

## Notat

---

Fra:	Statens legemiddelverk	Saksnr:	17/06685
Til:	Beslutningsforum	Dato:	05.12.2017

---

**Bestilling: ID-nr 2017\_004: Obinutuzumab (Gazyvaro) til førstelinjehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.**

**Ny LIS-pris for obinutuzumab – Oppdatering av hurtig metodevurdering:**

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av obinutuzumab (Gazyvaro) har LIS vært i forhandling med Roche om pris. Den nye tilbudte prisen er på kr [REDACTED] (LIS-AUP inkl mva) hvilket er ca [REDACTED] lavere enn legemiddelprisen for Gazyvaro brukt i Legemiddelverkets vurdering, og [REDACTED] lavere enn maksimalpris (maks AUP inkl mva). Dette gir en lavere IKER (inkrementell kostnadseffektivitet) enn den vurderingen som var basert på gjeldende LIS-pris. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for obinutuzumab endres.

Legemiddelverket finner det mest sannsynlig at merkostnaden ved bruk av obinutuzumab sammenliknet med rituksimab er om lag [REDACTED] kr pr vunnet kvalitetsjusterte leveår. **I den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpriser blir merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår om lag kr [REDACTED]. Merkostnaden per vunnet leveår blir om lag kr [REDACTED]. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger i øvre sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.**

**Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient. Beregninger basert på ny LIS pris.**

	Obinutuzumab + kjemoterapi	Rituksimab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALYs	8,6	8,1	0,5
Totale leveår	10,52	9,93	0,59
Merkostnad per vunnet QALY			[REDACTED]
Merkostnad per vunnet leveår			[REDACTED]

Legemiddelverket har oppdatert budsjettestimater med den nye LIS-prisen. Legemiddelverket har estimert at å erstatte rituksimab med obinutuzumab til pasienter som i dag er aktuelle for kjemoimmunoterapi behandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkla.

# Hurtig metodevurdering

Gazyvaro (obinutuzumab) til  
førstelinjebehandling av  
avansert langsomtvoksende  
follikulært lymfom i kombinasjon  
med kjemoterapi

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

## FORORD

---

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

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

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

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

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Gazyvaro (obinutuzumab) til induksjons- og vedlikeholdsbehandling av follikulært lymfom. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Gazyvaro i henhold til bestilling ID-nr ID2017\_004: obinutuzumab (Gazyvaro) til førstelinjebehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Bakgrunn

Gazyvaro (obinutuzumab) benyttes til behandling av flere kreftformer, blant annet ved follikulært lymfom (FL) i kombinasjon med kjemoterapi. Behandlingen består av en induksjonsfase hvor obinutuzumab gis i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av en vedlikeholdsfase i inntil to år der obinutuzumab gis som monoterapi. Gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse er det dokumentert at nytten av behandlingen med obinutuzumab overstiger risikoen. Ifølge Legemiddelverkets anslag er om lag 25 pasienter aktuelle for behandling med Gazyvaro i år 5 ved førstelinjebehandling av FL hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er fra en randomisert, åpen, multisenter studie (GALLIUM) som inkluderte pasienter med ubehandlet follikulært lymfom. I GALLIUM sammenlignes induksjonsbehandling med obinutuzumab-basert kjemoterapi med rituksimab-basert kjemoterapi. Pasienter med respons fikk vedlikeholdsbehandling i opptil to år med samme antistoff som de fikk i induksjonsfasen. Dataene fra GALLIUM er fortsatt umodne, men viser at å erstatte rituksimab med obinutuzumab i en slik setting resulterte i lenger progresjonsfri overlevelse (PFS). Det er usikkert hvor lenge behandlingseffekten på PFS varer. Gevinsten av vedlikeholdsbehandling med antistoff etter respons på induksjonsterapi er usikker, og i dag er derfor vedlikeholdsbehandling med rituksimab lite benyttet i første linje.

Immunkjemoterapiregimer *uten* påfølgende vedlikeholdsbehandling er aktuelle behandlingsalternativ i førstelinje, men det er ikke gjort sammenligning mot slik behandling.

*Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert.*

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at follikulært lymfom er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at follikulært lymfom for populasjonen behandlet med rituksimab + kjemoterapi etterfulgt av rituksimab vedlikeholdsbehandling i denne modellen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8-10 QALY.

**Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Gazyvaro står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Kostnadseffektiviteten er undersøkt i en semi-markov modell.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS-priser) og opprinnelig LIS-tilbudspris på Gazyvaro er merkostnad for obinutuzumab (Gazyvaro), sammenlignet med rituksimab:

■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■■■■ NOK per vunnet leveår.

Roche har kommet med et nytt pristilbud på Gazyvaro etter at denne rapporten var ferdigstilt. For nye analyser av kostnadseffektivitet se vedlagt notat datert 5.12.2017.

**Legemiddelverkets totalvurdering**

Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for forskjellen i progresjonsfri overlevelse mellom behandlingsarmene. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor lenge effektforskjellen i progresjonsfri overlevelse varer, utover studiens observasjonstid.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Gazyvaro (obinutuzumab) til induksjons- og vedlikeholdsbehandling av follikulært lymfom. Legemiddelverket har vurdert relativ klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av obinutuzumab (Gazyvaro) sammenlignet med dagens standardbehandling i henhold til bestilling ID-nr ID2017\_004: Obinutuzumab (Gazyvaro) til førstelinjebehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det er om lag 200 pasienter som er aktuelle for behandling av follikulært lymfom i førstelinje årlig. Vedlikeholdsbehandling med anti-CD20-antistoff etter induksjonsfase tilbys i dag bare til et fåtall av pasientene. Legemiddelverket anslår at om lag 20-25 pasienter er aktuelle for behandlingen innenfor aktuell indikasjon, tidligere ubehandlet follikulært lymfom.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at follikulært lymfom er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at follikulært lymfom for denne populasjonen behandlet med standardbehandling i modellen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8-10 QALY. Beregningen er gjort ut fra Legemiddelverkets hovedanalyse og er sterkt forenklet. Modellen gjenspeiler i liten grad sykdomsforløpet for pasientene, og det beregnede prognosetapet er bare relevant for denne metodevurderingen.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Valg av behandlingsregime skjer etter en vurdering av blant annet alder, klinikk, FLIPI og senere behandlingsmuligheter. Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første og senere linjer. Ettersom gevinsten på overlevelse (OS) er usikker, er vedlikeholdsbehandling med rituksimab som del av førstelinjebehandling lite brukt. Et utvalg av pasientene får vedlikeholdsbehandling der det er viktig å utsette behandling med kjemoterapi, f.eks. kvinner i fertil alder med barneønske og eldre komorbide pasienter (spesielt hjertesykdom).

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av å erstatte rituksimab med obinutuzumab i induksjonsfasen og påfølgende vedlikeholdsbehandling er undersøkt i en direkte sammenlignende studie (GALLIUM) hos pasienter med tidligere ubehandlet FL. Primært utfallsmål var utprøvert progresjonsfri overlevelse (PFS), som ble signifikant økt i obinutuzumab + kjemoterapi (O-kjemo) armen sammenlignet med rituksimab + kjemoterapi (R-kjemo) armen (16,8% vs. 24% med progresjon, relaps eller død ved median 34,5 måneders oppfølgingstid). PFS vurdert av uavhengig komité viste at 15,5% i O-kjemoarmen hadde hendelse, mot 20,8% i R-kjemoarmen. Dataene for totaloverlevelse (OS) er svært umodne, kun 6-8% av pasientene i studien var døde. Både rituksimab og obinutuzumab er anti-CD20-antistoff, og mens behandling med rituksimab i GALLIUM følger eldre godkjente doseringsregimer, baserer dosering av obinutuzumab seg på

data fra nyere fase-I og-II studier. Den kumulative antistoffdosen skiller seg derfor vesentlig for de to anti-CD20-antistoffene, og hvordan dette påvirker relativ effekt er usikkert. Immunkjemoterapiregimer uten påfølgende vedlikeholdsbehandling er også aktuelle behandlingsalternativ i førstelinje. I vurderingen av kostnadseffektivitet er O-kjemo etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab sammenlignet med R-kjemo etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med rituksimab. Rituksimab er et eldre anti-CD20-antistoff, som er i utstrakt bruk, men vi kjenner ikke kostnadseffektiviteten til denne behandlingen.

### **Sikkerhet**

Hyppigheten av alvorlige, antistoffrelaterte bivirkninger var høyere ved behandling med obinutuzumab enn med rituksimab.

*Effekt og sikkerhet er tilstrekkelig godt dokumentert.*

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av obinutuzumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Det var da nødvendig å anta at effekten av å erstatte rituksimab med obinutuzumab i induksjons- og vedlikeholdsfasen i inntil to år varer utover studiens observasjonstid, noe det ikke er dokumentasjon for. Kostnadseffektiviteten er undersøkt i en semi-markov modell. Totaloverlevelse er estimert i modellen utfra overgangssannsynligheter til død fra progresjonsfri og progredierte helsetilstander.

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene

Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til Roche, bortsett fra følgende:

- Effektdata (PFS) vurdert av uavhengig komité
- Overgangssannsynlighet fra progrediert sykdom (PD) til død er hentet fra GALLIUM (pooled data)
- Nyttevekter er hentet fra GALLIUM, ikke ekstern kilde
- Rabatterte priser (LIS-priser) for legemidlene
- Tidshorisont 20 år
- Kortere infusjonstid for rituksimab enn for obinutuzumab, tillatt deling av rituksimabpakninger
- Rituksimab med subkutan formulering inngår fra og med andre syklus
- Ikke tatt inn kostnader for senere behandlingslinjer
- Inkludert redusert livskvalitet grunnet bivirkninger i de respektive behandlingsarmene

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS-priser) og opprinnelig LIS-tilbudspris på Gazyvaro er merkostnad for obinutuzumab (Gazyvaro), sammenlignet med rituksimab er resultatet følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen

	Obinutuzumab + kjemoterapi	Rituksimab + kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	8,6	8,1	0,5
Totale leveår	10,52	9,93	0,59
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Roche har kommet med et nytt pristilbud på Gazyvaro etter at denne rapporten var ferdigstilt. For nye analyser av kostnadseffektivitet se vedlagt notat datert 5.12.2017.

Resultatene i Roche sin analyse er gjengitt i tabellen under.

