå 1a Nivå 1b	A
Kunnskap som bygger på minst en godt utformet kontrollert studie uten randomisering Kunnskap som bygger på minst en annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2a Nivå 2b	B
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

*Behandling med imatinib (Glivec)*

Fusjonsproteinet bcr-abl er en konstitutivt aktiv tyrosinkinase som fosforylerer en rekke substrater involvert i KML-cellens vekst, differensiering og apoptose. Hemming av bcr-abl griper i motsetning til cytostatika og interferon (IFN), direkte inn i sykdommens patogenese, og er målrettet terapi basert på molekylærbiologisk kunnskap. Den mest utprøvde hemmeren er imatinib, som i dag er standard førstelinjebehandling.

Ved prospektiv randomisert sammenligning av imatinib 400mg daglig med interferon + Ara C ved sykdomsdebut i kronisk fase, den såkalte International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS-studien) [2]c, ga imatinib betydelig flere cytogenetiske responser og større grad av molekylær respons enn IFN+Ara-C. Pasientene i kontrollgruppen hadde langt verre bivirkninger og signifikant flere tilfeller av sykdomsprogresjon enn pasientene i imatinib gruppen. Det var ikke statistisk sikre forskjeller i totaloverlevelse i denne studien på grunn av betydelig overgang av pasienter fra kontrollarm til imatinib arm.

Imidlertid er det ved sammenligning med historiske kontroller fra IFN-studiene klar forskjell. Etter 72 måneders oppfølging av IRIS-studien lever 88,6 % av pasientene, EFS er 83 % [6]c. Til sammenligning var *median* overlevelse i historiske materialer 4-5 år med IFN-behandling. I IRIS studiens imatinib gruppe ble CCgR sett hos 83 % av pasientene og MMR ble oppnådd av 70 %. Årlig progresjonsrate til avanserte sykdomsfaser avtok fra maksimalt 2,6 % i løpet av andre behandlingsår til 0,0 % i sjette behandlingsår. Disse data taler for meget en klar forlenget overlevelse av kohorten sammenlignet med historiske kontroller. En del pasienter har sluttet i studien. Dette skyldes et variert antall årsaker inkludert for dårlige responser uten sykdomsprogresjon. Det står helt klart at imatinib bør gis snarest ved sykdomsdebut, siden det var høyere responsrater hos pasienter som fikk imatinib fra start enn hos pasienter fra kontrollgruppen som fikk imatinib etter IFN-svikt eller intoleranse.

Imatinib utrydder ikke leukemiske stamceller. Imatinib behandling vil derfor i de fleste tilfelle bli tilnærmet livslang.

Anbefalt dose er 400 mg/dag i kronisk fase. 600 mg/dag gir overlevelsesgevinst i akselerert fase og 600mg-800mg brukes også ved blast fase. Det foreligger data som antyder at høyere initialdose enn 400 mg gir høyere andel CCyR og dette er formål for videre undersøkelser.

Bivirkninger: Det ser så langt ut til å være relativt få alvorlige bivirkninger.

Effekten av imatinib må nøye følges opp med cytogenetikk hver 6. måned til CCyR, deretter årlig og PCR hver 3. måned. Hastigheten i responsen er viktig og kvaliteten av responsen på ulike tidspunkter deles inn i "svikt" (failure), "suboptimal" og "optimal".

Imatinibresistens deles inn i primær og sekundær resistens. Pasienter med "svikt" har ulike grader av primær resistens. Manglende hematologisk eller cytogenetisk respons etter oppstart av imatinib er meget sjeldent, mens for treg cytogenetisk respons er noe mer vanlig. Begrepet sekundær imatinibresistens bør brukes så snart en ervervet respons går tapt, enten hematologisk, cytogenetisk eller molekylært.

Genmutasjoner påvirker bcr - abl konformasjon slik at imatinib ikke kan bindes. Muligens kan en doseøkning overvinne denne typen resistens, men konsekvenser og behandling er dårlig dokumentert.

### *En legemiddeløkonomisk analyse av imatinib (Glivec)*

Novartis sikter i den legemiddeløkonomiske analysen på å dokumentere at imatinib er kostnadseffektivt sammenlignet med IFN $\alpha$  + LDAC ved 1. linjebehandling av:

- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.
- voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastkrise.

I analysen tillates det at pasientene bytter preparat ved sykdomsprogresjon. Pasienter som får Imatinib i 1. linje kan i 2. linje få IFN $\alpha$  + LDAC, hydroxyurea i 3. linje og ingenting deretter. Pasienter som får IFN $\alpha$  + LDAC i 1. linje kan få hydroxyurea i 2. linje og ingenting deretter.

### Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Modellen i den legemiddeløkonomiske analysen (som beskrives i nærmere detalj neste avsnittene i rapporten) simulerer det individuelle sykdomsforløp over tid for 2000 fiktive pasienter, dvs. 1000 pasienter i hver behandlingsarm.

Simulering skjer på to ulike nivåer, et på behandlingsgruppenivå og et annet på pasientnivå:

- På behandlingsgruppenivå simuleres modellen 1 000 ganger for hver arm. Hver av variablene som defineres som stokastiske, tildeles en ny verdi i hver simulering. Verdiene velges ut fra en bestemt sannsynlighetsfordeling. Denne fordelingen antas å beskrive usikkerheten rundt modellens parametre på en tilfredsstillende måte.
- For hver enkel simulering på behandlingsgruppenivå kjøres modellen på nytt, denne gangen på pasientnivå. Sannsynlighetsfordelingene på pasientnivået er ulike fordelingene på gruppenivå og sikter på å gjenspeile variabiliteten mellom pasienter.

Dette vil si at det rapporteres 1 000 000 kjøringar for hver behandlingsarm (1 000 simuleringar på behandlingsgruppenivå x 1 000 pasienter).

Analysen er gjort med en Markov – modell. Når det gjelder simuleringen på pasientnivået, antas den enkelte pasienten til enhver tid å befinne seg i en av fire mulige KML – tilstander:

1. Kronisk fase (pasient har fått CCyR)
2. Akselerert fase
3. Blastfase
4. Død

Definisjonen på disse tilstandene stemmer med definisjonen i avsnitt 3.1.1. ovenfor.

Videre antas det at alle pasientene uansett behandling starter i den kroniske fasen. Overgang mellom tilstander skjer én gang hver 3. måned, dvs. at en syklus i modellen varer i 3 måneder.

Dette gir 4 sykluser i løpet av ett år. Overgangen kan medføre at pasienten enten forblir i samme tilstand, opplever en forverring og beveger seg til neste alvorlighetstilstand (dvs. fra stadiet 1 til 2 eller 2 til 3) eller dør. KML er irreversibel. Derfor antas det i modellen at pasienten ikke kan oppleve en overgang tilbake til mindre alvorlige tilstander (for eksempel, fra stadiet 3 til 2).

#### Tid i akselerert fase og blastfase

Modellen er bygd opp slik at først simuleres pasientens overlevelsestid, og deretter beregnes det hvor mange overlevelsesmåneder pasienten brukte i den akselererte fasen og i blastfasen. Antall måneder en pasient opplever i hver av disse fasene er uavhengig av behandlingen hun får.

**Tabell 1 Måneder i akselerert fase og blastfase**

Måneder i akselerert fase, gjennomsnitt (SE)	9.64 (0.69)	Cervantes et al [7]c
Måneder i blastfase, gjennomsnitt (SE)	13.12 (0.94)	Kantarjian et al [8]c

#### Pasientpopulasjon

IRIS er den viktigste studien modellen henter imatinib effekt data fra. Første utfallsmål i IRIS studien er progresjonsfri overlevelse, dvs. pasient har fått cytogenisk respons (CCyR). På grunn av høyt andel av "cross over" og etiske grunner for ikke å fortsette med studier hvor kontrollarmen hadde dokumentert langt lavere effekt enn imatinib - armen ble det ikke gjennomført flere randomiserte studier med langtidsdata.

På grunn av mangel på langtids effektdata fra IRIS studien benyttes i modellen effektdata fra tre forskjellige studier hvor pasientpopulasjonene anses å være sammenliknbare:

- I IRIS-studien består populasjonen av 1106 pasienter med nylig diagnostisert kronisk KML og som ikke hadde blitt behandlet med noe annet før, bortsett fra eventuell hydroxyurea og/eller anagrelid. Pasientene ble randomisert mellom to grupper, hvor det ene ble behandlet med imatinib 400 mg (n=553) og den andre med IFN $\alpha$  + LDAC (n=553). IRIS-studien består av en hovedeffektstudie over 2 år og en oppfølging 5 år etter siste pasient ble inkludert i IRIS-studien. Etter 5 år var det 65 % av pasientene som krysset over fra IFN behandling til imatinib behandling.
- ESG<sup>1</sup>-studien [9]c er en kohort studie som består populasjonen av 317 pasienter som oppnådde CCyR etter behandling med IFN $\alpha$ .
- I ICSG<sup>2</sup>-studien [10] består populasjonen av 275 pasienter med Ph+ KML i kronisk fase som ikke hadde vært behandlet med noe annet før, bortsett fra eventuell hydroxyurea og/eller busulfan. Pasientene ble randomisert til to forskjellige grupper, hvor den ene ble behandlet med IFN $\alpha$  og den andre med IFN $\alpha$  + LDAC.

<sup>1</sup> European Study Group

<sup>2</sup> Italian Cooperative Study Group

I tabellene nedenfor vises det pasientenes karakteristika for disse tre studiene:

**Tabell 2 Patient Characteristics Baseline (a)**

Characteristic	IRIS patients Randomized to receive imatinib (n = 553)	ICSG patients randomized to receive IFN+ LDAC(n = 275)	P Value (b)
Mean age (yrs) (SD)	48 (13)	45 (13)	<0.001
Median age (yrs) (range)	50 (18-70)	————	————
Male gender	342 (62)	162 (59)	0.42
Sokal et al. risk group			
Low	201 (53)	139 (50)	
Intermediate	111 (29)	82 (30)	
High	71 (19)	51 (20)	0.88
Hasford et al. risk group			
Low	171 (46)	157 (57)	
Intermediate	166 (44)	92 (33)	
High	38 (10)	26 (10)	0.01

IRIS: International Randomized Interferon  $\alpha$  versus ST571 Study; ICSG: Italian Cooperative Study Group on chronic myeloid leukemia

(a) Values are expressed as the number (percentage) unless otherwise indicated.

(b) For comparison with the International Randomized Interferon versus ST571 Study patients randomized to the imatinib treatment group.

Tabell 2 gir datagrunnlag for å sammenlikne IRIS pasienter i imatinib – armen med pasienter fra ICSG studien i IFN+ LDAC.

**Tabell 3 Characteristics of Patients Who Achieved Complete Cytogenetic Response (a)**

Characteristic	IRIS patients Randomized to receive imatinib (n = 408)	ESG patients (n = 317)	P Value (b)
Mean age (yrs) (SD)	48.6 (12.8)	47.4 (13)	0.21
Median age (yrs) (range)	51 (18-70)	49 (9-73)	————
Male gender	248 (61)	180 (57)	0.28
Sokal et al. risk group			
Low	165 (58)	179 (62)	
Intermediate	81 (28)	76 (26)	
High	40 (14)	35 (12)	0.60
Hasford et al. risk group			
Low	129 (46)	164 (56)	
Intermediate	127 (45)	101 (35)	
High	24 (9)	26 (9)	0.01

IRIS: International Randomized Interferon  $\alpha$  versus ST571 Study; ICSG: Italian Cooperative Study Group on chronic myeloid leukemia

(a) Values are expressed as the number (percentage) unless otherwise indicated.

(b) For comparison with the International Randomized Interferon versus ST571 patients who were randomized to the imatinib treatment group and who achieved a CCyR.

Tabell 3 gir datagrunnlag for å sammenlikne IRIS pasienter i imatinib – armen som har fått CCyR med pasienter fra ESG studien som også har oppnådd CCyR.

*Legemiddelverket anser pasientgruppene utvalg som robuste.*

Den legemiddeløkonomiske analysens perspektiv og tidshorisont

Det tas et begrenset samfunnsperspektiv i modellen, dvs. at det inkluderes noen, men ikke alle, gevinster og kostnader som tilfaller samfunnet som helhet:

- Gevinsten ved behandling er kun beregnet som helsegevinsten pasientene opplever.
- Gevinsten som tilfaller andre aktører (for eksempel, pasientenes pårørende) tas ikke med.
- Legemiddelkostnadene beregnes med AUP-priser eksklusive mva.
- Enhetskostnadene ved besøk hos spesialist, fastlege eller sykepleier er beregnet som to ganger honorarene i Normaltariffen (honoraret til sykepleier antas å være lik honoraret til fastlegen). Dette gjøres for å ta hensyn til at verdien til ressursene benyttet i levering av disse helsetjenestene ikke fanges i sin helhet i honoraret slik det fremstår i Normaltariffen. Forskjellen mellom honoraret og den reelle kostnaden dekkes av Folketrygden gjennom tilskudd.
- Det tas ikke hensyn verken til produksjonsbortfall ved sykdom eller kostnadene som dekkes av andre aktører enn pasientene og helsetjenesten (for eksempel, pasientenes pårørende).

Tidsperspektivet i modellen er livstid slik at det er mulig å fange alle relevante kostnader og effekter som følger av behandling. Modellen simuleres i 240 sykluser, eller 60 år. Gevinster og kostnader som påløper etter 60 år tas ikke hensyn til. Siden nesten 100 % av pasientene i begge grupper er døde etter 60 år, introduserer dette neppe vesentlige skjevheter som kan favorisere en behandling i beregningen av kostnadseffektiviteten.

Overlevelse

For de *to første årene* i modellen brukes det overlevelsesdata fra IRIS-studien for både Imatinib- og IFN $\alpha$ +LDAC-pasientene.

**Tabell 4 Overlevelsesparametre og estimater i base case-analysen**

Parameter	Estimat	Kilde
Complete cytogenetic response i 2. år, andel (SE) Glivec	0.760 (0.000)	Güttner et al [11]c
IFN $\alpha$ +LDAC	0.142 (0.021)	Baccarani et al [10]

Som nevnt ovenfor har imidlertid modellen et livstidsperspektiv (60 år). Så lang tidsperiode har man ikke data for fra effektstudiene:

- I IRIS- og ICSG-studien har man 5 års data (delt i 2 års kontrollerte effektdata og oppfølgingsdata av pasientene 5 år etter sist pasient ble inkludert).
- I ESG-studien har man 10 års data.

Søkeren valgte da å modellere overlevelsen slik at man kunne ekstrapolere studienes resultater over modellens tidsperspektiv. I ekstrapolering er CCyR en sentral variabel. Den avgjør nemlig hvilken datakilde det skal benyttes for å modellere overlevelsen etter de to første årene:

Kildene søkeren benytter består av de samme studiene som ble omtalt i avsnitt 3.1.4.1.1

- Fra ESG-studien benytter søkeren 10 års data fra de 337 pasientene som opplever CCyR etter å ha fått behandling med IFN $\alpha$ . Disse dataene brukes i modellen for å beregne langtidsoverlevelsen for pasientene som opplever CCyR etter to år med behandling, med enten Imatinib eller IFN $\alpha$ +LDAC.
- Fra IRIS-studien benytter søkeren 5 års overlevelsesdata for imatinib-pasientene. Disse dataene brukes i modellen for å oppjustere langtidsoverlevelsen etter 2 år til Imatinib-pasientene, både for de som opplever CCyR og de som ikke gjør det. Dette gjøres for at overlevelsen for imatinib-pasientene som modelleres ut fra data for de to første årene (24 mnd) skal bli i samsvar men den observerte overlevelsen etter 5 år (60 mnd).
- Fra ICSG-studien benyttes det data for pasienter som får IFN $\alpha$ +LDAC. Disse dataene brukes i modellen for å beregne langtidsoverlevelsen for pasienter som ikke får CCyR etter to år med behandling med enten Imatinib eller IFN $\alpha$ +LDAC.

Effekten i modellen

Modellen rapporterer pasientenes gjenværende levetid for hver behandlingsarm, slik at man kan beregne forskjellen mellom armene (Life Years Gained = LYG). Denne gjenværende levetiden er imidlertid viktig å justere for livskvalitet, slik at man fanger pasientenes verdsetting av helsegevinsten ved behandling.

Firmaet har gjort dette ved å bruke et preferansebasert effektmål. For Markov - tilstandene bruker søkeren nemlig nyttevekter fra selve IRIS-studien, hvor pasientene svarte på spørsmålene i EQ-5D-spørreskjemaet ved baseline og 3, 6, 9, og 12 måneder etter behandlingens start.

Nyttevekten for den kroniske tilstanden er behandlingsavhengig (større grad av bivirkninger i IFN- armen), mens nyttevektene for den avanserte fase og blastfasen er uavhengig av behandling. Dette skyldes mangel på tilstrekkelig data for pasienter som opplevde progresjon fra kronisk fase til avansertfase og blastkrise. I tillegg hadde søkeren ikke tilgjengelig livskvalitetsdata for hydroxyurea-pasientene i kronisk fase, så det ble valgt at disse pasientene

ville oppleve den samme livskvalitet i kronisk fase som Imatinib-pasientene. Følgende tabell viser nyttevektene brukt i modellen:

**Tabell 5 Nyttevekter i de forskjellige helsetilstandene**

Parameter	Estimat	Kilde
<i>Nyttevekt kronisk fase</i>		
<i>Imatinib</i>	<i>0,854</i>	<i>IRIS</i>
<i>IFN<math>\alpha</math>+LDAC</i>	<i>0,71</i>	<i>IRIS</i>
<i>Hydroxyurea</i>	<i>0,854</i>	<i>IRIS</i>
<i>Nyttevekt akselerert fase</i>	<i>0,595</i>	<i>IRIS</i>
<i>Nyttevekt blastkrise</i>	<i>0,595</i>	<i>IRIS</i>

Hvordan livskvaliteten påvirkes av bivirkningene forbundet med Imatinib, IFN $\alpha$  + LDAC og hydroxyurea finnes ingen data om. Blåreseptnemnda påpekte dette i sitt møte den 10. juni 2009 [4]. Søker har anført at pasientene antakelig tok hensyn til bivirkningene de opplevde da de fylte EQ-5D-skjemaet, slik at nyttevektene i tabellen ovenfor kan anses som en summarisk verdi som inkluderer alle relevante faktorene som påvirker pasientenes livskvalitet, deriblant bivirkninger.

*På grunn av den store overgangen av IFN $\alpha$  + LDAC-pasienter over til Imatinib som ble registrert i de tilgjengelige kliniske studiene, vil det av etiske hensyn være vanskelig å få til nye kontrollerte studier som kan kaste lys over i hvor stor grad de forskjellige bivirkningene påvirker pasientenes livskvalitet og hvor store differanser finnes mellom behandlingsgruppene. Dermed godtar Legemiddelverket søkerens tilnærming.*

#### Kostnader

Kostnadene per pasient i modellen er inndelt i to kategorier:

- Legemiddelkostnader
- Andre behandlingskostnader

Kostnadene avhenger av nivå på ressursbruk og ressursenes enhetspris. Ressursbruksdata i denne søknaden er hovedsakelig hentet fra IRIS-studien, mens data om enhetspriser er hentet fra diverse norske kilder.

Det tas ikke hensyn verken til produksjonsbortfall ved sykdom eller kostnadene som dekkes av andre aktører enn pasientene og helsetjenesten (for eksempel, pasientenes pårørende).

*Legemiddelverket mener at gitt de svært positive overlevelses- og livskvalitetsresultatene fra IRIS-studien medfører utelatelsen av produksjonsbortfallet at kostnadene forbundet interferon-behandling er undervurderte. Det vil si at imatinibs merkostnader kan være overvurderte i modellen.*

**Legemiddelkostnader**

Dosering for hvert av preparatene i modellen tilsvarende den gjennomsnittlige doseringen som ble registrert i IRIS-studien etter 19 måneder, se følgende tabell:

**Tabell 6 Dosering i den legemiddeløkonomiske modellen**

<b>Imatinib</b>	
400 mg	98,0%
600 mg	1,1%
800 mg	0,9%
<b>IFN-</b>	
M/U pr dag	4,81
<b>Cytarabin</b>	
mg pr dag	10,8
<b>Andel IFN-<math>\alpha</math>-pasienter som får cytarabin</b>	
	70,2%
<b>Hydroxyurea</b>	
500 mg	27,3%
1000 mg	34,6%
1500 mg	15,8%
2000 mg	22,3%

Etter arbeidsmøte med Novartis og møtet i Blåreseptnemnda ble det klart at høyere doser enn 400 mg Imatinib for KML var mer aktuelt enn først antatt. KML-pasientgruppen refusjonssøknaden refererer til (pasienter i alle KML-faser) krever i større grad høyere dosering en pasientgruppen modellen bruker (nylig diagnostisert KML).

**Tabell 7 Estimert gjennomsnittsdosering av imatinib for KML**

Scenario	Beskrivelse	Gjennomsnittsdose	Compliance
1: Base Case	Dosering etter 19 måneders oppfølging	405,8 mg	100%
2: 60 måneder	Dosering etter 60 måneders oppfølging	420,0 mg	100%
3: Full periode	Gjennomsnittsdosering over 60 måneders behandling	382,0 mg	100%
⌘: Spesialist	Innspill fra spesialister	448,0 mg	100%

**Tabell 8 Estimert Kostnad per sparte leveår/kostnad per QALY for de forskjellige scenarioene (KML)**

Scenario	Kostnad per sparte leveår	Kostnad per QALY
1: Base Case	Kr 377 118	Kr 384 114
2: 60 måneder	Kr 403 286	Kr 409 881
3: Full periode	Kr 353094	Kr 360 115
⌘: Spesialist	Kr 439286	Kr 446 009

Prisene for imatinib, IFN $\alpha$ , cytarabine og hydroxyurea er hentet fra Legemiddelverkets database. Legemiddelkostnadene beregnes som AUP minus MVA.