Resultater fra firmaets analyse, oppdatert med gjeldende LIS-priser for Gazyvaro og MabThera

	O-kjemo	R-kjemo	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	9,60	8,86	0,74
Totale leveår	12,76	11,96	0,79
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å erstatte rituksimab med obinutuzumab til pasienter som i dag er aktuelle for kjemoimmunterapi behandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling vil være om lag █████ millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Legemiddelverkets totalvurdering

Resultatene av den helseøkonomiske analysen er svært følsom for forskjellen i progresjonsfri overlevelse mellom behandlingsarmene. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor lenge effektforskjellen i progresjonsfri overlevelse varer, utover studiens observasjonstid.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	3
OPPSUMMERING .....	4
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	6
INNHALDSFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 FOLLIKULÆRT LYMFOM.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV FOLLIKULÆRT LYMFOM I FØRSTE LINJE.....	14
1.4.1 <i>Behandling med obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi</i> .....	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	15
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	16
1.4.4 <i>Behandling med rituksimab</i> .....	16
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>18</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	18
2.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	20
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....	20
<b>3 PICO.....</b>	<b>22</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	22
3.2 INTERVENSJON .....	24
3.3 KOMPARATOR .....	24
3.4 UTFALLSMÅL.....	25
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	25
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	34
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	35
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>38</b>

4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	38
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i> .....	39
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	40
4.2	RESULTATER.....	42
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	42
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	42
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	44
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	44
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	45
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	45
5.2	BUDSJETTVIRKNING .....	45
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	46
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	49
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	54
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	57

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr ID2017_004: Obinutuzumab (Gazyvaro) til førstelinjebehandling av avansert langsomt voksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche	
<b>Preparat:</b>	Gazyvaro	
<b>Virkestoff:</b>	Obinutuzumab	
<b>Indikasjon:</b>	Obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab hos pasienter som oppnår respons, er indisert til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet avansert follikulært lymfom	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC15	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	24-01-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		16-05-2017
Klinikere kontaktet for første gang		4-10-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		29-9-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		11-09-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		25-09-2017, siste dokumentasjon mottatt 7-11-2017
Rapport ferdigstilt:		11.12.2017
Saksbehandlingstid:		209 dager hvorav om lag 25 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:		Anne Marthe Ringerud Ania Urbaniak Marianne Rolstad Reidun Os Husteli Anja Schiel
Kliniske eksperter:		Harald Holte Unn Merete Fagerli Peter Albert Meyer
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

## ORDLISTE

---

B	Bendamustin
CHOP	Kombinasjonskur kjemoterapi: cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon
COP	Kombinasjonskur kjemoterapi: cyklofosamid, vinkristin og prednisolon (=CVP)
CUA	Cost Utility analyse (Kost nytte analyse)
CVP	Kombinasjonskur kjemoterapi: cyklofosamid, vinkristin og prednisolon (=COP)
CR	Komplett respons
DFS	Sykdomsfri overlevelse
DoR	Varighet respons
EFS	Hendelsesfri overlevelse
FCM	Kombinasjonskur kjemoterapi: fludarabin, cyclofosamid og mitoxantron
FL	Follikulært lymfom
G	Gazyvaro (=Obinutuzumab)
G-kjemo	Gazyvaro + kjemoterapi (=O-kjemo)
HMAS	Høydosebehandling med stamcellestøtte
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IME	Kombinasjonskur kjemoterapi: Ifosamid + metotreksat + etoposid
iNHL	Indolent non-hodgkins lymfom
IRR	Infusjonsrelatert reaksjon
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MZL	Marginalsone lymfom
O	Obinutuzumab (=Gazyvaro)
O-kjemo	Obinutuzumab + kjemoterapi (=G-kjemo)
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse (Overall Survival)
PD	Progresdiert sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPS	Overlevelse etter progresjon
PR	Delvis respons
QALY	Quality Adjusted Life Year
R	Rituksimab
R-kjemo	Rituksimab + kjemoterapi
SD	Stabil sykdom
TTNALT	Tid til neste antilymfom behandling

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet ved behandling med obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinjebehandling av follikulært lymfom (FL).

I metodevurderingen gis obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin, CHOP eller CVP (heretter kjemo), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab. Effekt og kostnader av slik behandling sammenlignes med tilsvarende kombinasjoner av rituksimab og kjemoterapi i en kostnad-per-QALY analyse (CUA).

## 1.2 FOLLIKULÆRT LYMFOM

Follikulært lymfom er non-Hodgkins B-celle lymfom og kan være både indolent og aggressivt.

Metodevurderingen gjelder den langsomt voksende (indolente) formen, klassifisert som grad 1 til 3A ifølge WHO's (World Health Organisation) graderinger (1).

Det registreres årlig ca. 250 nye tilfeller med follikulært lymfom (FL) i Norge, og om lag 8500 personer lever etter behandling for non-Hodgkins lymfom, en stor andel av disse er pasienter med FL. Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år, median levetid er over 15 år fra diagnosetidspunkt (1).

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

Høy alder, B-symptomer og nedsatt allmenntilstand forbindes med redusert kreftspesifikk overlevelse. For å kategorisere pasientene med tanke på prognose benyttes såkalt FLIPI-score som grupperer pasienter med follikulært lymfom i tre kategorier; lav, intermediær og høy risiko. Overlevelsesprognose (OS) ved follikulært lymfom er basert på lav (0-1 faktorer), middels (2 faktorer) eller høy (3-5 faktorer) FLIPI score. Disse faktorer er som følgende:

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

PFS anses som et bedre endepunkt enn OS ved follikulært lymfom, derfor er det utviklet en FLIPI-2 som predikerer PFS.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med follikulært lymfom. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling i den innsendte helseøkonomiske modellen tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8-10 QALY. Beregningene er gjort ut fra Legemiddelverkets analyser og sterkt forenklete. Siden modellen i liten grad gjenspeiler sykdomsforløpet for en FL-pasient er prognosetapet bare relevant for behandlingslinjen som vurderes i denne metodevurderingen.

Relativt prognosetap er også beregnet og kan finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

### 1.4 BEHANDLING AV FOLLIKULÆRT LYMFOM I FØRSTE LINJE

#### 1.4.1 Behandling med obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi

- Indikasjon

##### Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

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

##### Follikulært lymfom (FL)

Obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med obinutuzumab hos pasienter som oppnår respons, er indisert til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet avansert follikulært lymfom

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

Denne metodevurderingen gjelder behandling av follikulært lymfom i 1. linje, mens obinutuzumab til behandling av KLL og FL refraktær for rituksimab er vurdert i en tidligere metodevurdering.

- Virkningsmekanisme  
Obinutuzumab er et rekombinant monoklonalt humanisert og glykomodifisert type II anti-CD20 antistoff av isotypen IgG1. Det bindes spesifikt til en bestemt del av antigenet på overflaten av godartede og ondartede pre-B og modne B-lymfocytter, men unnlater bloddannende stamceller,

pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Glykomodifikasjon av Fc-delen gjør at de nevnte lymfocytene blir et mer «synlig» mål for immunologiske effektorceller som makrofager og monocytter, og dermed lettere å eliminere.

- Doserings

Anbefalt dose av obinutuzumab ved follikulært lymfom er vist i tabell 1. En standarddose obinutuzumab 1000 mg administreres intravenøst. I induksjonsfasen gis obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapiregimene bendamustin (syklus 1-6 à 28 dagers varighet) eller CHOP/CVP (syklus 1-8 à 21 dagers varighet). Ved respons fortsetter vedlikeholdsterapi med obinutuzumab i inntil to år. Pasientene mottar også profylaktisk behandling og premedisinering for å motvirke tumorlysesyndrom og/eller andre infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonshastighet ved oppstart er 50 mg/t, som kan økes gradvis til maks 400 mg/t ved toleranse.

Tabell 2 Dosering av obinutuzumab ved follikulært lymfom

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

- Bivirkninger

Infusjonsrelaterte bivirkninger (IRR) er svært vanlige ved første administrasjon av obinutuzumab, og frekvensen av disse bivirkningene avtar gradvis ved etterfølgende behandlinger. Bivirkninger i induksjonsfasen hvor obinutuzumab gis sammen med kjemoterapi er nøyttropeni (50%), infeksjoner (81%), trombocytopeni (14%), blødninger (12%). IRR kan forverre eksisterende hjertelidelser.

Under vedlikeholdsperioden i en annen studie på iNHL pasienter, GANDOLIN-studien (2), var de vanligste grad 3-5 bivirkningene var nøyttropeni (10 %), anemi, febril nøyttropeni, trombocytopeni, sepsis, øvre luftveisinfeksjon og urinveisinfeksjon (alle på 1 %).

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

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

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

Ved symptomatisk, utbredt sykdom anbefales systemisk behandling. Valg av behandlingsregime skjer etter en vurdering av blant annet alder, klinikk, FLIPI og senere behandlingsmuligheter. De fleste pasientene får tilbakefall etter initiell respons, og tilbys deretter etterfølgende behandling. Ifølge nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer er TTNT (tid til neste behandling) et bedre mål enn PFS for indolente lymfomer(1). Et typisk behandlingsforløp for disse pasientene strekker seg over flere år og består av en rekke ulike behandlingsregimer.

Rituksimab (immunterapi) og rituksimabholdige regimer (rituksimab kombinert med kjemoterapi) er sentrale både i første og senere linjer, avhengig av tidligere behandling og varighet av respons. Bendamustin i kombinasjon med obinutuzumab er et alternativ for noen rituksimab-refraktære pasienter (dette er den eneste FL-indikasjonen for obinutuzumab som finansieres per i dag).

#### Behandlingsalternativer (1)

##### Førstelinje:

- Rituksimab<sup>®</sup> monoterapi er det primære behandlingsvalget for pasienter hvor det ikke er spesielt viktig å oppnå rask remisjon, og er et alternativ særlig der det er viktig å bevare fertilitet eller der toksisitet av kjemoterapi vurderes problematisk.
- R-CHOP eller R-COP/R-CVP: Hos yngre, og pasienter med aggressiv sykdom.
- R-Bendamustin (R-benda): Forbundet med bedre PFS og mindre toksisitet enn R-CHOP i første linje.
- Rituksimab vedlikeholdsbehandling etter 1. linje induksjonsbehandling benyttes i liten grad i dag.
- Klorambucil med eller uten R: Alkylerende cytostatika. Brukes først og fremst blant eldre hvor toksisitet av mer intensiv terapi forventes å bli større.

Vedlikeholdsbehandling med rituksimab er lite brukt i førstelinjebehandling av follikulært lymfom, ettersom eventuell gevinst på overlevelse er usikker (1, 3). I følge klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med reserveres derfor vedlikeholdsbehandling for de fleste pasientene til 2. remisjon. Vedlikeholdsbehandling benyttes hovedsakelig til pasienter hvor forlenget progresjonsfri overlevelse er et mål fordi man ønsker å utsette ytterligere kjemoterapi så lenge som mulig. Forlenget PFS vil være viktig for kvinner i fertil alder med barneønske og eldre komorbide pasienter (spesielt med hjertesykdom).

#### 1.4.3 Komparator

Både obinutuzumab og rituksimab er anti-CD20-antistoff. Dersom obinutuzumab tas i bruk i førstelinje vil rituksimab kunne erstattes i kombinasjonsregimer (R-kjemo) hos enkelte pasienter. Legemiddelverket anser derfor at en analyse av obinutuzumab i kombinasjon med kjemoterapi (O-kjemo) sammenlignet med R-kjemo er egnet til å belyse kostnadseffektiviteten hos pasienter med tidligere ubehandlet avansert follikulært lymfom.

Legemiddelverket mener at rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi etterfulgt av rituksimab kjemoterapi er én av flere mulige komparatorer. Andre relevante komparatorer ville være ulike kjemoimmunterapi induksjonsregimer uten påfølgende vedlikeholdsbehandling, disse er ikke belyst i denne metodevurderingen.

#### 1.4.4 Behandling med rituksimab

- Indikasjon

Rituksimab er indisert til behandling av NHL (inkludert FL), KLL, RA og granulomatose. Under følger en nærmere beskrivelse av FL indikasjonene:



- Behandling av tidligere ubehandlede pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi.
- Vedlikeholdsbehandling for pasienter med lymfom som har respondert på induksjonsbehandling.
- Monoterapi for behandling av pasienter med stadium III-IV follikulært lymfom som er kjemoresistent eller pasienter som er i andre eller senere tilbakefall etter kjemoterapi.

For fullstendig indikasjon se preparatomtale for MabThera (4).

- **Virkningsmekanisme**

Rituksimab er et rekombinant monoklonalt humanisert anti-CD20 antistoff, som bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein som er lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Antigenet uttrykkes på >95 % av alle B-celle non-Hodgkins lymfomer. Binding av antigenet fordrer eliminasjon av de merkede B-cellene via bl.a. makrofager og monocytter.

**Dosering Kombinasjonsbehandling:**

Anbefalt dose av rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi for induksjonsbehandling av tidligere ubehandlede, eller residiverte/refraktære pasienter med follikulært lymfom er: 375 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate, administrert intravenøst (i.v.), i opptil 8 sykluser. Infusjonshastighet ved oppstart er 50 mg/ml, som kan økes gradvis til 400 mg/ml ved toleranse.

Pasienter som har kunnet motta en hel dose intravenøst, kan bytte til s.c. injeksjoner av en standarddose på 1400 mg over ca. 5 minutter videre i behandlingen.

**Vedlikeholdsbehandling:**

Anbefalt dose av rituksimab til pasienter som skal ha vedlikeholdsbehandling er: 375 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate administrert i.v. eller 1400 mg, administrert s.c. hver 2. måned (oppstart 2 måneder etter den siste dosen av induksjonsbehandlingen) til sykdomsprogresjon eller i en maksimumsperiode på 2 år.

- **Bivirkninger**

Ved behandling av NHL og KLL, er følgende bivirkninger sett ved monoterapi/vedlikeholdsbehandling med rituksimab eller i kombinasjon med kjemoterapi:

Infusjonsrelaterte reaksjoner er svært vanlige (77%, opptrer særlig ved første administrasjon, deretter avtagende). Andre hyppigst rapporterte eller observerte alvorlige bivirkninger: Infeksiøse reaksjoner er svært vanlig (30-55%), hematologiske abnormaliteter (nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni er svært vanlig, anemi er vanlig), kardiovaskulære hendelser.

Andre bivirkninger som kvalme, feber, frysninger, asteni og hodepine er svært vanlig ( $\geq 1/10$ ).

For utfyllende opplysninger henvises til preparatomtale for MabThera (4).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Roche har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

Roche har levert inn to studier for å dokumentere og modellere effekten av obinutuzumab sammenlignet med effekten av rituksimab i metodevurderingen.

GALLIUM studien, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for behandling av follikulært lymfom i førstelinje for Gazyvaro, sammenligner direkte effekten av kombinasjonsregimene O-kjemo og R-kjemo, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med henholdsvis obinutuzumab og rituksimab.

PRIMA studien sammenligner effekten av R-kombinasjonsregimer etterfulgt av rituksimab vedlikeholdsbehandling, med R-kombinasjonsregimer uten påfølgende vedlikeholdsbehandling.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
<b>GALLIUM BO21223 (NCT01332968)</b>  <b>Randomisert, kontrollert, åpen fase III studie</b>	N=1202 pasienter med tidligere ubehandlet, avansert, CD20 positiv FL  (Inkludert alle iNHL er N=1390)	N=601 Obinutuzumab + kjemoterapi (bendamustin, CHOP eller CVP)  Induksjonsfase O-kjemo etterfulgt av vedlikeholdsphase med O alene for respondenter	N=601 Rituksimab + kjemoterapi (bendamustin, CHOP eller CVP)  Induksjonsfase R-kjemo etterfulgt av vedlikeholdsphase med R alene for respondenter	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver	PFS vurdert av en uavhengig komité (IRC), CR rate, OS, ORR, EFS, TTNALT, DFS, DoR	R-kjemo vs O-kjemo
<b>PRIMA (NCT00140582)</b>  <b>Randomisert, kontrollert, åpen fase III studie</b>	N=1018 Pasienter med tidligere ubehandlet, avansert, CD20 positiv FL som responderte (CR eller PR) på immunokjemoterapi induksjonsregime.	N=505 Rituksimab + kjemoterapi (CHOP, CVP eller FCM)  Induksjonsfase R-kjemo etterfulgt av vedlikeholdsphase med R alene for respondenter	N=513 Rituksimab + kjemoterapi (CHOP, CVP eller FCM)  Induksjonsfase R-kjemo etterfulgt av observasjon for respondenter	PFS	EFS, TTNALT, OS, DoR, sikkerhet, bivirkninger og HRQoL	

PFS: Progresjonsfri overlevelse, OS: totaloverlevelse, ORR: Objektiv responsrate, CR: komplett respons, PR: delvis respons, TTNALT: Tid til neste antilymfom behandling, EFS: Hendelsesfri overlevelse, DFS: sykdomsfri overlevelse, DoR: varighet respons, IRR: infusjonsrelatert reaksjon, HRQoL: helserelatert livskvalitet.

## 2.2 PÅGÅENDE STUDIER

Ifølge klinikere pågår det en studie med norske pasienter, hvor effekten av rituksimab-vedlikeholdsbehandling med en varighet på 5 år sammenlignes med en varighet på 2 år.

Både GALLIUM og PRIMA er pågående studier, og det ventes mer data.

Det pågår også flere studier hvor obinutuzumab i kombinasjon med annen medikamentell terapi gis til tidligere ubehandlede FL pasienter, jfr. innmeldte studier til ClinicalTrials.gov (5). Dette er fase 1 og fase 2 studier, og det vil ta tid før resultater foreligger. Kombinasjonsterapiregimer som undersøkes er:

- obinutuzumab + lenalidomid
- obinutuzumab + venetoclax
- obinutuzumab + atezolizumab + kjemoterapi

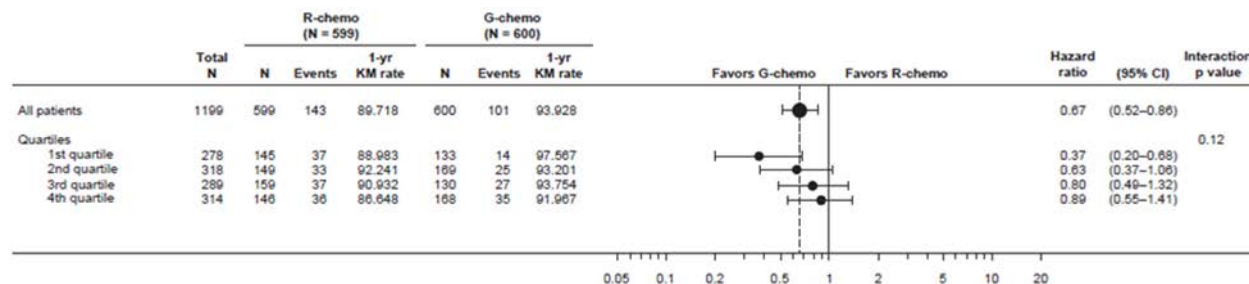
## 2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

GALLIUM har data for relevante endepunkter, og sammenligner effekten av å erstatte rituksimab med obinutuzumab i relevant pasientpopulasjon. Studien er ublind, noe som åpner for skjevheter, særlig for utprøvdert endepunkt. Valg av kjemoterapi som gis i induksjonsfasen er gjort på studiestedene, resultatene fra subgruppene med de tre ulike kjemoterapiregimene i induksjonsfasen oppgis samlet. Legemiddelverket etterspurte resultatene for de tre subgruppene separat for å kunne godkjenne bruk av studiedataene, siden det er dokumentert at ulike immunkjemoterapiregimer har vist ulik effekt på PFS og ulik bivirkningsprofil (6, 7). Resultatene viser at effekten sett i GALLIUM er konsistent for subgruppene. På bakgrunn av dette, samt at de to behandlingsarmene i GALLIUM er godt balanserte og fordelingen gjenspeiler norsk praksis, godkjenner Legemiddelverket at resultatet oppgis samlet. Data for PFS og OS er fremdeles umodne.

De kumulative anti-CD20-antistoffdosene for obinutuzumab og rituksimab er ulike i GALLIUM, noe som i seg selv tilsier forskjeller i effekt. Obinutuzumab og rituksimab er dosert i henhold til preparatomtalene, men dosene er ikke terapeutisk nøytrale da doseringsplanene er forskjellige. Standarddose obinutuzumab er 1000 mg uavhengig av pasientens kroppsoverflate, mens rituksimab doseres med 375 mg/m<sup>2</sup>, og i tillegg gis obinutuzumab 2 ganger hyppigere enn rituksimab ved første syklus. Dette reflekteres ved at median kumulativ antistoff-dose i induksjonsfasen er hhv. 8000 mg (20-10.093) for obinutuzumab og 4526,5 mg (525-7230) for rituksimab. Median kumulativ antistoff-dose i vedlikeholdsfasen er hhv. 12000 mg (1000-12088mg) for obinutuzumab og 7679 mg (555-12000mg) for rituksimab (8), dermed er rituksimabdosen bare 64% av obinutuzumabdosen i GALLIUM. Selv om forskjell i mg ikke direkte samsvarer med forskjell i farmakokinetikk, er det verdt å merke seg den betydelige forskjellen.

Figur 1 viser at effektforskjellen på PFS er størst for pasienter med minst overflateareal (Body Surface Area, BSA) i en eksplorativ subgruppeanalyse.

Figur 1: Eksplorativ subgruppeanalyse av effekten fra BSA på utprøvervurdert PFS. BSA 1. kvartil = 1,67m<sup>2</sup>, median = 1,84m<sup>2</sup>, 3. kvartil = 2,00m<sup>2</sup> (8). G-chemo = O-kjemo.



PRIMA-studien undersøker gevinsten av vedlikeholdsbehandling med rituksimab i 2 år etter førstelinjebehandling med rituksimab+kjemoterapi induksjonsregime. Bendamustin, som har vist bedre effekt enn CHOP, er ikke med i PRIMA. Inklusjonskriteriene er knyttet til respons på induksjonsbehandling. Totalt 1193 pasienter mottok induksjonsbehandling i PRIMA, men bare 85% av disse (1018 pasienter) ble inkludert i studien med vedlikeholdsbehandling. Randomisering var stratifisert for type induksjonsregime, respons til induksjonsbehandling, geografisk region og studiesenter. Verken deltagerne, de som administrerte legemidlet, de som vurderte effekt og andre utfallsmål eller analyserte dataene var blindet. Ved median oppfølgingstid 36 måneder (3) hadde om lag 25% i vedlikeholdsarmen progrediert sykdom, mens om lag 43% i observasjonsarmen hadde progrediert. Særlig valg av kjemoterapi i induksjonsfasen påvirker forskjellen i PFS. Om lag 5,1% av pasientene i vedlikeholdsarmen og 5,8% i observasjonsarmen var døde. Dataene fra PRIMA er fremdeles umodne. Roche benytter data fra PRIMA for å få mer robuste data for overgangssannsynlighet for å dø for pasienter som progredierer sent (etter 2 år), GALLIUM har ikke data for død fra sen progresjon, men dette stadiet inngår i den helseøkonomiske modellen.

I GALLIUM ble alle pasientene inkludert før induksjonsbehandlingen startet, og dataene fra hele populasjonen analyseres. Dette inkluderer pasienter som ikke fullførte induksjonsbehandlingen (pga. progresjon eller bivirkninger) eller som ikke startet med vedlikeholdsbehandling (pga. progresjon eller stabil sykdom, dvs. manglende respons).

I PRIMA har kun pasientene som responderte på og tålte behandlingen i induksjonsfasen blitt inkludert i studien, mens de andre pasientene ble ikke fulgt opp og vi har ingen data fra dem.

Legemiddelverket vurderer at det er GALLIUM-studien som i størst grad gjenspeiler pasientpopulasjonen som er relevant for denne metodevurderingen som gjelder alle pasienter som er aktuelle for kjemoimmunterapi.

Legemiddelverket mener den innsendte GALLIUM-studien er hensiktsmessig og tilstrekkelig for å belyse relativ effekt av obinutuzumab sammenlignet med rituksimab. Legemiddelverket legger liten vekt på PRIMA i denne sammenhengen, siden den sammenligner effekten av anti-CD20-antistoff vs. placebo og ikke gir informasjon om relativ effekt vs. obinutuzumab.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Median debutalder for follikulære lymfomer er rundt 60 år. Median levetid fra diagnostidspunktet er over 15 år. Indikasjon for behandling vurderes etter prognose og symptomer (B-symptomer).