Prisene har endret seg siden søknaden ble innsendt i februar 2009, men endringene er små og har liten innvirkning på Imatinibs kostnadseffektivitet.

#### ***Andre kostnader ved behandling***

I tillegg til legemiddelkostnadene inkluderes det også i modellen kostnadene ved lege-spesialist- og sykepleierbesøk, samt sykehusbehandling. Dataene om ressursbruken stammer fra IRIS - studien. For pasientene som får hydroxyurea finnes det imidlertid ikke tilgjengelige for ressursbruk i IRIS - studien. Derfor ble det valgt å bruke samme tall for ressursbruk som for imatinib.

Ressursbruken er behandlingsavhengig i kronisk fase, dvs. at det finnes forskjeller mellom behandlingsgrupper med hensyn på ressursbruk. Ressursbruken antas imidlertid å være behandlingsuavhengig i den avanserte og blastkrisefasen fordi det var få pasienter som opplevde overgang til disse fasene i IRIS - studien, og dermed var det ikke tilstrekkelig data for å estimere den gjennomsnittlige ressursbruken for hver behandlingsgruppe på en pålitelig måte.

Estimatene for resursbruk i modellen anses av søker å være i tråd med norske handlingsprogram for KML i kronisk fase. Akselerert fase og blastfase kan ha kort varighet og resursbruk kan være vanskelig å forutsi. Ved blastfase er det vanlig å behandle KML på samme måte som akutt leukemi.

*Legemiddelverket anser resursbruk foreslått i søknaden som rimelig*

**Tabell 9 Ressursbruk i modellen**

Parameter	Estimate	Source
Inpatient days per month in chronic phase, mean (SE)		
Imatinib	0.131 (0.041)	IRIS
IFN+LDAC	0.245 (0.058)	IRIS
Specialist visits per month in chronic phase, mean (SE)		
Imatinib	0.632 (0.035)	IRIS
IFN+LDAC	1.054 (0.094)	IRIS
Generalist visits per month in chronic phase, mean (SE)		
Imatinib	0.177 (0.015)	IRIS
IFN+LDAC	0.231 (0.025)	IRIS
Nurse visits per month in chronic phase, mean (SE)		
Imatinib	0.079 (0.015)	IRIS
IFN+LDAC	0.465 (0.108)	IRIS
Inpatient days per month in accelerated phase and blast crisis, mean (SE)	0.738 (0.297)	IRIS
Specialist visits per month in accelerated phase and blast crisis, mean (SE)	1.048 (0.341)	IRIS
Generalist visits per month in accelerated phase and blast crisis, mean (SE)	0.167 (0.102)	IRIS
Nurse visits per month in accelerated phase and blast crisis, mean (SE)	0.309 (0.167)	IRIS
Percent receiving treatment (chemotherapy) in accelerated phase and blast crisis of CML (SE)	0.948 (0.012)	Kantarjian et al [8]

Enhetskostnadene i søknaden er hentet fra forskjellige norske kilder, se tabellen nedenfor:

**Tabell 10 Enhetskostnader**

	2008/2009 NOK	Source
Medication costs <sup>#</sup>		
Imatinib (weighted cost per 100 mg)	163.08	Norwegian Medicines Agency / Farmastat
Interferon alpha (weighted cost per 1 MU)	64.44	Norwegian Medicines Agency / Farmastat
Cytarabine (weighted cost per 100 mg)	18.81	Norwegian Medicines Agency / Farmastat
Hydroxyurea (cost per 500 mg)	6.47	Norwegian Medicines Agency / Farmastat
Chemotherapy *	30 035	Norwegian Medicines Agency / Norwegian Medicines Agency / Takster for offentlige poliklinikker
Outpatient visit costs		
Specialists	560	Normaltariffen 2008/2009. Assume tariff equals to 50% of cost
Generalists	260	Normaltariffen 2008/2009. Assume tariff equals to 50% of cost
Nurses	260	Assume same cost as GPs
Inpatient cost per day		
Chronic phase	10 000	Norwegian Directorate of Health
Accelerated phase	10 000	Norwegian Directorate of Health
Blast crisis	10 000	Norwegian Directorate of Health

\* Det antas at pasientene som får behandling i akselerert og blastfasene får en kur med kjemoterapi. Kuren inkluderer behandling med mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>/d i 4 dager, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>/d i fire dager og cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> to ganger daglig i fire dager.

#### Diskonteringsrate

Både kostnader og helseeffekter (målt i QALY eller LYG) er diskontert med en rate på 4 % per år i samsvar med Finansdepartementets anbefaling.

#### Legemiddelets kostnadseffektivitet

Følgende tabell viser modellens resultater per pasient:

**Tabell 11 Kostnadseffektivitetsresultater**

	Imatinib	IFN $\alpha$ +LDAC	Difference	ICER <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>
Life-years	12,10	7,04	5,06	377 118 NOK / LYS <sup>c</sup> (344 427 – 414 249 NOK / LYS)
QALYs	9,96	5,00	4,96	384 114 NOK / QALY (354 079 – 420 170 NOK / QALY) <sup>d</sup>
Lifetime costs (NOK)	2 797 495	892 015	1 905 479	
<sup>a</sup> ICER: Incremental cost-effectiveness ratio <sup>b</sup> 95% confidence intervals were based on the 26th and 975th rankings of the 1000 base-case simulations. <sup>c</sup> LYS: Life-year saved <sup>d</sup> QALY: quality-adjusted life-year				

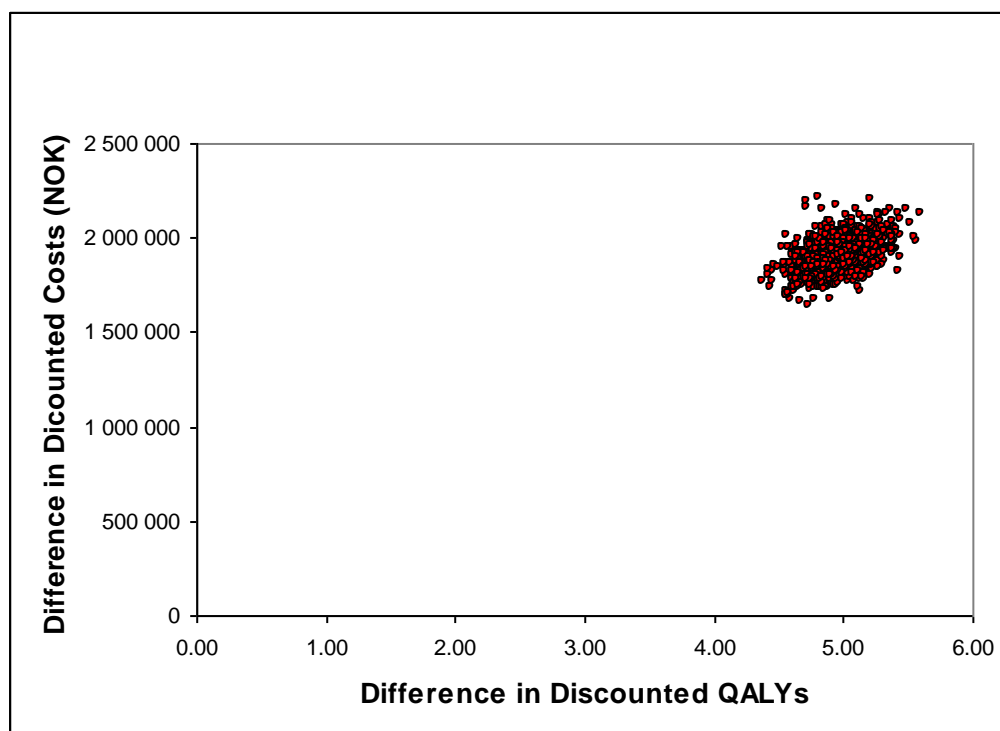
I søkers analyser er mer effekten av å behandle med imatinib i stedet for IFN $\alpha$  + LDAC relativt stor. Modellen beregner at sammenlignet med IFN $\alpha$  + LDAC - pasientene lever imatinib - pasientene lenger (5,06 diskonterte leveår mer) og opplever mer livskvalitetsjustert levetid (4,96 livskvalitetsjusterte leveår mer).

Modellens resultater tilsier imidlertid at imatinibs mer effekt ledsages av atskillig høyere behandlingstkostnader pasient i et livstidsperspektiv sammenlignet med IFN $\alpha$  + LDAC, nemlig 1 905 500 kr.

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratio (IKER) for imatinib vs. IFN $\alpha$  + LDAC er lik 384 114 kr per QALY eller 377 118 kr per LYG, verdier som anses som å ligge innenfor det som regnes som kostnadseffektivt.

Siden modellen er stokastisk, i den forstand at flere av variablene i modellen er tilfeldige, er det mulig å tegne et spredningsdiagram som samler IKER - verdiene for hver av de 1 000 simuleringer av modellen på pasientgruppenivå. Søkeren har gjort dette for IKER målt i kroner per QALY:

**Figur 1 Bootstrap spredningsdiagram. 1 000 evalueringer av kostnadseffektiviteten til Imatinib vs. IFN $\alpha$  + LDAC på gruppenivå (IKER i kr per QALY)**



Hvert punkt i dette diagram representerer en IKER - verdi. Den enkelte IKER - verdien framkommer av å kjøre modellen på en deterministisk måte, med et sett av parameterverdier som ble trukket fra sannsynlighetsfordelingene til de stokastiske variablene. Fra dette diagrammet ser man at de fleste IKER - verdiene samler seg tett rundt gjennomsnittet på 384 114 kr per QALY. Variabiliteten rundt gjennomsnittet ser ut til å være beskjeden. Dette kan også leses fra kostnadseffektivitetsresultatene i tabellen ovenfor, hvor konfidensintervallene rundt IKER - estimatene er relativt smale.

Det ser også ut som at det er tydelig sammenheng mellom merkostnadene og mer effekten, i den forstand at en høyere helsegevinst følges av en høyere inkrementell kostnad. Dette skyldes sannsynligvis at pasientene som lever lenger også blir behandlet over lenger tid, noe som utløser høyere legemiddel - og andre behandlingskostnader.

Alt i alt tilsier modellens resultater i base case at Imatinib er kostnadseffektivt sammenlignet med IFN $\alpha$  + LDAC ved behandling av:

- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.

- voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastfase.

### Sensitivitetsanalyser

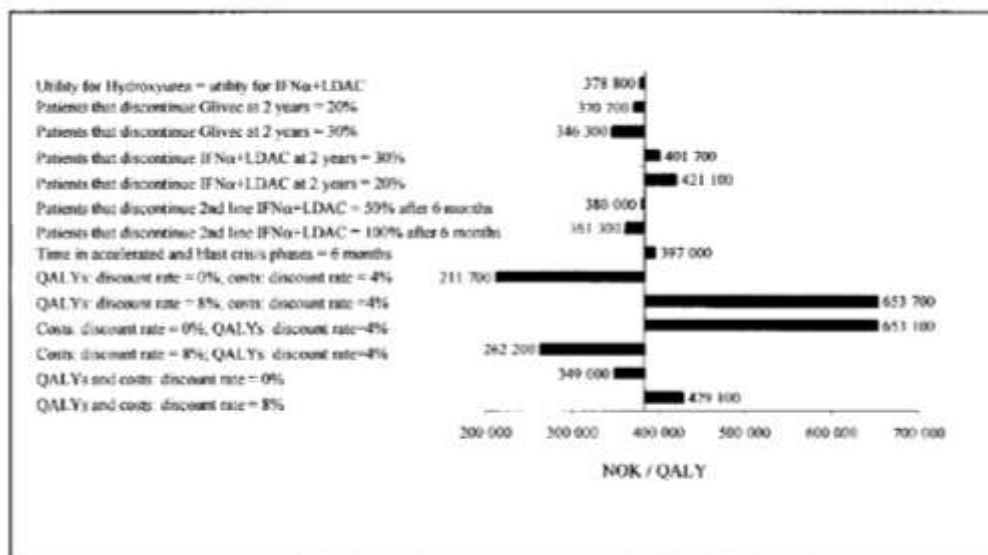
Som nevnt ovenfor er modellen stokastisk, noe som tillater å undersøke usikkerheten rundt base-cases IKER. Men i tillegg til dette har søkeren foretatt flere enveis sensitivitetsanalyser, hvor verdien til en rekke variabler i modellen endres én om gangen, og resultatene beregnes på nytt.

Enveis sensitivitetsanalyser gir en viss pekepinn på påvirkningskraften til den endrede variabelen på modellens resultater. Legemiddelverket ber om slike analyser ved innsendelse av refusjonssøknader slik at man kan identifisere hvilke variabler med størst påvirkningskraft i modellen. Grunnen til dette er at estimatene for disse variablene må dokumenteres på en grundigere måte enn resten.

Følgende diagram viser hvilke variabler ble endret i hver enveis sensitivitetsanalyse, hvilken alternativ verdi variablene ble tildelt og den resulterende IKER.

*Legemiddelverket ser at søkeren har ikke gjort sensitivitetsanalyser for alle viktigste parametere.*

**Figur 2 One-way sensitivity of cost-effectiveness (NOK/QALY) to variation to selected model parameter estimates**



Man kan se at IKER endrer seg lite i alle disse analysene, bortsett fra når man endrer diskonteringsratene for kostnader og effekten.

*En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)*

**Styrker ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som styrker søkers konklusjon:**

- Imatinib har en klar helsegevinst som har medført valget av imatinib som førstelinje behandling (ikke kurativ) hos KML-pasienter.
- Effekten av imatinib er demonstrert ved både fase III studier og langtidserfaring fra spesialister. I den International Randomized Study of interferon and STI571 (IRIS-studien), sammenlignet man behandlingseffekt med imatinib vs. interferon + Ara C ved sykdomsdebut i kronisk fase. Imatinib ga betydelig flere cytogeniske responser og større grad av molekylær respons enn IFN + Ara-C. Pasientene i IFN+Ara-C-gruppen hadde verre bivirkninger og flere tilfeller av sykdomsprogresjon enn pasientene i imatinib-gruppen. IRIS-studien mangler langtidsdata, men slike data er innhentet fra andre relevante studier som bekrefter effekten av imatinib. Effektdata fra studiene er robuste.
- Den helseøkonomiske analysen representerer i høyt grad norsk pasientpopulasjon og gir en solid resultat om kostnadseffektivitet etter søkerens premisser (base case). Enkelte sensitivetsanalyser bekrefter søkerens resultat.
- Legemiddelverket mener at gitt de svært positive overlevelses- og livskvalitetsresultatene fra IRIS- studien medfører utelatelsen av produksjonsbortfallet at kostnadene forbundet interferon - behandling er undervurderte, tilsvarende at imatinibs merkostnader kan være overvurderte i modellen.
- Pasientgruppen er godt begrenset og risikoen for refusjonsmessig forskrivning utenfor pasientgruppen er ubetydelig.
- Per i dag får alle pasienter imatinib via individuell refusjon (data innhentet fra Reseptregisteret). Å få imatinib på generell forhåndsgodkjent refusjon er en overføring av kostnader, med en muligens innsparing av saksbehandlingskostnader knyttet til behandling av søknader om individuell refusjon.

**Begrensninger ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som svekker søkers konklusjon:**

Søkers helseøkonomiske analyse hviler på noen til dels usikre antakelser. Følgende antagelser ble grundig diskutert i Blåreseptnemnda;

- Det er usikkerhet knyttet til doseringen av imatinib, herunder hvilken dose som gjenspeiler norsk behandlingspraksis i dag. Søker ettersendte scenarioanalyser der dosene og dermed legemiddelkostnadene ble variert. (avsnitt 3.1.4.1.5.1). I ingen av scenarioene overskrider merkostnadene ved imatinib 500.000 kr per QALY.
- I den økonomiske modellen rapportertes ikke probabilistiske sensitivetsanalyser (PSA). Dette er en klar svakhet fordi deterministiske sensitivetsanalyser kan gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi, og/eller når parametrene korrelerer. I slike tilfeller vil analyser med enveis endringer i disse

variablene være begrensede fordi man verken vil fange den samlede usikkerheten til parametrene eller samvariasjonen mellom dem.

- Det finnes en mulig risiko for at kostnader per QALY overskrider NOK 500 000,- hvis kombinasjonen av enkelte variabler med dosering øker over spesialist estimat.
- Hvordan livskvaliteten påvirkes av bivirkningene forbundet med imatinib, IFN $\alpha$  +LDAC og HU finnes ingen langtidsdata om.

### *Samlet vurdering*

- Etter Legemiddelverkets oppfatning synes det å være en stor helsegevinst ved bruk av imatinib. Selv om langtidsdata mangler i den sentrale kontrollerte effektstudien, indikerer andre relevante studier at både effekt og bivirkningsprofil er langt bedre ved bruk av imatinib enn ved sammenlikningsalternativet FYLL INN.
- Det ser også ut som at det er tydelig sammenheng mellom merkostnadene og mereffekten ved bruk av imatinib, i den forstand at en høyere helsegevinst følges av en høyere inkrementell kostnad. Dette skyldes sannsynligvis at pasientene som lever lenger også blir behandlet over lenger tid, noe som utløser høyere legemiddel- og andre behandlingkostnader.
- Alt i alt tilsier modellens resultater i base case at imatinib er kostnadseffektivt sammenlignet med IFN $\alpha$  + LDAC ved behandling av:
  - ❖ Voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.
  - ❖ Voksne og barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blast krise.
- Legemiddelverket anbefaler refusjon for hele indikasjonen. Dette fordi øvrige godkjente indikasjoner kun representerer en svært liten pasientgruppe og effektstudier indikerer at behandlingen vil gi helsegevinster av samme størrelsesorden som for indikasjonene som er vurdert med hensyn på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket mener derfor behandling med imatinib med sannsynlighetsovervekt er kostnadseffektiv behandling. Samtidig ønsker Legemiddelverket å påpeke at pasienter som har behov for behandling med imatinib for indikasjonene som ikke er evaluert i denne rapporten i dag ikke vil kunne få innvilget individuell refusjon gitt dagens tolkning og praksis av regelverket.
- Legemiddelverket vil også påpeke at ved å inkludere imatinib i ordningen med forhåndsgodkjent refusjon, vil dette begrense bruk og således kostnader knyttet til nyere og vesentlig dyrere TKH.

## ***GIST***

### *Beskrivelse av det underliggende helseproblem [3]*

GIST er en cellerik stromal tumor med spolfornede, epiteloide eller pleomorfe tumorceller i gastrointestinaltraktus som uttrykker KIT (CD117). Tumor oppstår fra mesenkymale stamceller som gir opphav til interstitielle Cajal-celler (pacemakerceller). Det er den vanligste mesenkymale tumor i GI-traktus, men utgjør kun 2,2 % av alle GI-svulster og 13,9 % av alle tyntarmssvulster. Det gjøres ingen malignitetsgradering av GIST, men en risikovurdering av svulsten. Majoriteten av pasienter med GIST (> 80 %) har aktiverende mutasjoner i *KIT*, fører til ukontrollert cellevekst. Primære mutasjoner i *KIT* forekommer i ekson 9, 11, 13 eller 17. De aller fleste mutasjonene (cirka 70 %) oppstår i ekson 11, mens 10–20 % av mutasjonene oppdages i ekson 9.

Prognosen ved lokalisert GIST er avhengig av tumorstørrelse og antall mitoser, lokalisasjon og kvaliteten på det operative inngrepet. Prognosen ved metastatisk GIST er bedret etter oppstart av imatinib behandling i 2001.

Ved inoperabel tumor, lokalt tilbakefall eller metastaser er imatinib førstelinjebehandling. Nyten av adjuvant imatinib undersøkes i kliniske studier.

### *Eksisterende behandlingsmuligheter*

Tyrosinkinasehemmeren imatinib (Glivec) er standard for første linje behandling ved inoperabel og/eller metastaserende GIST.

De pasientene som ikke har effekt av imatinib (primær eller sekundær resistens) eller får uakseptable bivirkninger kan tilbys en andregenerasjons tyrosinkinasehemmer, sunitinib. Nyten av imatinib etter fjernelse av primærtumor (adjuvant) er under utprøving i flere studier både i Europa og USA.

### *Behandling med imatinib (Glivec)*

Tyrosinkinasehemmeren imatinib har vist dramatisk effekt ved inoperabel og / eller metastaserende GIST (gastrointestinal stromal tumor). Objektiv respons ses hos cirka 60 % og stabil sykdom hos cirka 20 % av pasientene. Cirka 50 % av pasientene med avansert GIST lever etter 5 års bruk av imatinib.

Det har vist seg at GIST med mutasjoner i ekson 11 har bedre respons på imatinib enn hva som er tilfellet for tumorer med ekson 9 mutasjoner.

Anbefalt startdose er 400 mg daglig, men øke dosen til 800 mg daglig ved progresjon eller når det foreligger KIT ekson 9 mutasjon. Det anbefales at de internasjonale retningslinjer for behandling av GIST blir fulgt når man behandler denne pasientgruppen.

Bivirkningene av imatinib er som regel moderate.

Omtrent 5 % av GIST er negative for KIT (CD117). Av de negative mutasjoner for KIT (CD117) er GIST med ekson 18 mutasjoner er vanligst (80 %), og punktmutasjonen som gir D842V er kjent å være resistente til imatinib.

I noen GIST kan man ikke påvise noen mutasjoner (wild type). Disse har dårligere respons på imatinib.

En GIST pasient som behandles med imatinib kan i begynnelsen ha effekt av behandlingen, men over tid utvikle resistens. Dette er assosiert med nye mutasjoner i tumor (sekundære mutasjoner). Mutasjon funnene kan ha betydning for valg av terapi (2. generasjon TKH) og dosenivå (økning).