Vedlikeholdsbehandling med immunterapi etter respons på immunokjemoterapi benyttes hovedsakelig til pasienter hvor forlenget PFS er et mål fordi man ønsker å utsette ytterligere kjemoterapi så lenge som mulig, eksempelvis kvinner i fertil alder med barneønske og eldre komorbide pasienter (spesielt med hjertesykdom).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i GALLIUM er tidligere ubehandlet for FL. I forhold til norsk klinisk praksis er pasientene tilsynelatende noe yngre og har en bedre ECOG status enn pasienter som vil være aktuelle for behandling i Norge. Eventuelle komorbiditeter er ikke oppgitt. Om lag 53% er kvinner, andelen fertile er ukjent. Se tabellen under for pasientkarakteristika i GALLIUM og PRIMA:

Tabell 3: Pasientkarakteristika i GALLIUM og PRIMA studiene

	GALLIUM		PRIMA	
	R-kjemo	O-kjemo	Kun observasjon i vedlikeholdsfasen	Rituksimab vedlikehold
Antall	601	601	513	505
Alder, gjennomsnitt (SD)	57.7 (12.2)	58.2 (11.5)	55	57
Vekt (median kg) Range	74 (32,4-158)	75 (35,3-155)	N/A	N/A
BSA (median m <sup>2</sup> ) Range	1,8 (1,1 – 2,8)	1,8 (1,2 – 2,6)	N/A	N/A
Menn (%)	46.6%	47.1%	51	53
Rase (Hvite %)	80.0%	81.0%	N/A	N/A
Tid fra initiell diagnose til randomisering (mnd)	1.41 (0.0-168.1)	1.48 (0.1-121.6)	N/A	N/A
ECOG 0-1	96.2%	97.5%	66%*	64%*
ECOG 2	3,8%	2,5%	34%*	36%*
Ann arbor stadium I/II	8.7%	8.5%	11%	9%

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

III/IV	91.3%	91.5%	89%	91%
B-symptomer ( $\geq 1$ symptom)*	34.3%	33.4%	30%	32%
Bulky Disease ( $\leq 7$ cm)	45.2%	42.5%	N/A	N/A
Positiv benmargaffeksjon	49.3%	53.7%	56%	54%
Ekstranodal affeksjon	65.9%	65.2%	N/A	N/A
FLIPI				
lav (0,1)	20.8%	21.3%	21%	21%
intermediær (2)	37.1%	37.3%	36%	36%
høy ( $\geq 3$ )	42.1%	41.4%	42%	43%
Kjemoterapi regime				
Bendamustin	56.7%	57.4%	NA	NA
CHOP	33.8%	32.4%	75%	76%
CVP	9.5%	10.1%	22%	22%
FCM	NA	NA	3%	3%
Geografisk region				
Vest-Europa	47.6%	48.9%	N/A	N/A

\*I PRIMA er pasientene inndelt ECOG-status «0» og «1-2»

Pasientene i GALLIUM anses representative for hvem som får behandling for FL i førstelinje i Norge, men det er ikke kjent hvor stor andel av pasientene i studien som samsvarer med den begrensede pasientgruppen (fertile kvinner og eldre med komorbiditeter) som er aktuell i norsk klinisk praksis for rituksimab vedlikeholdsbehandling.

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

Den helseøkonomiske modellen legger pasientkarakteristika fra GALLIUM til grunn.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I klinisk praksis vil ulike pasientkarakteristika bestemme hvilke kjemoterapiregimer pasientene får. Det er derfor rimelig å anta at GALLIUM egentlig belyser tre ulike pasientpopulasjoner.

Baselinekarakteristika var imidlertid fint balansert mellom de to behandlingsarmene i GALLIUM, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert subgruppene nærmere.

Selv om det er noen forskjeller mellom pasientene i studien og klinisk praksis, mener klinikerne at pasientpopulasjonen i GALLIUM er tilstrekkelig relevant for en generell førstelinjepopulasjon. Pasientgruppen som i dag er aktuell for rituksimab vedlikeholdsbehandling (eksempelvis fertile kvinner og eldre med komorbiditeter) er ikke særskilt belyst.

Legemiddelverket mener samlet at innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig relevant for metodevurderingen.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Det antas at obinutuzumab vil bli brukt som i preparatomtalen hos de pasientene hvor det er viktig med forlenget progresjon. Obinutuzumab brukes da i kombinasjon med bendamustin, CHOP eller CVP i en induksjonsfase, etterfulgt av en vedlikeholdsfasen på opptil 2 år, eller inntil sykdomsprogresjon. I dag er det kun et fåtall pasienter som får vedlikeholdsbehandling med anti-CD20-antistoff.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering og behandlingsregime av obinutuzumab og kjemoterapi i induksjonsfasen og i vedlikeholdsfasen fra GALLIUM-studien er i samsvar med godkjent preparatomtale, og det antas at samme dosering og behandlingsregime vil bli brukt i norsk klinisk praksis.

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

I modellen benyttes obinutuzumab som observert i GALLIUM.

### Legemiddelverkets vurdering

Behandling med, og fordeling av, kjemoterapiregimene bendamustin, CHOP og CVP i kombinasjon med immunterapi i induksjonsfasen, er i henhold til norsk praksis. Imidlertid er det et fåtall av pasienter i dag som fortsetter med vedlikeholdsbehandling etter respons i induksjonsfasen. Det er usikkert om dataene fra GALLIUM vil endre denne praksisen. Legemiddelverket mener at intervensjonen er rimelig modellert.

Legemiddelverket godtar det beskrevne behandlingsregimet med obinutuzumab i kombinasjon med spesifisert kjemoterapi i sin hovedanalyse.

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

Det enkelte sykehuset/den enkelte legen velger immunokjemoterapi etter en individuell vurdering av pasienten. Både R-Benda, R-CHOP og R-CVP benyttes i induksjonsfase over 6 sykluser, der rituksimab doseres 375 mg/m<sup>2</sup>.

I Norge vil kun et fåtall av pasientene som responderer på R-kjemo induksjonsbehandling motta R-vedlikeholdsbehandling i førstelinje for FL. Slik vedlikeholdsbehandling spares ofte til andre remisjon, ifølge kliniske eksperter. Etter første syklus med rituksimab går de fleste pasientene over til rituksimab fast dose 1400mg som gis subkutant.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I GALLIUM gis rituksimab i dose på 375 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i hver syklus, i 6 eller 8 sykluser, avhengig av kjemoterapiregime. Kjemoterapiregimene ble innledningsvis i studien fastsatt på hvert studiested, alle pasientene på studiestedene brukte deretter samme type kjemoterapi. I norsk klinisk praksis vil alle de tre kjemoterapiregimene være tilgjengelig på hvert behandlingssted.

I GALLIUM ble det gitt R-CHOP 6 kurer à 21 dager (+ R-mono i syklus 7 og 8), R-CVP 8 kurer à 21 dager og R-benda 6 kurer à 28 dager. Kjemoterapidosene var i henhold til norske retningslinjer.



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

Komparator i modellen er R-kjemo med R-vedlikeholdsbehandling. Rituksimab benyttes som observert i GALLIUM, dvs. alle pasienter som oppnår respons etter induksjonsfasen fortsetter med vedlikeholdsbehandling. Fordelingen av de ulike kjemoterapiregimene i induksjonsfasen, er som for intervensjonen, og anses som tilstrekkelig relevant for klinisk praksis.

Forbruk og behandlingsvarighet er basert på R-kjemo armen i GALLIUM-studien, hvor rituksimab ble brukt i henhold til godkjent indikasjon. Legemiddelverket etterspurte en modell som gjenspeilet at rituksimab gis subkutan fra og med andre syklus. Roche leverte da en slik modell.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket vurderer at R-kjemo med påfølgende R-vedlikeholdsbehandling kan vurderes opp mot O-kjemo med påfølgende O-vedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverket mener, basert på informasjon fra kliniske eksperter og handlingsprogrammet, at vedlikeholdsbehandling med rituksimab kun tilbys et fåtall pasienter i førstelinje, og metodevurderingen vil derfor være interessant for en snever populasjon i dag. De ulike kjemoterapiregimene har vist ulike effektstørrelser i kliniske studier, og har ulik bivirkningsprofil, noe som gjør at regimene tilbys ulike pasienter. Legemiddelverket har imidlertid ikke vurdert dette nærmere siden begge behandlingsarmene er godt balanserte, og også gjenspeiler norsk praksis der alle kjemoterapiregimene er i bruk.

Det er ikke gjort metodevurderinger for noen av de aktuelle behandlingsalternativene ved behandling av FL-pasienter i første linje. Vi vet derfor ikke om kjemoimmunterapi alene eller kombinert med vedlikeholdsbehandling med rituksimab er kostnadseffektiv behandling. Likevel mener Legemiddelverket at behandlingen er så etablert, samtidig som rituksimab har fått biotilsvarende konkurranse med tilhørende prisrabatt, at det ikke vil være relevant eller nødvendig å be om å vise kostnadseffektivitet mot et anker (placebo) i dette tilfellet.

Legemiddelverket godtar rituksimab i kombinasjon med spesifisert kjemoterapi som komparator, men legger inn subkutan administrasjon slik det benyttes i klinisk praksis fra andre syklus.

**3.4 UTFALLSMÅL**

FL er en indolent sykdom, og det er ikke vist at levetiden påvirkes av hvorvidt behandlingen starter tidlig eller sent, eller av behandlingsintensitet. Viktige faktorer i sykdomsforløpet for pasientene er allmennsymptomer (B-symptomer), tid til neste (toksiske) antilymfom behandling (TTNALT) og andre komplikasjoner som skyldes sykdommen.

**3.4.1 Effekt****Innsendt klinisk dokumentasjon**

Den innsendte effektdokumentasjonen er hentet fra GALLIUM-studien som sammenlignet behandling med O-kjemo og R-kjemo hos FL-pasienter med påfølgende vedlikeholdsbehandling med anti-CD20-antistoff i begge armer. En planlagt interimanalyse i GALLIUM studien rapporterer effektdata etter median 34,5 måneders oppfølgingstid (data cut off januar 2016, Roche har i tillegg levert inn oppdaterte data med cut off september 2016).

Utfallsmålene ble vurdert med standardiserte kriterier (9), etter 3 sykluser i benda-subgruppen eller 4 sykluser i CHOP/CVP-subgruppen, etter endt induksjonsfase og deretter hver 2 måned i 2 år (10). PFS var statistisk signifikant lengre i O-kjemo sammenlignet med R-kjemo, men absolutt forskjell i andel pasienter uten PFS-hendelse etter tre år er beskjeden; 77,9% og 81,9%, og relevans i klinisk praksis er usikker. Det ble ikke sett signifikante forskjeller i responsrate og OS. Resultater for både PFS og OS var umodne. Primære og sekundære utfallsmål med resultater er beskrevet i Tabell 3:

Tabell 3: Resultater fra GALLIUM ved median 34,5 månede oppfølgingstid, ( januar 2016 data cut off)

Effekt	R-kjemo N=601	O-kjemo N=601
<b>Primært utfallsmål = PFS</b>		
<b>PFS (utprøvert)</b>		
HR	0.66 (0.51,0.85); p = 0.0012	
Pasienter uten hendelse etter 3 år	73.3% (68.8, 77.2)	80.0% (75.9, 83.6)
Pasienter uten hendelse etter 2 år	80.9% (77.4, 84.0)	87.7% (84.6, 90.1)
<b>Sekundære utfallsmål</b>		
<b>PFS (IRC vurdert)</b>		
HR	0.71 (0.54, 0.93); p = 0.0138	
Pasienter uten hendelse etter 3 år	77.9% (73.8, 81.4)	81.9% (77.9, 85.2)
Pasienter uten hendelse etter 2 år	82.0% (78.5, 85.0)	87.2% (84.1, 89.7)
<b>Respons målt etter induksjonsfasen – uten PET (utprøvert)</b>		
Total Respons (CR/PR), n (%)	522 (86.9%)	532 (88.5%)
% forskjell ( $\Delta$ ) (95% KI); p-verdi	1.7% (- 2.1, 5.5); p = 0.33	
Komplett Respons (CR), n (%)	143 (23.8%)	117 (19.5%)
% forskjell ( $\Delta$ ) (95% KI); p-verdi	- 4.3% (- 9.1, 0.4); p = 0.07	
<b>OS</b>		
Pasienter med hendelse (død)	46 (7.7%)	35 (5.8%)
HR	0.75 (0.49; 1.17); p = 0.21	
<b>Hendelsesfri overlevelse</b>		
Pasienter med hendelse	159 (26.5%)	112 (18.6%)
<b>TTNALT (utprøvert)</b>		
Pasienter med hendelse	111 (18.5%)	80 (13.3%)
HR	0.68 (0.51, 0.91) p = 0.0094	

PFS: progresjonsfri overlevelse, OS = total overlevelse, TTNALT: Tid til neste antilymfombehandling

### Innsendt modell

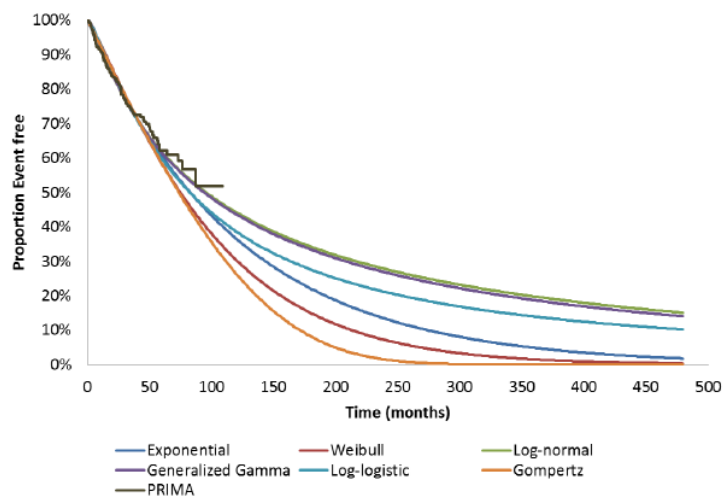
Modellen Roche sendte inn hadde 4 helsetilstander; PFS, tidlig progredierte sykdom (PD), sent PD og død, se 4.1 for beskrivelse. Pasientdata fra GALLIUM med cut off dato september 2016 er benyttet for å fremskrive PFS-kurver gjennom modellens tidshorison. Roche modellerer pasienter med progresjon innen 2 år etter behandlingsstart til tilstanden tidlig PD, mens pasienter med progresjon senere enn 2 år går til tilstanden sen PD, på bakgrunn av at Roche mener at tidlig progresjon er forbundet med en betydelig økt risiko for død sammenlignet med sen progresjon (11, 12). Overganger fra PFS til PD, og overganger til død fra PFS og PD ble avledet fra GALLIUM (og PRIMA, se nedenfor). OS er et utfall i modellen, og er avhengig av PFS parametrisering og overgangssannsynlighet til død fra PFS og PD.

### Parametrisering av PFS

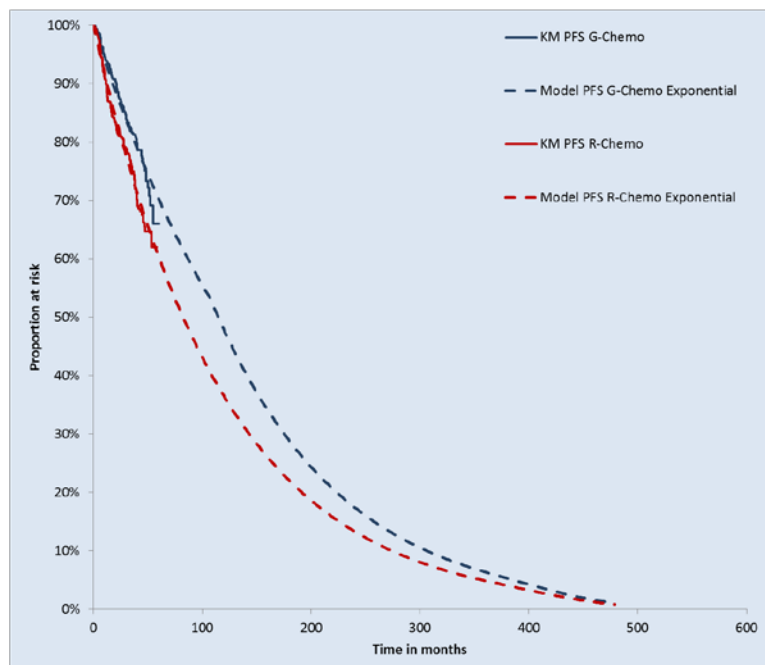
Fra helsetilstanden PFS kan pasientene gå til tilstanden død (konstant overgangssannsynlighet på 0,096%) eller til progrediert sykdom (tidlig eller sent progredierende). PFS-data er umodne, kun 24% av pasientene i R-kjemoarmen og 16,8% av pasientene i O-kjemoarmen hadde opplevd en hendelse. Utprøvervurdert PFS med cut off dato september 2016 ble valgt for modellen. På grunn av de umodne PFS dataene ble forskjellige parametriske modeller testet; generalisert gamma, log-normal, log-logistisk, eksponentiell, Weibull, Gompertz, samt KM med en hale. Valget av parametriske funksjon er igjen basert på ulike tester; en antagelse om proporsjonal hazard (PH), goodness-of-fit tester (Akaike Information Criterion, AIC, og Bayesian Information Criterion, BIC) samt en visuell inspeksjon av Kaplan Meier (KM)-data og de parametriske modellene. Ekstern validering mot registerdata eller kliniske studier med lengre oppfølgingstid ble utført. Antagelsen om PH ble testet ved en visuell inspeksjon av log-kumulativ hazard plot versus logaritmen av tid. Kurvene var relativt parallelle og Roche konkluderte med at PH holder. En alternativ grafisk metode som plotter tid vs.  $-\ln(S(\text{tid}))$  ble brukt for å støtte PH antagelsen. Følgelig ble en felles parametriske funksjon tilpasset både O-kjemo og R-kjemo, med behandling som en kovariat i modellen. Valget av beste tilpasningsfunksjon var basert på klinisk plausibilitet snarere enn AIC og BIC, som er mindre pålitelige med meget umodne data. Ifølge kliniske eksperter som Roche har konsultert, vil Weibull (AIC rang 4) eller eksponentiell (AIC rang 5) ekstrapolering gi mest plausible haler. Data fra R-kjemo-armen i GALLIUM ble deretter sammenlignet med data fra R-kjemo-armen i Prima-studien (Figur 2) og National Lymphocare studien (13). Roche valgte eksponentiell funksjon i sin hovedanalyse, siden den syntes å passe de eksterne dataene litt bedre, og fordi den var konsistent med funksjonen som ble brukt for PPS parametriseringen.

Roche mener det er urimelig å anta at forskjellen i PFS mellom behandlingsarmene opprettholdes utover tidshorisonen. I modellen opphører derfor varigheten av behandlingseffekten på PFS i O-kjemoarmen ved 9 år (Figur 3). Roche begrunner 9 år med at behandlingseffektens varighet bør være lengre enn oppfølgingstiden i GALLIUM, siden resultatene fra GALLIUM viser at PFS-kurvene fremdeles separeres etter at behandlingene er avsluttet (data ikke vist i denne rapporten). Videre mener Roche at behandlingseffekten bør vare lengre enn 8 år, ettersom langtidsresultater fra PRIMA støtter minst 8 års effekt av behandling med CD20 antistoff.

Figur 2 PFS ekstrapolering av R-kjemoarmen i GALLIUM vs KM data fra R-kjemoarmen i PRIMA



Figur 3 Ekstrapolering av utprøvert PFS med eksponentiell funksjon. Behandlingseffektens varighet er satt til 9 år i Roche sin hovedanalyse (G-chemo = O-kjemo)

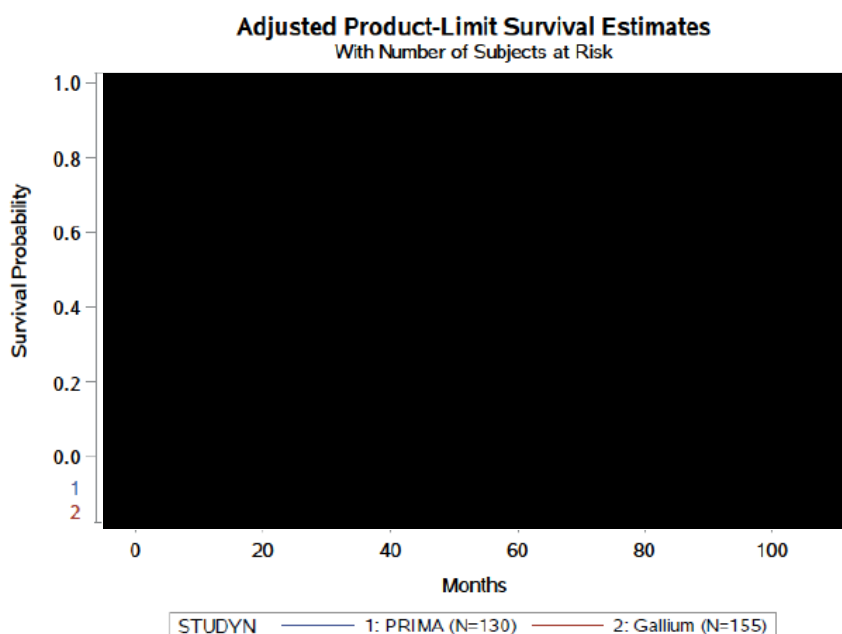


### Parametrisering av overlevelse etter progresjon (PPS):

Roche sin hovedanalyse er bygget opp rundt fire helsetilstander, bl.a. tidlig og sen PD. Overgangene fra PFS til død eller PD, samt overganger fra tidlig PD til død er basert på GALLIUM. Overgangene fra sen PD til død er i Roche sin analyse basert på PRIMA fordi GALLIUM ved cut off ikke hadde noen observerte

dødsfall fra sen PD. Fra PRIMA benyttes kun pasientnivådata fra R-CVP og R-CHOP i modellen. Roche har gjort en sammenligning av kurvene for overlevelse etter progresjon for tidlig progredierende pasienter i PRIMA og GALLIUM, som viser at kurvene skilte seg etter 12 måneder, men at de har en lignende form (Figur 4).

Figur 4 PPS for tidlig progredierende: PRIMA vs. GALLIUM



Legemiddelverket ba Roche levere en ny modell med kun tre helsetilstander; PFS, PD og OS. En slik modell kan hente data kun fra GALLIUM, slik at det ikke blir behov for å hente eksterne, ujusterte dødelighetsdata.