#### *En legemiddeløkonomisk analyse av imatinib (Glivec)*

Søker sikter i den legemiddeløkonomiske analysen på å dokumentere at Glivec (imatinib) er kostnadseffektivt sammenlignet med palliativ behandling ved behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

#### Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Modellen i den legemiddeløkonomiske analysen (som beskrives i nærmere detalj i Huse et al.[12] er en Markovmodell der den enkelte pasienten antas å befinne seg til enhver tid i en av tre mulige GIST - tilstander:

1. Respons ved behandling med imatinib, dvs. stabil eller regressiv svulst.
2. Progredierende sykdom, enten fordi imatinib ikke gir respons eller fordi det ikke brukes imatinib.
3. Død.

Videre antas det at pasientene som behandles med imatinib starter i Responsstadiet, mens pasienter som behandles med palliativbehandling starter i Progredierende sykdomsstadiet. Overgang mellom tilstander skjer én gang hver uke, dvs. at en syklus i modellen varer i en uke. Dette gir 52 sykluser i løpet av ett år. Overgangen kan medføre at pasienten enten forblir i samme tilstand, opplever en forverring og beveger seg til neste alvorlighetstilstand (dvs. fra stadiet 1 til 2) eller dør. GIST er irreversibel, derfor antas det i modellen at pasienten ikke kan oppleve en overgang tilbake til mindre alvorlige tilstander (for eksempel, fra stadiet 2 til 1).

### Pasientpopulasjon

Pasientene i modellen antas har de samme kjennetegn som pasientene i B-2222-studien. I denne studien besto pasientpopulasjonen av 147 pasienter med ikke operabelt og/eller metastatisk GIST som ble randomisert til to forskjellige behandlingsarmer, 400 mg imatinib og 600 mg imatinib. Tabellen nedenfor viser pasientkjennetegn til disse pasientene:

**Tabell 12 Pasientenes kjennetegn i B-2222-studie**

	<b>400 mg (n=73)</b>	<b>600 mg (n=74 )</b>	<b>All doses (n=147)</b>
<b>Age (years)</b>			
Mean	56.6	52.2	54.4
S.D.	12.9	11.12	12.20
Median	58	52	54
Min-Max	28-83	18-79	18-83
<b>Sex – n (%)</b>			
Male	44 (60.3)	39 (52.7)	83 (56.5)
Female	29 (39.7)	35 (47.3)	64 (43.5)
<b>Race – n (%)</b>			
Caucasian	69 (94.5)	67 (90.5)	136 (92.5)
Black	1 (1.4)	4 (5.4)	5 (3.4)
Oriental	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
Other	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
<b>ECOG [13]c status – n(%)<sup>3</sup></b>			
Grade 0	28 (38.4)	34 (45.9)	62 (42.2)
Grade 1	28 (38.4)	29 (39.2)	57 (38.8)
Grade 2	16 (21.9)	11 (14.9)	27 (18.4)
Grade 3	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Grade 4	0	0	0

Blåreseptnemnda anså i sitt møte den 10. juni 2009 at pasientgruppene som ble brukt som grunnlag i modellen var relevante for den aktuelle, norske GIST - pasientpopulasjonen.

### Studiens perspektiv og tidshorisont

Det tas et begrenset samfunnsperspektiv i modellen, dvs. at det inkluderes noen men ikke alle gevinster og kostnader som tilfaller samfunnet som helhet:

<sup>3</sup> Eastern Cooperative Oncology group (ECOG)-performance status er en skala brukt av leger og forskere for å vurdere pasientenes sykdomsforløp og hvordan sykdommen påvirker pasientenes evner til å gjennomføre sine daglige gjøremål, samt for å velge riktig behandling og gi en adekvat prognose.

- Gevinsten ved behandling er kun beregnet som helsegevinsten pasientene opplever.
- Gevinsten som tilfaller andre aktører (for eksempel, pasientenes pårørende) tas ikke med.
- Legemiddelkostnadene beregnes som AUP minus MVA.
- Enhetskostnadene ved besøk hos spesialist og ved gjennomføring av prøver (røntgen, CT-scan) er beregnet som to ganger spesialisthonorarene i Normaltariffen, to ganger pasientenes egenandel og to ganger enhetstilskudd. Dette gjøres for å ta hensyn til at verdien til ressursene benyttet i levering av disse helsetjenestene ikke fanges i sin helhet i honoraret, egenandelen og enhetstilskudd. Forskjellen mellom honoraret og egenandelen, og den reelle kostnaden dekkes av Folketrygden gjennom andre tilskudd.
- Det tas ikke hensyn verken til produksjonsbortfall ved sykdom eller kostnadene som dekkes av andre aktører enn pasientene og helsetjenesten (for eksempel, pasientenes pårørende).

Et livstidsperspektiv vil i følge modellen være 20 år, 240 måneder eller ca. 1040 uker/sykluser (dvs. når nær 100 % av pasientene i modellen er døde). Dette perspektivet ville være passende for å fange alle relevante kostnader og effekter som følger av behandling. Imidlertid har man kun studiebaserte effektdata for 52 måneder eller ca. 225 uker/sykluser. Dette innebærer at det å ha et tidsperspektiv på 20 år er en betydelig ekstrapolering av de tilgjengelige dataene som vil være beheftet med stor usikkerhet. Søkeren valgte dermed å kjøre modellen med et tidsperspektiv på 10 år, dvs. 120 måneder eller ca. 520 uker/sykluser, som er nærmere tidsperioden man har data for.

*Legemiddelverket deler søkerens ønske om avbalansering mellom ekstrapoleringsbehovet og mangelen på langtidsdata, og anser valget på tidsperspektiv som rimelig.*

### Klinisk input

Søkeren henter følgende data fra B-2222-studien hvor det samles 52 måneders data hos 147 pasienter; I 2008 ble 63 måneders data fra studien publisert og median overlevelse i imatinib-armen var 2 måneder lenger enn estimert i modellen. Ut i fra disse data modelleres overlevelseskurvene over 10 år.

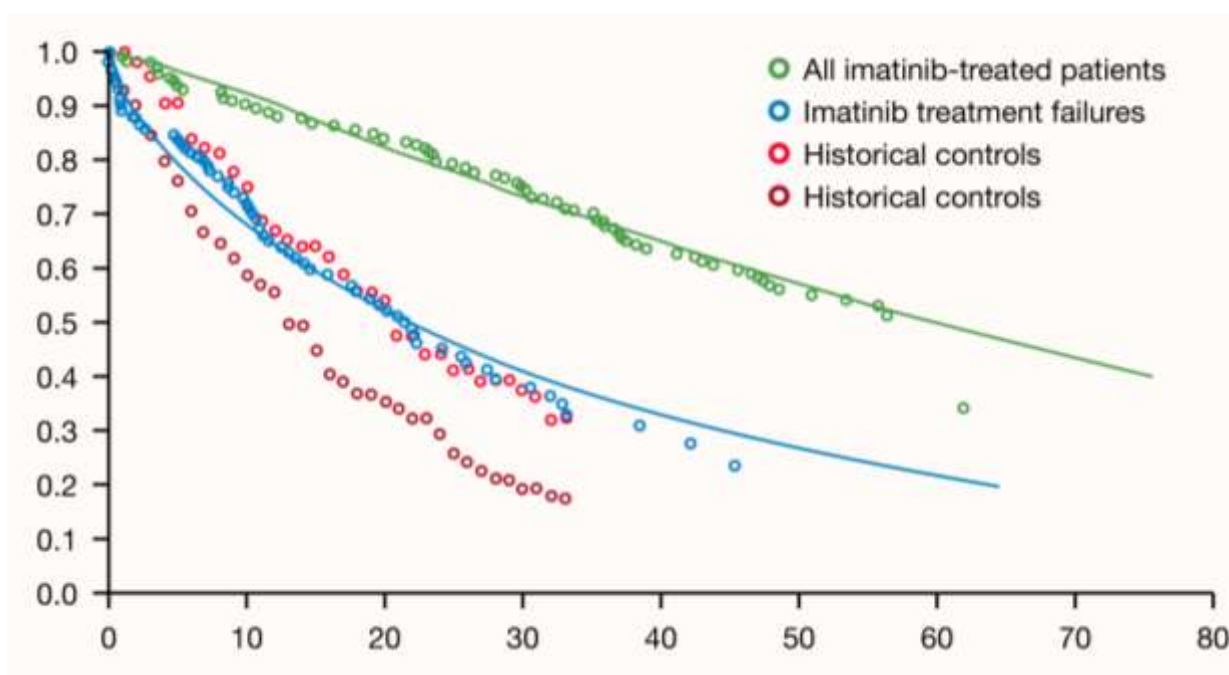
Det finnes 2 nye studier (NCI studien[14]) og EORTC studien [15]c,[16]) hvor median overlevelse var 55 måneder (NCI studien) og median overlevelse ikke er nådd etter 36 måneder (EORTC studien). Disse to studiene fulgte 1692 pasienter.

*Legemiddelverket mener modellerte data er plausible*

Figuren nedenfor viser pasientdata fra B-2222 studien samt overlevelseskurvene som er modellert ut i fra 52 måneders pasientdata. Overlevelseskurvene ser ut til å stemme svært godt med pasientdataene, og da en vet at 63 måneders dataene visste seg å være enda bedre enn

modellert vurderes det som sannsynlig at modellen gir et realistisk og konservativt bilde av overlevelsesgevinsten til Glivec over 10 år.

**Figur 3** Overlevelseskurver for alle Glivec pasienter (grønn) og pasienter som svikter på Glivec (benyttes som estimat på overlevelse uten behandling, (blå) samt andre historiske kontroller (røde)



Data fra B-2222 studien:

For imatinib - pasientene:

1. Overlevelsestid: Det benyttes data fra alle 147 pasienter i B-2222-studien.
2. Tid til progredierende sykdom (Tid i Response-stadiet): Her benyttes det også data fra alle 147 pasienter i B-2222-studien.

For pasientene som var på palliativ behandling

1. Overlevelsestid med progredierende sykdom: Det benyttes data fra 102 imatinib-pasienter i B-2222-studien som i løpet av studien mistet response. Siden det er mulig at disse pasientene fikk noe effekt av imatinib selv om de senere ble vurdert som ikke-respondere, kan dette være til ulempe for imatinib, siden overlevelse i palliativbehandling - armen kan være overestimert. På samme måte, kan effekten av imatinib være undervurdert siden pasientene er i en dårligere tilstand.

Ut fra dataene omtalt ovenfor og ved hjelp av overlevelsesanalyse modellerte søkeren en rekke variabler i den legemiddeløkonomiske analyse:

- For imatinib - pasientene:
  1. Sannsynligheten for å overleve.
  2. Sannsynligheten for at pasienten opplever respons.
  3. Sannsynligheten for at pasienten opplever progredierende sykdom (beregnes indirekte ved å trekke sannsynligheten for å oppleve respons fra overlevelsessannsynligheten).
- For pasientene som var på palliativ behandling
  4. Sannsynligheten for å overleve

Disse sannsynlighetene er ukentlige, for i modellen er syklusene ukentlige.

Alle tidsvariablene ble modellert ved hjelp av Weibullfunksjoner. For å vurdere hvor godt de estimerte Weibullfunksjonene var tilpasset dataene fra B-2222-studien ble det brukt en Pearson-chi square-observator. Resultatet var at det ikke fantes signifikante forskjeller mellom observasjonene og estimatene, altså at Weibullfunksjonene estimerte verdiene som overens stemte med de tilgjengelige observasjonene.

#### Effekten i modellen

Modellen rapporterer pasientenes gjenvarende levetid for hver behandlingsarm, slik at man kan beregne forskjellen mellom armene (Life Years Gained = LYG). Denne gjenvarende levetiden er imidlertid viktig å justere for livskvalitet, slik at man fanger pasientenes verdsetting av helsegevinsten ved behandling. Dette kan gjøres ved å bruke preferansebasert effektmål.

Søkeren fant ingen nyttevekter som direkte kunne brukes i modellen, så fra B-2222-studien ble det hentet ECOG-performance status<sup>4</sup> data[13]c, og ved hjelp av mapping fra tre klinikere, ble disse dataene oversatt til EQ-5D-skår.

*Hvem disse tre klinikere er og hvilke kriterier det ble benyttet i mapping-prosessen er ikke forklart i søknaden, noe som representerer en klar svakhet. Det er imidlertid slik at det ikke finnes mye litteratur om livskvalitet hos GIST-pasienter. At dataene som søkeren benytter, kommer fra samme studien det hentes effektdata fra (B-2222) anser Legemiddelverket som positivt. Legemiddelverket vurderer dermed søkers valg av nyttevekter som akseptabelt.*

Ut fra tilbakemelding fra klinikerne brukte søkeren følgende nyttevekter i modellen:

- Progredierende sykdom-stadiet: 0,875
- Respons med imatinib: 0,935

---

<sup>4</sup> Eastern Cooperative Oncology group (ECOG)-performance status er en skala brukt av leger og forskere for å vurdere pasientenes sykdomsforløp og hvordan sykdommen påvirker pasientenes evner til å gjennomføre sine daglige gjøremål, samt for å velge riktig behandling og gi en adekvat prognose.

Hvordan livskvaliteten påvirkes av bivirkningene forbundet med imatinib, finnes ingen data om. Blåreseptnemnda påpekte dette i sitt møte den 10. juni 2009 [4]. *Det er imidlertid rimelig å anta at klinikerne tok hensyn til bivirkningene pasientene opplevde da de fylte ECOG-skjemaet, slik at nyttevektene i tabellen ovenfor kan anses som en summarisk verdi som inkluderer alle relevante faktorene som påvirker pasientenes livskvalitet, deriblant bivirkninger.*

### Kostnader

Kostnadene per pasient i modellen er inndelt i tre kategorier:

- Legemiddelkostnader
- Oppfølgingskostnader
- Kostnader til palliativ behandling

Kostnadene avhenger av nivå på ressursbruk og ressursenes enhetspris. Ressursbruksdata for imatinib - pasientene er basert på samtaler med Kirsten Sundby Hall ved Radiumhospitalet, mens ressursbruksdata for pasienter på palliativbehandling er basert på data fra en svensk studie og tilbakemelding fra dr. Odd Monge (Senter for ben-og bløtvevssykdommer, Haukeland universitetssykehus).

Det tas ikke hensyn verken til produksjonsbortfall ved sykdom eller kostnadene som dekkes av andre aktører enn pasientene og helsetjenesten (for eksempel, pasientenes pårørende). *Dette er sannsynligvis til ulempe for imatinib, siden B-2222 data tyder på at disse kostnadene vil være mindre enn for palliativbehandling*

### **Legemiddelkostnader**

Det ble antatt en dosering på 400 mg imatinib. Etter arbeidsmøte med søker og i Blåreseptnemnda ble det klart at høyere doser enn 400 mg imatinib for GIST var mer aktuelt enn først antatt.

Søker har sendt inn data for å belyse usikkerhet rundt dosering.

*Legemiddelverket ser ut i fra data sendt fra søkeren og etter møte med spesialistene i Blåreseptnemnda at usikkerhet vedrørende dosering i klinisk praksis ikke vil være avgjørende for vurderingen av refusjonsverdigheten. (Tabell 13)*

Tilbakemelding fra spesialistene (Odd Monge) viser at gjennomsnittlig dosering på 400 mg er mest sannsynlig siden det er svært få pasienter som har en ekson - 9 mutasjon og siden en del pasienter ikke tolererer 400 mg dosering og må stå på en lavere dose. Dessuten kan compliance - aspektet også peke i retning av høye/lave doser og således forsterke argumentet for en gjennomsnittlig dosering på 400 mg.

Legemiddelverket har gjort sensitivitetsanalyser der doseringene er variert.

Tabellen nedenfor viser resultater for 3 forskjellige doseringer. Kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 %.

**Tabell 13 Estimert Kostnad per sparte leveår/kostnad per QALY for de forskjellige dosering (GIST)**

Scenario	Kostnad per sparte leveår	Kostnad per QALY
1: 400 mg (Base Case)	Kr 213 160	Kr 268 400
2: 420 mg	Kr 228 104	Kr 285 070
3: 440 mg	Kr 241 450	Kr 301 750

Prisene for imatinib er hentet fra Legemiddelverkets database. Legemiddelkostnadene beregnes som AUP minus mva.

En dosering på 400 mg imatinib daglig betyr 24 517 kr. med mva, eller 19 613 kr uten mva, per måned. Prisene har endret seg siden søknaden ble innsendt i februar 2009, men endringene er små og har liten innvirkning på imatinibs kostnadseffektivitet.

Videre antas det en compliance-rate på 100 % for imatinib-pasientene, selv om den faktiske raten var lavere i B-2222-studien.

*Dette er en konservativ antagelse, siden legemiddelkostnadene for imatinib da kan være overvurderte.*

#### **Oppfølgingskostnader**

Pasientene i imatinib - armen antas å få oppfølging. Oppfølgingen består av:

- CT<sup>5</sup>-scan
- Blodprøver
- Røntgen thorax
- Besøk hos en spesialist

Enhetskostnadene i søknaden er hentet fra forskjellige norske kilder, se tabellen nedenfor:

---

<sup>5</sup> Computed Tomography

Tabell 14 Enhetskostnader

Besøk/Test	Takst	Kostnad	Referanse
CT scan	PK001 granskning CT: Vekt 0.244 PK301 CT kontrast flere bilder: Vekt 1.107. Sum vekt: 1.351. Enhetspris: kr 210 Sum: 1.351 x 210 kr = 284 kr Prøvetaking: Takst 701a, blodprøver, a kr 47 <b>Tester:</b> Hematologisk analyse med celleteller. Takst: 706f a kr 63		F 19.12.2007 nr 1761. Forskrift om godtgjørelse av utgifter til legehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak.
Blodprøver	Analyse av ALAT og GT. Takst: 708b a kr 27 Analyse av kreatinin. Takst 708d a kr 27.		Normaltariffen 2008/2009. 328 Godkjent SPC Gilvec.
Røntgen thorax Spesialist besøk	Røntgen- og ultralydundersøkelse ved bilde dannende spesialavdelinger, egenandel poliklinikk a kr 200 * 201b a kr 280*		400 NAV: Egenandel på poliklinikk 560 Normaltariffen 2008/2009

\* Det antas at egenandel/enhetstilskudd dekker 50 % av reell kostnad

Ressursbruken under oppfølgingen for en imatinib - pasient er som følger:

Tabell 15 Ressursbruk i modellen for en imatinib - pasient

Ressursbruk			
Besøk/Test	Tid for besøk/test	Antall første 3 år	Gjennomsnitt første 3 år
CT scan	Hver 2. måned første året, så hver 3. måned år 1-3, deretter hver 6. måned år 3-5, så årlig	14	4.7
Blodprøver	Blodprøver tas hver 14.dag de første to månedene og siden månedlig første halvåret og deretter hver 3.måned.	18	6.0
Røntgen thorax	Repeteres hver 6.måned (for å se etter metastaser i lungene og ev pleuravæske)	6	2.0
Spesialist besøk	Samme som blodprøver, i tillegg estimeres 6 ekstra besøk i løpet av første 3 år	24	8.0

Referanse: Personlig kommunikasjon med overlege Kirsten Sundby Hall ved Radiumhospitalet

Månedlig oppfølgingskostnader for en pasient som får imatinib beregnes til å være 826 kr.

For pasienter som opplever progrederende sykdom har man ikke data om oppfølgingskostnader. Søkeren valgte da å benytte kostnadene for behandling av bukspyttkjertelkreft i stedet. Kilden er en svensk studie [17]. Månedlig oppfølgingskostnader antas å være 23892 kr., klart høyere enn for en pasient som får imatinib. Pga. usikkerheten i estimatet og den store forskjellen mellom behandlingsarmene, ba Legemiddelverket søkeren om en ekspertvalidering av estimatet. Nedenfor kommer søkerens svar:

Spesialist Odd Monge har uttalt følgende om anvendelsen av den svenske studien for bukspyttkjertel kreft:

”Sammenligning med bukspyttkjertelkreft: Bruk av imatinib mesylat reduserer behovet for kirurgi, strålebehandling, tradisjonell kjemoterapi og annen palliativ omsorg. Direkte sammenligning mellom de 2 sykdommene er et stort prosjekt som det neppe er hensiktsmessig å utføre. Bruk av imatinib ved avansert GIST innebærer trolig betydelig besparelse, ikke bare utsettelse, av utgifter til annen helsehjelp.”

Søker innser at det er en svakhet med analysen at det benyttes svenske data for bukspyttkjertelkreft som estimat for kostnad ved progredierende GIST. Det er imidlertid sannsynlig at GIST i terminal fase vil kreve betydelige ressurser, og den svenske studien vurderes å være relevant. Det vises videre til sensitivitetsanalyser i innsendt analyse som viser at kostnaden forbundet ved progredierende sykdom ikke er av avgjørende betydning for kostnadseffektivitetsraten.”

*Etter en samlet vurdering av Odd Monges tilbakemelding og søkerens argumenter, godtar Legemiddelverket valget av oppfølgingskostnader for pasienter i progredierende sykdom.*

#### Diskonteringsrate

Både kostnader og helseeffekter (målt i QALY eller LYG) er diskontert med en rate på 4 % per år, i samsvar med Finansdepartements anbefaling [18].

#### Legemiddelets kostnadseffektivitet

Følgende tabell viser modellens resultater per pasient:

**Tabell 16 Kostnadseffektivitetsresultater**

Behandling	Kostnader (diskonterte; 4%)	LYs (diskonterte 4%)	QALYs (diskonterte 4%)	Kostnadseffektivitetsratio (kr. per QALY)
Imatinib	1 266 765	5,08	4,02	
Palliativ behandling	771 749	2,78	2,17	
Forskjell	495 016	2,3	1,84	268 400

Modellen beregner at sammenlignet med palliativbehandling lever imatinib - pasientene lenger (2,3 diskonterte leveår mer) og opplever mer livskvalitetsjustert levetid (1,84 livskvalitetsjusterte leveår mer).