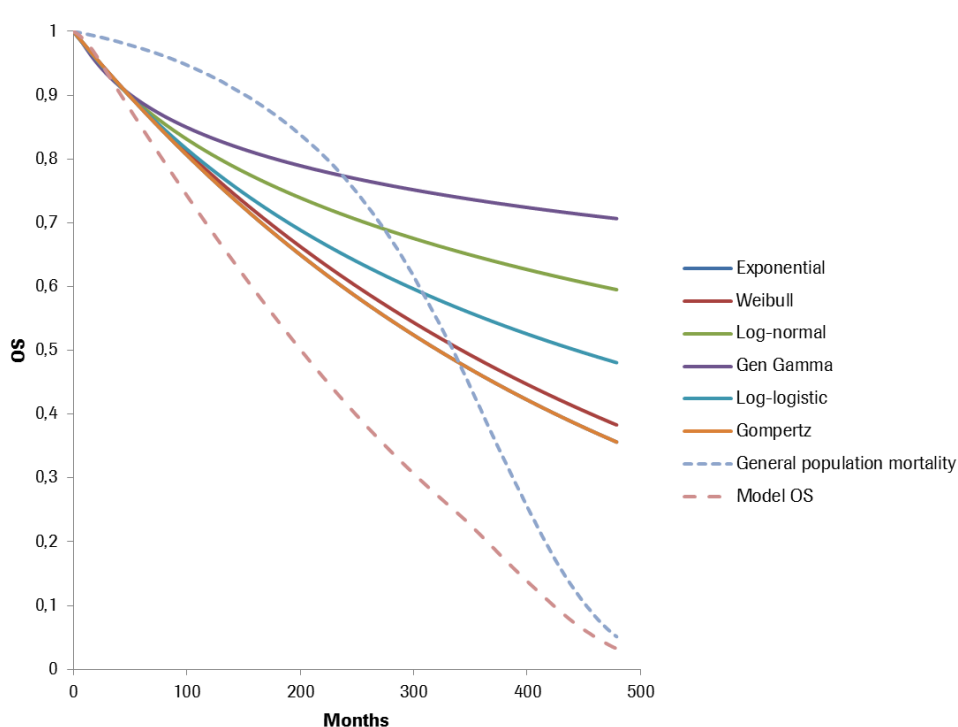
Roche foreslo eksponentiell (dvs. konstant hazard) funksjon for PPS, hvor bare én overgangssannsynlighet er tildelt til hver helsetilstand. En Markov-modell er uten hukommelse, dvs. tiden som tilbringes i tidligere helsetilstander eller nåværende helsetilstand, endrer ikke risikoen for en hendelse. Med mer avanserte parametriske funksjoner er ikke hazard konstant, og overgangssannsynlighetene vil variere avhengig av hvor lenge en pasient har vært i helsetilstanden. Roche skriver at en slik tilnærming vil potensielt introdusere hundrevis av andre tunneltilstander, noe som øker modellens kompleksitet betydelig og reduserer transparens. Overgangssannsynligheter for pasienter som hadde tidlig progresjon i GALLIUM ble samlet sammen fra begge armer på grunn av den lave frekvensen av hendelser (Tabell 4).

Tabell 4 Sannsynligheter for post-progresjon dødelighet. G-chemo = O-kjemo (kilde: søknaden)

	GALLIUM			PRIMA
	G-Chemo	R-Chemo	Pooled	R-Chemo
Early PD	1,45%	1,72%	<b>1,61%</b>	0,93%
Late PD	NA	NA	NA	<b>0,56%</b>
Pooled	NA	NA	1,28%	0,77%

Roche har valgt bort AUC-modell og sendt inn en semi-Markov-modell (se avsnitt 4.1 for flere detaljer). De parametriske ekstrapoleringene for R-kjemo (GALLIUM-data) i hele modellens tidshorisont, sammen med mortalitet i den generelle befolkningen på samme alder og OS som ble predikert fra modellen (basert på sannsynlighet for å dø fra PFS og PD) er vist i Figur 5. Parametrisering av OS-data fra GALLIUM tilsier at FL-pasientene lever lenger enn den generelle befolkningen, noe som ikke er rimelig. Det er særlig på slutten av tidshorisonten at modellen underestimerer mortaliteten i FL-populasjonen. OS modellert via semi-Markov modell vises som «Model OS» i Figur 5.

Figur 5 Ulike OS parametriseringer fra modellen vs bakgrunnsdødelighet (Roches hovedanalyse)



Den eksponensielle kurven ligger under Gompertz.

### **Legemiddelverkets vurdering**

PFS er generelt et anerkjent utfallsmål, men Legemiddelverket mener tid til neste antilymfatiske behandling trolig ville være mer hensiktsmessig utfallsmål i klinisk praksis enn PFS slik det ble vurdert i GALLIUM. I den innsendte analysen er det kun utsettelse av progresjon med tilhørende OS som modelleres.

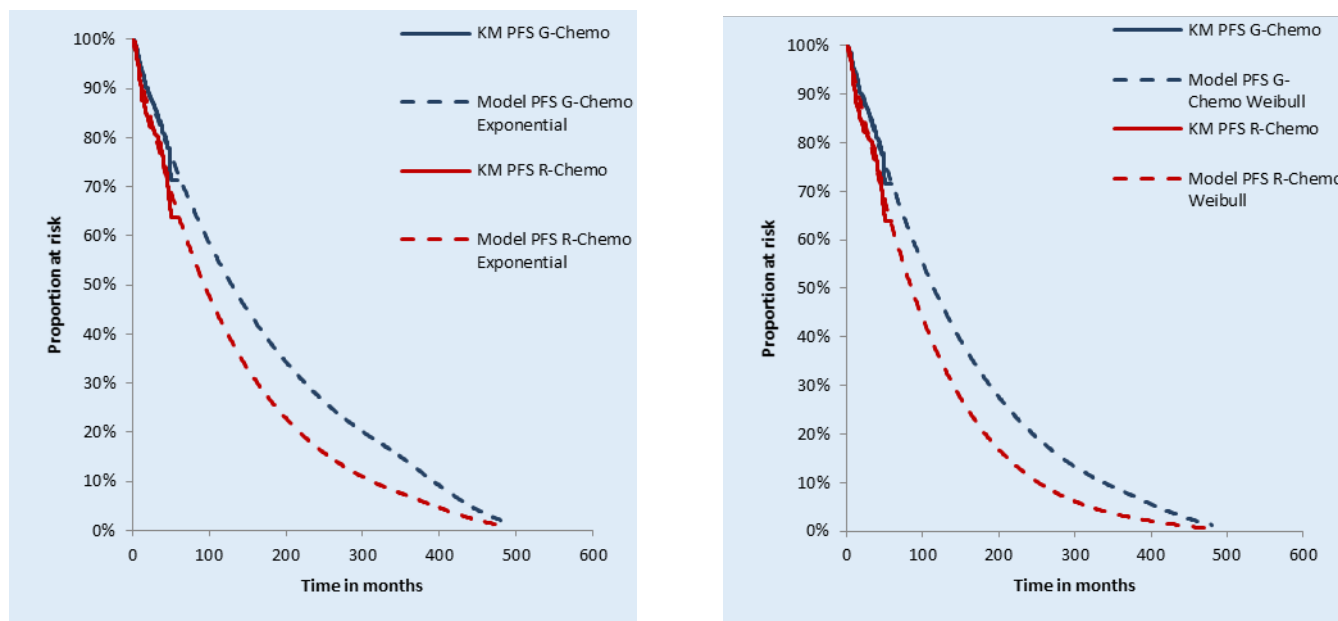
### **Parametrisering og framskrivning av PFS**

Roche valgte å bruke en utprøvert PFS (det primære endepunktet i forsøket) i hovedanalysen. Det var også mulig å velge PFS vurdert av en uavhengig komite (IRC) i modellen. Ublindede forsøk har en økt risiko for bias, og IRC kan minimere denne ved radiografisk tolkning av sykdomsutvikling. For å minimere en potensiell vurderingsbias, foretrekker SLV den IRC-vurderte PFS som hovedanalyse. I modellen ga valget av utprøvert PFS mer optimistiske resultater for begge armene. Utprøvert PFS ga en 2,75 års inkrementell median PFS, i motsetning til 2,42 år observert ved IRC-vurderingen, en forskjell på 4 måneder.

Basert på en visuell inspeksjon av log-kumulative hazard plot, konkluderte Roche med at PH-antagelsen holder, og valgte derfor å bruke samme parametriseringsfunksjon for begge behandlingsarmer. Legemiddelverket bemerket at en formell statistisk test ikke hadde blitt lagt ved for å bekrefte PH-antagelsen; imidlertid er det enighet om at de log-kumulative hazardkurvene ser ut til å være parallelle, og at individuell parametrisering sannsynligvis ikke ville endre resultatene vesentlig. Legemiddelverket gjorde egne enkle beregninger som viste at antagelsen om PH så ut til å holde.

Modellen gir mulighet for å velge mellom 6 forskjellige funksjoner, og den beste passformen til utprøvert Kaplan-Meier-data for PFS diskuteres basert på AIC og klinisk plausibilitet. Legemiddelverket er enig i at ved umodne data bør klinisk plausibilitet gis større vekt enn funksjonens matematiske passform. Både eksponentiell og Weibull ble godkjent av kliniske eksperter Roche har kontaktet, og sammenligningen med eksterne data (dvs. PRIMA-studien og National Lymphocare-studien (13)) ga ikke et klart svar. Legemiddelverket mener at Weibull-funksjonen er mer plausibel biologisk enn den eksponentielle funksjonen som Roche har valgt i sin analyse, siden konstant hazard for en hendelse sjelden kan bli observert gjennom en modells tidshorisont. Videre gir Weibull-funksjonen større fleksibilitet siden den også omfatter den eksponentielle funksjonen. Endelig gir bruken av eksponentielle resultater trolig en for optimistisk langtidsoverlevelse, ettersom bakgrunnsdødeligheten (visualisert som en knekk i kurven mellom 300 og 400 måneder) overstyrer PFS-resultatene tidligere enn med Weibull (Figur ). På bakgrunn av disse punktene ble Weibull-funksjonen valgt i Legemiddelverket sin hovedanalyse.

Figur 6: IRC-vurdert PFS. Eksponentiell funksjon (venstre) og Weibull-funksjon (høyre) uten avskjæring av effektvarighet (G-chemo = O-kjemo)



Roche foreslo å sette parameteren «behandlingseffektens varighet» til 9 år, siden det er urimelig å anta at O-kjemo-armen vil opprettholde den relative effekten sett i GALLIUM gjennom hele modellens tidshorison. Valget av dette avskjæringspunktet er begrunnet med den tidligere rituksimab-studiens observasjoner (PRIMA). Legemiddelverket er enig i at behandlingseffekten på et punkt bør opphøre, hvis ikke vil ytterligere separasjon av PFS-kurver ses gjennom hele tidshorisonen. Legemiddelverket antar at effekten målt kort tid etter at pasienten slutter på behandling, ikke vedlikeholdes i hele tiden pasienten er i modellen. Etter en viss tid vil vi se en forverring (progresjon) igjen i begge armer hos de fleste pasientene. Vi mangler data for når dette skjer. Behandlingseffektens varighet er sentral for kostnadseffektiviteten i modellen. Den forlengede effekten på PFS av O-kjemo utover oppfølgingsperioden kan ikke bekreftes av forsøksdataene (utprøver eller IRC-vurdert). Roche har imidlertid vist at ytterligere separasjon av PFS-kurver sannsynligvis vil observeres etter seponering av behandlingen (figuren ikke vist).