Modellens resultater tilsier imidlertid at behandling med imatinib ledsages av høyere behandlingkostnader per pasient i et 10 års perspektiv sammenlignet med palliativ behandling, nemlig 495 016 kr.

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) for imatinib vs. palliativbehandling er ifølge søkers analyse lik 268 400 kr per QALY eller 215 224 kr per LYG, verdier som anses som kostnadseffektive.

Ifølge søker tilsier modellens resultater i base case at imatinib er kostnadseffektivt sammenlignet med palliativ behandling ved behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

Legemiddelverket har gjort sensitivitetsanalyser der doseringene er variert.

Tabellen nedenfor viser resultater for 3 forskjellige doseringer. Kostnader og helseeffekter er diskontert med 4%.

**Tabell 17 Estimert Kostnad per sparte leveår/kostnad per QALY for de forskjellige doseringer (GIST)**

Scenario	Kostnad per sparte leveår	Kostnad per QALY
<b>1: 400 mg (Base Case)</b>	Kr 213 160	Kr 268 400
<b>2: 420 mg</b>	Kr 228 104	Kr 285 070
<b>3: 440 mg</b>	Kr 241 450	Kr 301 750

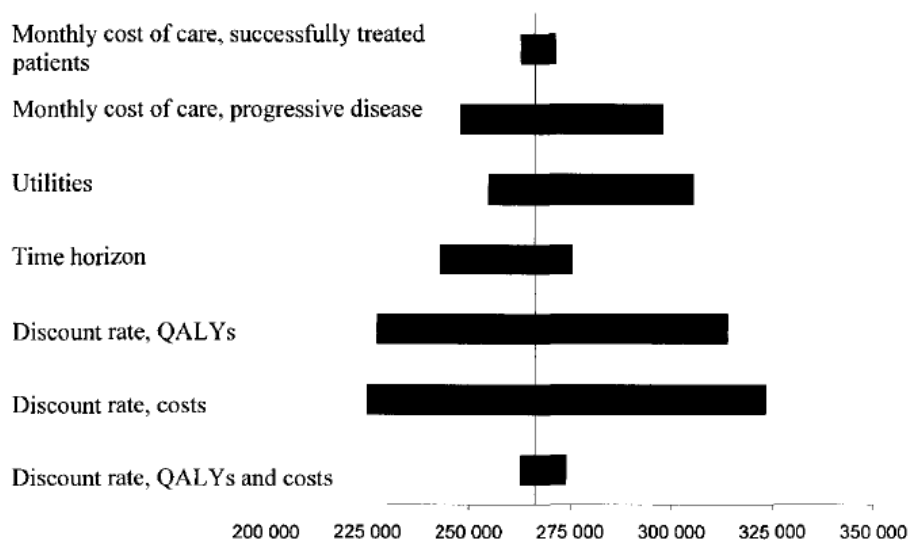
Prisene for imatinib er hentet fra Legemiddelverkets database. Legemiddelkostnadene beregnes som AUP minus mva.

### Sensitivitetsanalyser

Søkeren har foretatt flere enveis sensitivitetsanalyser, hvor verdien til en rekke variabler i modellen endres én om gangen, og resultatene beregnes på nytt.

Enveis sensitivitetsanalyser gir en viss pekepinn på påvirkningskraften til den endrede variabelen på modellens resultater. Legemiddelverket ber om slike analyser ved innsendelse av refusjonssøknader slik at man kan identifisere hvilke variabler med størst påvirkningskraft i modellen. Grunnen til dette er at estimatene for disse variablene må dokumenteres på en grundigere måte enn resten.

Følgende diagram viser hvilke variabler ble endret i de forskjellige enveis sensitivitetsanalysene som ble foretatt og den resulterende IKER.

**Figur 4 Hvordan IKER påvirkes i forskjellige enveis sensitivitetsanalyser**

Man kan se at IKER endrer seg lite i alle disse analysene:

- Når kostnadene ved palliativ behandling antas å være lavere enn i base case øker IKER til ca 300 000 kr per QALY

*Legemiddelverket var også interessert i hvordan resultatene i modellen påvirkes av valget av sannsynlighetsfordeling for å modellere tidsvariablene. Den elektroniske modellen som ble sendt inn til Legemiddelverket tillot å bruke andre alternative overlevelsesfunksjoner, noe Legemiddelverket benyttet for å foreta sine egne sensitivitetsanalyser.*

*Resultatene endret seg på en beskjeden måte uansett hvilke kombinasjon av fordelinger man valgte for de forskjellige tidsvariablene (IKER varierte mellom ca. 220 000 kr og 300 000 kr. per QALY). Det anses dermed at Weibullfordelingen er en passende fordeling for bruk i modellering av tidsvariablene i analysen.*

*Til slutt vil Legemiddelverket påpeke at det ikke rapportertes probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA). Dette er en klar svakhet fordi deterministiske sensitivitetsanalyser kan gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi, og/eller når parametrene korrelerer. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige fordi man verken vil fange den samlede usikkerheten til parametrene eller samvariasjonen mellom dem.*

*PSA tar hensyn til dette problemet ved bruk av simulering. Slike analyser kan også gi viktig informasjon om hvilke utfall for både kostnader og effekter som er mest sannsynlige.*

*At søknaden mangler PSA anses imidlertid ikke som avgjørende til ulempe for imatinib pga preparatets svært positive overlevelsesdata fra B-2222-studien, samt IKER-verdien i base case på ca. 268 000 kr. per QALY.*

*En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)*

### **Styrker ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som styrker søkers konklusjon:**

- Imatinib har en klar helsegevinst som har medført valget av imatinib som førstelinje behandling (ikke kurativ) hos GIST pasienter. Prognosen ved metastatisk GIST er bedret etter oppstart av imatinib-behandling i 2001.
- Ved inoperabel tumor, lokalt tilbakefall eller metastaser er imatinib førstelinjebehandling. Randomiserte studier og klinisk erfaring bekrefter en objektiv respons hos ca. 60 % og stabil sykdom hos ca. 20 % av pasientene.
- Den helseøkonomiske analyse representerer den norske pasientpopulasjonen [4], og viser legemidlets kostnadseffektivitet gitt søkerens premisser (base case). Enkelte sensitivitetsanalyser bekrefter søkerens resultat.
- Et livstidsperspektiv vil i følge modellen være 20 år. Imidlertid har man kun studiebaserte effektdata for 52 måneder eller ca. 225 uker/sykluser. Dette innebærer at det å ha et tidsperspektiv på 20 år er en betydelig ekstrapolering av de tilgjengelige dataene som vil være beheftet med stor usikkerhet. Søkeren valgte dermed å kjøre modellen med et tidsperspektiv på 10 år, dvs. 120 måneder eller ca. 520 uker/sykluser, som er nærmere tidsperioden man har data for. Legemiddelverket deler søkerens ønske om avbalansering mellom ekstrapoleringsbehovet og mangelen på langtidsdata, og anser valget på tidsperspektiv som rimelig.
- Alle tidsvariablene ble modellert ved hjelp av Weibullfunksjoner. For å vurdere hvor godt de estimerte Weibullfunksjonene var tilpasset dataene fra B-2222-studien ble det brukt en Pearson-chi square-observator. Resultatet var at det ikke fantes signifikante forskjeller mellom observasjonene og estimatene, altså at Weibullfunksjonene estimerte verdiene som overens stemte med de tilgjengelige observasjonene.
- Legemiddelverket var også interessert i hvordan resultatene i modellen påvirkes av valget av sannsynlighetsfordeling for å modellere tidsvariablene. Resultatene endret seg på en beskjeden måte uansett hvilke kombinasjon av fordelinger man valgte for de forskjellige tidsvariablene (IKER varierte mellom ca. 220 000 kr og 300 000 kr. per QALY). Det anses dermed at Weibull fordelingen er en passende fordeling for bruk i modellering av tidsvariablene i analysen.
- Det er usikkerhet knyttet til dosering av imatinib, herunder hvilken dose som gjenspeiler norsk behandlingspraksis i dag. Søker ettersendte scenarionalyser der dosene og dermed legemiddelkostnadene ble variert (avsnitt 3.2.4.1.5.1). Ingen av scenarionalysene overskrider merkostnadene ved imatinib nok 500.000,- per QALY.
- Per i dag får alle pasienter imatinib via individuell refusjon (data innhentet fra reseptregisteret). Å få imatinib på forhåndsgodkjent refusjon er en overføring av

kostnader, med en muligens innsparing av saksbehandlingskostnader knyttet til behandling av søknader om individuell refusjon.

### **Begrensinger ved søknad og helseøkonomiske analyser, samt faktorer som svekker søkers konklusjon:**

Søkers helseøkonomiske analyse hviler på til dels usikre antakelser som ble grundig diskutert i Blåreseptnemnda.

- Søkeren fant ingen nyttevekter som direkte kunne brukes i modellen, så fra B-2222-studien ble det hentet ECOG - performance status data, og ved hjelp av mapping fra tre klinikere, ble disse dataene oversatt til EQ-5D-skår. Hvem disse tre klinikere er og hvilke kriterier det ble benyttet i mapping - prosessen er ikke forklart i søknaden, noe som representerer en klar svakhet. Det er imidlertid slik at det ikke finnes mye litteratur om livskvalitet hos GIST - pasienter og at dataene som søkeren benytter kommer fra samme studien det hentes effektdata fra (B-2222).
- For pasienter som opplever progredierende sykdom har man ikke data om oppfølgingskostnader. Søkeren valgte da å benytte kostnadene for behandling av bukspyttkjertelkreft i stedet. Kilden er en svensk studie [17]. Søker innser at det er en svakhet med analysen at det benyttes svenske data for bukspyttkjertelkreft som estimat for kostnad ved progredierende GIST. Det er imidlertid sannsynlig at GIST i terminal fase vil kreve betydelige ressurser, og den svenske studien vurderes å være relevant. Det vises videre til sensitivitetsanalyser i innsendt analyse som viser at kostnaden forbundet ved progredierende sykdom ikke er av avgjørende betydning for kostnadseffektivitetsraten.
- I den økonomiske modellen rapportertes ikke probabilistiske sensitivitetsanalyser (PSA). Dette er en klar svakhet fordi deterministiske sensitivitetsanalyser kan gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi, og/eller når parametrene korrelerer. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige fordi man verken vil fange den samlede usikkerheten til parametrene eller samvariasjonen mellom dem.

#### *Samlet vurdering*

- Etter Legemiddelverkets oppfatning synes det å være en stor helsegevinst ved bruk av imatinib.
- Usikkerheten ved dosebruk av imatinib hos GIST pasienter er vurdert. En sensitivitetsanalyse av dosering er nevnt ovenfor med følgende resultater: Tabellen nedenfor viser resultater for 3 forskjellige doseringer. Kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 %.

**Tabell 18 Estimert Kostnad per sparte leveår/kostnad per QALY for de forskjellige doseringer (GIST)**

Scenario	Kostnad per sparte leveår	Kostnad per QALY
1: 400 mg (Base Case)	Kr 213 160	Kr 268 400
2: 420 mg	Kr 228 104	Kr 285 070
3: 440 mg	Kr 241 450	Kr 301 750

Prisene for imatinib er hentet fra Legemiddelverkets database. Legemiddelkostnadene beregnes som AUP minus mva.

- At søknaden mangler probabilistisk sensitivitets analyser PSA anses imidlertid ikke som avgjørende til ulempe for imatinib pga preparatets svært positive overlevelsedata fra B-2222-studien, samt IKER-verdien i base case på ca. 268 000 kr. per QALY.
- For pasienter som opplever progredierende sykdom har man ikke data om oppfølgingskostnader. Spesialist Odd Monge har uttalt følgende om anvendelsen av den svenske studien for bukspyttkjertel kreft:  
”Sammenligning med bukspyttkjertelkreft: Bruk av imatinib mesylat reduserer behovet for kirurgi, strålebehandling, tradisjonell kjemoterapi og annen palliativ omsorg. Direkte sammenligning mellom de 2 sykdommene er et stort prosjekt som det neppe er hensiktsmessig å utføre. Bruk av imatinib ved avansert GIST innebærer trolig betydelig besparelse, ikke bare utsettelse, av utgifter til annen helsehjelp.”
- Det ser også ut som at det er en sammenheng mellom merkostnadene og mereffekten, i den forstand at en høyere helsegevinst følges av en høyere inkrementell kostnad. Dette skyldes sannsynligvis at pasientene som lever lenger også blir behandlet over lenger tid, noe som utløser høyere legemiddel- og andre behandlingskostnader.
- Modellens resultater i base case tilsier at imatinib er kostnadseffektivt ved behandling av: behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).
- Legemiddelverket vil også påpeke at ved å inkludere imatinib i den forhåndsgodkjente refusjonsordning begrenses bruk og kostnader av annengenerasjon TKH, som er et vesentlig dyrere behandlingsalternativ.

### **BUDSJETTMESSIGE KONSEKVENSER FOR KML OG GIST**

I følge data fra Reseptregisteret har 300 pasienter fått imatinib i 2008, hvorav 297 pasienter fikk det på § 3a for behandling av GIST eller KML, dvs. nesten 100 % av pasientene fikk imatinib på individuell refusjon.

Søkeren har i budsjettsanalysen antatt at salget av imatinib vil øke med 10 % per år, om lag 60 % fra 2009 til 2014, dvs. en økning i omsetning fra 80 074 000 kr. til 128 960 000 kr, målt i AUP. Gitt at utgiftene på § 3 vokser i samme takten, betyr dette en økning fra 79 589 000 kr til

128178 000 kr. Denne kraftige økning i omsetningen og utgiftsnivået skyldes at pasientene som får imatinib sannsynligvis vil leve lenger, slik at GIST- og KML- prevalensen vil øke. Sykdommenes innsidens antas ikke å endre seg.

Budsjettanalysen til søkeren bygger videre på en antagelse om at salgets utvikling ikke vil påvirkes på noe nevneverdig måte dersom generell refusjon (§2) innvilges.

I beregningen av budsjettmessige konsekvenser skal utgiftene på individuell refusjon holdes konstant på samme nivå som det siste året man har data for, i vårt tilfelle 2008. Nedenfor vises omsetningen og kostnadene for Folketrygden for imatinib (§3.a og §3.b) fra 2004 til 2008 og en estimat for 2009, basert på data fra 2004-2008:

**Tabell 19 Kostnader for imatinib i perioden 2004-2008. Data fra Reseptregisteret.  
(\* )2009 er estimat fra Legemiddelverket**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009*
<b>Antall pasienter som har fått utlevert imatinib</b>	184	215	245	281	300	330
<b>Antall pasienter som har fått refundert imatinib</b>	61	67	234	279	297	328
<b>Imatinib salg (AUP, ' 1000 kr)</b>	42 031	56 923	64 651	69 358	74 872	80 074
<b>Kostnad for Folketrygden (AUP, ' 1000 kr)</b>	5 418	7 749	48 997	68 685	73 853	79 589
<b>Kostnaden for Folketrygden for imatinib v/ GIST - 30 % av totale kostnader *</b>	1 625	2 325	14 699	20 606	22 156	23 877
<b>Kostnaden for Folketrygden for imatinib v/ KML - 70 % av totale kostnader *</b>	3 793	5 424	34 298	48 080	51 697	55 712

\* Legemiddelverkets antagelse, basert på tilbakemelding fra Novartis

Basert på tilbakemelding fra søker beregner Legemiddelverket at imatinib - kostnadene for Folketrygden på § 3 i 2009 var 23,9 mill. kr. ved behandling av GIST og 55,7 mill. kr. ved behandling av KML.

Hvis man nå tar utgangspunkt i Novartis forventning om fremtidig salg for imatinib kan man beregne merkostnadene i det femte året i scenarioet med og uten forhåndsgodkjent refusjon

**Tabell 20 Anslag på virkning på Folketrygdens legemiddelbudsjett av at imatinib innvilges forhåndsgodkjent refusjon.**

	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Estimert imatinib salg (AUP, ' 1000 kr)</b>	88 081	96 889	106 578	117 236	128 960
<b>Brutto utgiftsøkning for Folketrygden - pasientene som får refundert imatinib for GIST på §2</b>	26 424	29 067	31 973	35 171	38 688
<b>Brutto utgiftsøkning for Folketrygden - pasientene som får refundert imatinib for KML på §2</b>	61 657	67 822	74 605	82 065	90 272
<b>Netto utgiftsøkning for Folketrygden - pasientene som får refundert imatinib for GIST på §2</b>	2 548	5 1	8 097	11 294	<b>14 811</b>
<b>Netto utgiftsøkning for Folketrygden - pasientene som får refundert imatinib for KML på §2</b>	5 945	12 110	18 893	26 353	<b>34 560</b>

Basert på søkers beregninger, ser man at imatinib for GIST - indikasjonen medfører en brutto utgiftsøkning (før man trekker fra kostnadene på § 3 i 2009) på ca. 38 mill. kr. og en netto utgiftsøkning (etter å ha trukket fra kostnadene på § 3 i 2009) på ca. 14 mill. kr. For KML-indikasjonen er brutto utgiftsøkning på ca. 90 mill. kr. og netto utgiftsøkning på ca. 34 mill. kr. Beregning av overskridelse av bagatellgrensen er gjort med utgangspunkt i at det ikke gjøres fratrukk av fremtidige utgifter ved individuell refusjon. Følgelig sendes anbefaling om at det innvilges forhåndsgodkjent refusjon til Helse- og omsorgsdepartementet for vurdering.

## KONKLUSJON

Legemiddelverket har etter vurdering av refusjonssøknaden for Glivec (imatinib) funnet at det er sannsynlighetsovervekt for at imatinib oppfyller de faglige vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket anbefaler at det innvilges forhåndsgodkjent refusjon for hele indikasjonen. Dette fordi øvrige godkjente indikasjoner kun representerer en svært liten pasientgruppe, og effektstudier indikerer at behandlingen vil gi helsegevinster av samme størrelsesorden som for indikasjonene som er vurdert. Legemiddelverket mener derfor at behandling med imatinib med sannsynlighetsovervekt er kostnadseffektiv behandling.

**ANBEFALING**

Legemiddelverket anbefaler at det innvilges refusjon for hele indikasjon etter blåreseptforskriften § 2, refusjonskode B73 -50/ C92.1 -50 (ICPC/ICD ), med følgende vilkår; Behandlingen skal være instituert i sykehus, sykehuspoliklinikk eller av spesialist i vedkommende disiplin.

Statens legemiddelverk, 01-03-2010

Kristin Svanqvist  
seksjonssjef

Pilar Martin  
forsker

**REFERANSER**

1. Henrik Hjorth-Hansen<sup>1</sup>, F.G.o.T.G.-D., *Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi*. 2008.
2. Study CST1571A 0106, I.S., *Study CST1571A 0106, IRIS Study*. CML-CP patients , newly diagnosed, previously untreated (CML-CP patients, newly diagnosed randomized to imatinib vs. INF+ ara-C.
3. Berner, B.B.J.-M. *Oncorex*. 2010 [cited 23.02.10]; Available from: <http://www.oncolex.no/en/Sarkom/Diagnoser/Abdomen/Bakgrunn/Histologi.aspx>.
4. Blåreseptnemda. *Referat Blåreseptnemda*. 10.06.2010 [cited; Available from: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no).
5. Study no. B2222E1, B.S., *Study no. B2222E1, B2222 STUDIEN*. Open, randomize, phase II study of Gleevec in patients with unresectable or metastatic malignant GIST expressing c-kit and a 4-year extension to the above study.
6. Hochhaus A, D.B., Larson RA, O'Brien SG, Gathmann I, Guilhot F. , *IRIS 6-year follow-up: Sustained survival and declining annual rate of transformation in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib*. . ASH Annual Meeting Abstracts **Blood** 2007(110(Nov):25).
7. Cervantes, F., et al., *An assessment of the clinicohematological criteria for the accelerated phase of chronic myeloid leukemia*. Eur J Haematol, 1996. **57**(4): p. 286-91.
8. Kantarjian, H.M., et al., *Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase*. Cancer, 2001. **92**(10): p. 2501-7.
9. Bonifazi F, d.V.A., Rosti G et al. , *Chronic myeloid leukemia and interferon- $\alpha$  : a study of complete cytogenetic responders*. . Blood 2001. **98**( 10):**3074-3081**.
10. Baccarani, M., et al., *A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia*. Blood, 2002. **99**(5): p. 1527-35.
11. Güttnner, A., *Clinical development : a phase III study of ST1571 versus interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) combined with cytarabine (Ara-C) in patients with newly diagnosed previously untreated Ph+ chronic myelogenous leukemia in chronic phase . Probability of cytogenetic response on ST1571 (using cut-off 31-Jul-04 [study no. CST1571 0106])*. Basel: Novartis Pharma AG, 2005 Mar 1., 2005.
12. Huse, D.M., et al., *Cost effectiveness of imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours*. Clin Drug Investig, 2007. **27**(2): p. 85-93.
13. Eastern Cooperative Oncology Group, E. *ECOG status*. 2010 [cited; Available from: ([http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html)).
14. Blanke, C.D., et al., *Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033*. J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 626-32.

15. Verweij, J., et al., *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial*. *Lancet*, 2004. **364**(9440): p. 1127-34.
16. Casali, P., *Imatinib mesylate in advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): survival analysis of the intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients*. *EJC supplements (abstract) 2005; 3: 201-2*.
17. Hjelmgren, J., et al., *The cost of treating pancreatic cancer--a cohort study based on patients' records from four hospitals in Sweden*. *Acta Oncol*, 2003. **42**(3): p. 218-26.
18. Finansdepartement, *Rundskriv*. 2005.