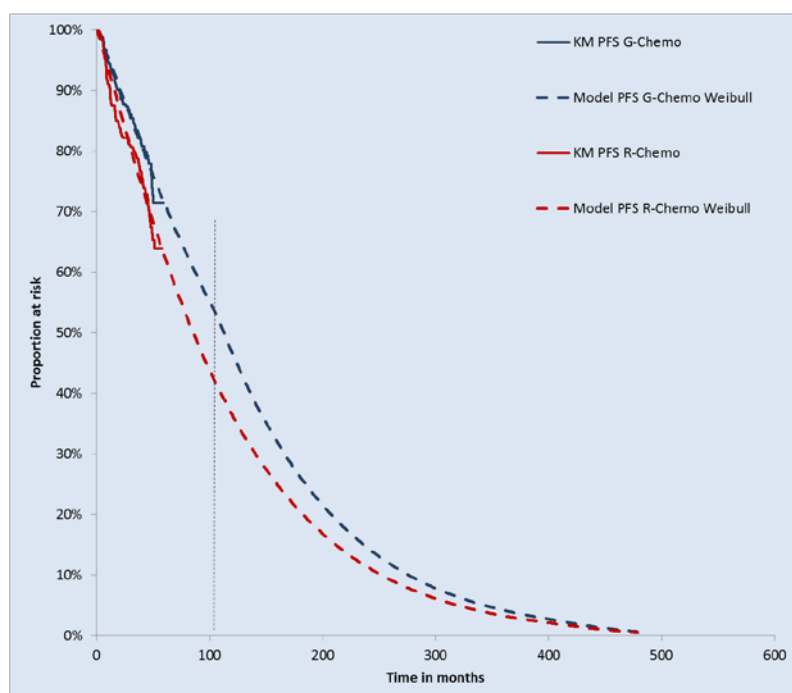
Legemiddelverket mener at bruk av PRIMA data her fremstår vilkårlig, og kan i seg selv ikke støtte at varigheten settes til 9 år. Imidlertid mener Legemiddelverket at å begrense parameteren «behandlingseffektens varighet» til GALLIUM studiens observasjonstid trolig er for konservativt. Tidspunkt for progresjon må ses i sammenheng med hvordan tilstanden til pasienten er når observasjon avsluttes i studien, noen progredierer tidlig og noen senere sett i lys av hvor aggressiv sykdommen er. 5-årsdataene fra GALLIUM er usikre ettersom få pasienter har progrediert på dette tidspunktet.

I mangel av dokumentasjon for hvor lenge behandlingseffekten (på PFS) av obinutuzumab varer har Legemiddelverket valgt å belyse både 5 års og 9 års behandlingseffekt, og valgt å beholde 9 år i sin hovedanalyse.



Oppsummert velger Legemiddelverket å bruke IRC-vurdert PFS med Weibull-ekstrapolering og beholder 9 års effektvarighet som sin hovedanalyse (Figur 6). En scenarioanalyse i kapittel 4.2.3 utforsker effekten av ulike effektvarigheter på IKER.

Figur 6 IRC-vurdert PFS, ekstrapolert med en Weibull funksjon. Effektvarighet (stiplet vertikal linje) er satt til 9 år i Legemiddelverkets hovedanalyse (G-chemo = O-kjemo)



### Parametrisering av PPS

Legemiddelverket mener det er usikkert å modellere forlenget OS på bakgrunn av forlenget PFS, særlig fordi FL er en indolent sykdom, og dødelighet er lite korrelert med progresjon. Generelt innen FL er det lite data på at behandling har effekt på overlevelse, det er for eksempel ikke vist at R-vedlikeholdsbehandling gir forlenget totaloverlevelse.

Legemiddelverket mener at modelleringen av PPS i modellen med fire helsetilstander som skiller mellom tidlig og sen PD, kunne vært et akseptabelt alternativ gitt at forutsetningen om at pasienter som opplever sen progresjon ved behandling med obinutuzumab og rituksimab har annen dødelighet enn de som progredierer tidlig. Det er imidlertid ikke vist at pasientene som får utsatt sin progresjon grunnet behandling med O har en lavere dødelighet enn pasientene som progredierer noe tidligere på R, og å knytte ulik dødelighet til PFS før og etter 2 år fremstår derfor, etter Legemiddelverkets mening, spekulativt. Det synes også å være ulike oppfatninger om tidlig progresjon skal måles i tid etter FL diagnosen (12) eller i tid etter start av antilymfombehandling i førstelinje (11). En estimering av OS basert på progresjon etter behandling i førstelinje er særlig usikkert når sykdomsforløpet til FL-pasienter kjennetegnes av flere runder med progresjon, behandling og respons.

Bruk av ujusterte eksterne data må begrunnes nøye, og Legemiddelverket mener pasientene i PRIMA-studien og behandlingsarmene som ble sammenlignet skiller seg vesentlig fra forutsetningene i denne metodevurderingen, og at dataene derfor ikke er tilstrekkelig robuste til å benyttes i analysen. R-Bendamustin har vist bedre PFS og bedre bivirkningsprofil enn R-CHOP og tilsvarende objektiv responsrate enn R-CHOP eller R-CVP (6, 7), ble brukt til rundt 57% av pasientene i GALLIUM, mens bendamustin ikke ble benyttet i PRIMA. Videre synes R-CVP å være assosiert med lavere 5-års OS og PFS enn R-CHOP (13). Til slutt overlapper ikke PPS-kurvene for tidlig progresjon mellom PRIMA og GALLIUM fullt ut (Figur 4), og de resulterende sannsynlighetene for dødelighet etter progresjon varierer vesentlig mellom studiene, se Tabell 4.

Oppsummert mener Legemiddelverket at PRIMA-studien ikke kan godtas som kilde for overgangssannsynlighet til død etter progresjon hos gruppen av sent progredierende pasienter. I GALLIUM er det ingen registrerte dødsfall fra subpopulasjonen med sen progresjon, dette tyder på at Roche sin modell med 2 helsetilstander for progrediert sykdom ikke er understøttet av data. Legemiddelverket velger derfor en modell med én progrediert helsetilstand, som kun er basert på GALLIUM-studien, i sin hovedanalyse. Anvendelsen av eksponentiell (konstant overgangssannsynlighet) funksjonen for ekstrapolering av PPS aksepteres. Modellen drives av forskjeller i PFS i stedet for PPS, og det er dermed ikke forventet at bruken av en ikke-eksponentiell hazard funksjon for PPS-ekstrapolering vil påvirke resultatene vesentlig. Forskjellen i PPS mellom armene er ikke betydelig (Tabell 4: Tidlig PD, 1,45% for O-kjemo, 1,72% for R-kjemo), og Legemiddelverket mener at en samlet overgangssannsynlighet gir et mer robust estimat.

Legemiddelverket velger å benytte effektdata fra GALLIUM for både intervensjon og komparator i sin analyse. Videre velger Legemiddelverket å modellere dødelighet etter progresjon samlet, med bruk av data fra GALLIUM. Legemiddelverket legger derfor den sist innsendte modellen til grunn for analysen, der behandlingsarmene er modellert uten å gjøre antagelser om at det er ulik overgangssannsynlighet til død fra progresjon hhv. før og etter 2 år etter behandlingsstart. I mangel på sikre data har Legemiddelverket valgt å beholde 9 år for parameteren «behandlingseffektens varighet» for fremskriving av PFS.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I følge Roche ble det, i GALLIUM, samlet sett registrert en høy grad av fullført behandling og begrenset antall tilfeller av forsinkede og utelatte doser i O-kjemoarmen. Roche presenterte en oversikt over bivirkninger, alvorlige bivirkninger, dødsfall og seponering sett i hver studiearm i GALLIUM, se Tabell 5.

Tabell 5: Oversikt over bivirkninger, dødsfall og seponering grunnet bivirkning. Kilde: søknaden

	R-kjemo (N=597)	O-kjemo (N=595)
Totalt antall dødsfall uavhengig av årsak	46 (7.7%)	35 (5.9%)
Totalt antall pasienter med minst en bivirkning	587 (98.3%)	592 (99.5%)
Totalt antall pasienter med minst én bivirkning i følgende kategorier:		
Bivirkning med fatalt utfall	20 (3.4%)	24 (4.0%)
Grad 3-5 bivirkning	405 (67.8%)	444 (74.6%)
Alvorlig bivirkning	238 (39.9%)	274 (46.1%)
Bivirkning som ledet til seponering av behandling	85 (14.2%)	97 (16.3%)

I den publiserte artikkelen fra GALLIUM viser resultatene at det var signifikant flere antistoff-relaterte hendelser i O-armen enn i R-armen ( $p < 0,001$ ), se Tabell 6:

Tabell 6: Analyse av prespesifiserte kategorier/grupperinger bivirkninger observert i GALLIUM (10)

	Alle bivirkninger		Bivirkninger grad 3-5		Alvorlige bivirkninger	
	O-kjemo (N=595)	R-kjemo (N=597)	O-kjemo (N=595)	R-kjemo (N=597)	O-kjemo (N=595)	R-kjemo (N=597)
Infeksjoner	460 (77,3%)	418 (70,0%)	119 (20,0%)	93 (15,6%)	108 (18,2%)	86 (14,4%)
Neutropeni	301 (50,6%)	269 (45,1%)	273 (45,9%)	236 (39,5%)	50 (8,4%)	44 (7,4%)
Infusjonsrelaterte hendelser						
• Alle hendelser	406 (68,2%)	349 (58,5%)	74 (12,4%)	40 (6,7%)	33 (5,5%)	14 (2,3%)
• Antistoffet alene	353 (59,3%)	292 (48%)	63 (10,6%)	30 (5,0%)	28 (4,7%)	12 (2,0%)

### Innsendt modell

Roche inkluderer bivirkninger av grad 3, 4 og 5 (død) som kostnader i modellen dersom de ble klassifisert som behandlingsrelatert. Frekvens ble hentet fra GALLIUM. Roche sin hovedanalyse inkluderer bivirkninger med insidens  $>2\%$  i noen av populasjonene og behandlingsarmene, men pooler ikke samme bivirkning med ulik alvorlighetsgrad. Eksempelvis inkluderes pneumoni grad 3 ( $>2\%$ ), men ikke grad 4 og 5 ( $<2\%$ ).

Fordi bivirkninger kan oppstå over hele perioden pasientene eksponeres for legemidlene, knytter Roche kostnadene ved bivirkninger til behandlingens lengde, bestemt av tid til seponering av behandling. Totalt antall hendelser for hver type bivirkning ble delt på total oppfølgingstid for alle pasienter i tidsperioden de behandlingsrelaterte bivirkningene kunne oppstå. Denne sannsynlighet for å få bivirkning ble så multiplisert med gjennomsnittskostnad per hendelse for å estimere total månedlig kostnad per pasient. Kostnader til bivirkning ble kun lagt inn i første syklus, basert på en modellteknisk antagelse om at pasienten bare vil behandles én gang for denne type bivirkning.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener resultatene fra GALLIUM viser at det er forskjeller på bivirkningsprofil til obinutuzumab og rituksimab som tilsynelatende ikke kommer til uttrykk i nyttevektene som er knyttet til helsetilstandene i modellen, og velger derfor å inkludere tap av livskvalitet ved bivirkninger i sin analyse. Bivirkninger grad 3, 4 og 5 av samme type kunne med fordel bli tatt inn i analysen samlet, der hvor insidensen alene er  $<2\%$ , men samlet er  $>2\%$ , Legemiddelverket har ikke gjort egne analyser av dette.

Legemiddelverket godtar modelleringen av bivirkningskostnader.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I GALLIUM ble det, ifølge Roche, samlet inn pasientrapporterte utfall ved det sykdomsspesifikke FACT-Lym-skjema og det generiske spørreskjema EQ-5D (oppgitt i UK tariff) for å evaluere helserelatert livskvalitet og helsetilstand.

Data ble samlet inn ved baseline, etter induksjonsbehandling, etter avsluttet vedlikeholdsbehandling, og ved 36-måneders oppfølging. Pasientene fylte ut spørreskjemaet ved studiebesøk, før behandling/andre prosedyrer.

Roche har også sendt inn livskvalitetsdata fra en studie (14, 15) med 222 britiske FL-pasienter som fylte ut EQ-5D spørreskjema (Wild, 2006 ISPOR poster). Pasientene ble gruppert i 5 helsetilstander (nydiagnostisert, aktiv sykdom – residiv, delvis respons, remisjon (full respons) og sykdomsfri) som ble vurdert av helsepersonell samme dag. Hovedhensikten med studien var å samle data om livskvalitet for de ulike FL-helsetilstandene, sekundært å knytte nyttevekter til to makro-helsetilstander; pre- og postprogresjon. Roche presenterer kun verdien for den poolede tilstanden post-progresjon, det er 33 pasienter i denne tilstanden (132 i pre-progresjon).

Roche analyserte EQ-5D dataene fra GALLIUM etter helsetilstand og om pasientene var under behandling eller ikke. Roche inkluderte 5007 observasjoner fra 1097 pasienter, hvorav 150 i helsetilstand med progrediert sykdom. Resultatene er gjengitt i Tabell 7.

Tabell 7: Estimerte nyttevekter på bakgrunn av GALLIUM (kilde: søknaden) og nyttevekter fra Wild

Helsetilstand	Nyttevekt (95%KI eller STD)	N	Kilde
PFS ingen behandling – induksjon	0.772 (0.726 - 0.82)	51	GALLIUM
PFS ingen behandling – vedlikehold og oppfølging	0.818 (0.790 - 0.85)	663	GALLIUM
PFS på behandling – induksjon	0.823 (0.795 - 0.85)	1108	GALLIUM
PFS på behandling – vedlikehold og oppfølging	0.831 (0.804 - 0.86)	958	GALLIUM
PFS	0.805 (0.018)	132	Wild et al, 2006
PD tidlig progresjon ( $\leq 2$ år)	0.776 (0.738 - 0.81)	98	GALLIUM
PD sen progresjon ( $> 2$ år)	0.814 (0.768 - 0.86)	52	GALLIUM
PD	0.618 (0.056)	33	Wild et al, 2006

Det antas at pasientene med progresjon (PD) ikke får aktiv behandling

### Innsendt modell

Helserelatert livskvalitet knyttes i modellen til helsetilstanden pasienten befant seg i, uavhengig av hvilken behandlingsarm pasienten følger. Bakgrunnen for dette er at det ikke ble observert statistiske forskjeller mellom behandlingsarmene i GALLIUM.

Nyttevektene som benyttes i PFS-tilstandene i Roche sin hovedanalyse er hentet fra GALLIUM, mens nyttevekt fra Wild benyttes for PD-tilstandene. Roche begrunner valg av Wild-nyttevekt med få observasjoner fra progresjon i GALLIUM.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at nyttevekter er knyttet til helsetilstand, uavhengig av hvilken behandling de mottar.

Legemiddelverket er kritisk til at det er høyere nyttevekt for samme helsetilstand (f.eks. PFS i induksjonsfasen) når pasienten står på behandling enn når pasienten *ikke* står på behandling. Det er registrert betydelige bivirkninger ved både kjemoterapi- og immunterapibehandling, også i GALLIUM som burde spilt inn på livskvaliteten. Roche utdyper at pasienter som er i tilstanden «PFS off treatment», er pasienter med stabil sykdom og pasienter som har måttet slutte på behandling pga. bivirkninger, og

mener det er rimelig at disse til en viss grad trekker verdien ned. Tap av livskvalitet som følge av bivirkninger, fanges ifølge Roche opp i livskvalitet som er tildelt per helsetilstand i modellen (on/off treatment), og er derfor ikke modellert per behandlingsarm. I modellen er det imidlertid mulig å knytte tap av livskvalitet (disutility) til visse bivirkninger (neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni og pneumoni), slik at dette modelleres per behandlingsarm med insidens observert i GALLIUM.

Legemiddelverket peker på at pasientene i vedlikeholdsfasen har rapportert livskvalitet 2 måneder etter at de sist fikk immunterapi. Etter 2 måneder kan man anta at behandlingsrelaterte bivirkninger har avtatt, og at livskvalitet under behandling derfor kan være overestimert.

Legemiddelverket mener det ikke er tilstrekkelig begrunnet hvorfor data fra GALLIUM ikke kan benyttes for helsetilstanden PD. Vi finner at det er færre observasjoner i Wild enn i GALLIUM, og vi vet også mindre om pasientpopulasjonen og kjemoterapibehandlingen, og om dataene er overførbare til denne metodevurderingen. Legemiddelverket velger derfor å bruke nyttevekter fra GALLIUM også for progrediert tilstand, se Tabell 8.

Nyttevektene i alle helsestadiene ligger høyt, sammenlignet med normalbefolkningen i aktuell alder (Gjennomsnittlig livskvalitet i befolkningen ved 58 år er 0,8), Legemiddelverket har ikke gått nærmere inn på dette.

For å gjøre dataene fra GALLIUM mere robust, velger Legemiddelverket å vise nyttevekter fra kun tre helsetilstander ved å slå sammen underkategoriene «ingen» og «på» behandling for hhv PFS-induksjon og PFS-vedlikehold. Tilsvarende samles nyttevektene i «sen» og «tidlig» progresjon til én progrediert tilstand. Legemiddelverket har vektet gjennomsnittet av nyttevektene oppgitt i Tabell 7.

*Tabell 8: Nyttvekter benyttet av Legemiddelverket i modellen*

Helsetilstand	Nyttevekt	N	Kilde
PFS – induksjon	0,821	1159	GALLIUM
PFS – vedlikehold og oppfølging	0,826	1621	GALLIUM
PD	0,789	150	GALLIUM

Legemiddelverket godtar bruk av nyttevekter fra GALLIUM-studien selv om de synes noe høye, og har valgt å bruke GALLIUM-nyttvekter også for progrediert helsetilstand. Legemiddelverket legger til modellering av tap av livskvalitet knyttet til bivirkninger i respektive behandlingsarmer.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

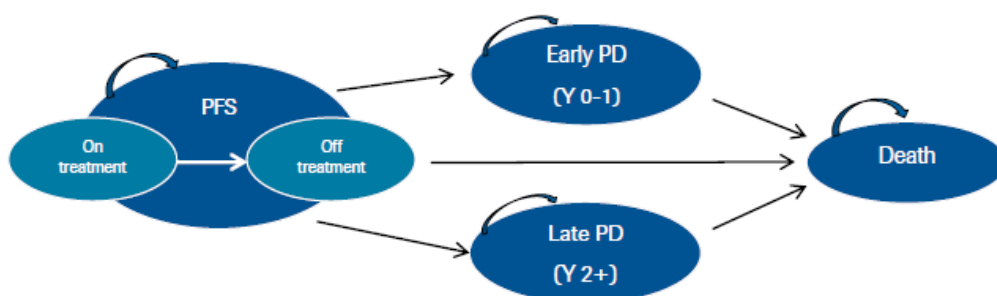
I den økonomiske analysen sammenlignes obinutuzumab + kjemoterapi med rituksimab + kjemoterapi.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Roche skriver at det på grunn av umodne data ikke var tilrådelig å anvende en «area under curve» (AUC) modell. De har i stedet sendt inn en semi-Markov modell. Den innsendte modellen har Markov-struktur, men inneholder innslag av AUC struktur. Ved progresjonsfri helsetilstand er det brukt en AUC struktur (standard ekstrapolering), mens det ved progrediert tilstand og totaloverlevelse er brukt overgangssannsynligheter.

Figur 7 Modellstruktur



Alle pasienter starter i modellen i en progresjonsfri helsetilstand (PFS). I denne tilstanden kan de enten motta behandling med legemidler eller ikke (on/off treatment). Hvis en pasient progredierer i løpet av de to første årene etter randomisering overføres de til helsetilstanden «Early PD (Y 0-1)», og forblir her inntil død. De pasientene som progredierer i etterfølgende år overføres til helsetilstanden «Late PD (Y 2+)», og forblir her inntil død.

PFS data fra GALLIUM (individdata) brukes til å modellere overgang til helsetilstandene tidlig/sen progressiv sykdom (PD) i den opprinnelige modellen til Roche. PPS (post progression survival, konstant overgangssannsynlighet hentet fra hhv. GALLIUM (for Early PD) og PRIMA (for Late PD)) brukes til å modellere overgang til død når en pasient har progrediert. Ved overgang fra PFS til død brukes overgangssannsynlighet basert på data fra GALLIUM. Dersom den generelle dødeligheten er høyere er det denne som blir benyttet. OS er i denne modellen et utfall av modelleringen, og er ikke utgangspunkt for parametrisering av overlevelse slik vi er vant til å se det i helseøkonomiske analyser.

I modellen får pasientene sin første behandling mens de er i progresjonsfri tilstand. Pasientene kan enten fortsette å motta denne behandlingen til progresjon, eller til de seponerer behandlingen. Behandlingen avsluttes senest innen 30 måneder. Dette betyr at enkelte pasienter kan være i progresjonsfri tilstand og ikke motta noen behandling.

For modellens helsetilstander er det knyttet kostnader og helserelaterte livskvalitet. En månedlig syklus ble brukt i modellen, og det anvendes half-cycle correction.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellen er forholdsvis transparent, og det er mulig å endre inputdata og de mest relevante parameterne. Legemiddelverket mener det ikke var grunnlag for å modellere to ulike progredierte helsetilstander (early og late), og etterspurte derfor en modell med en samlet progrediert helsetilstand.

Modellen reflekterer trolig ikke sykdomsforløpet til pasienter med follikulært lymfom særlig godt. I stedet for å se på PFS kunne det vært mer informativt å se på tid til neste behandling. Modellen tar heller ikke hensyn til tid mellom sykdomsprogresjon og etterfølgende behandling, og den modellerer ikke eksplisitt respons for å bestemme om pasienter ble tilbudt vedlikeholdsbehandling. Modellstrukturen reflekterer trolig ikke pasientenes forløp ved sykdomsprogresjon. Dette fordi pasientene forblir i denne tilstanden i mange år, har mange etterfølgende behandlinger, og deres helserelaterte livskvalitet er ikke konstant i løpet av denne tiden.

Modelleringen av OS er svært forenklet, og er ikke støttet av klinisk dokumentasjon. Legemiddelverket peker spesielt på at det ikke er vist at å utsette progresjon har effekt på dødelighet, og at alle pasientene etter progresjon har samme, konstante, overgangssannsynlighet uavhengig av alder og tid de har vært i helsetilstanden. Legemiddelverket mener likevel det er rimelig med slik modellering siden dette trolig er det beste alternativet i mangel på OS data.

Klinikere mener at modelleringen synes å gi plausible resultater.

Legemiddelverket godtar modelleringen, men har endret på noen inputdata og helsetilstander på grunn av data som kunne informere modellen.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Det er anvendt et helsetjenesteperspektiv i analysen, og en tidshorisont på 40 år. Nytte og kostnader er diskontert med en faktor på 4%.

### **Legemiddelverkets vurdering**

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

Legemiddelverket mener tidshorisonten på 40 år trolig er for lang. FL-pasientenes sykdomsforløp kjennetegnes gjerne av flere runder med behandling og opplevde symptomer relatert til FL, uten at disse er modellert. Input-data og forutsetningene i modellen gjenspeiler derfor kun en kort periode av pasientenes sykdomsforløp, frem til behov for neste antilymfom behandling ved progresjon eller betydelige behandlingstrengende symptomer. Pasientene som responderer på neste behandling vil kunne oppnå remisjon, det vil si symptomfri tilstand. Modellen hensyntar bare én runde med behandling og progresjon før død og det er derfor vanskelig å tilpasse modellen realistisk til en så lang tidshorisont.

Det er flere usikkerheter knyttet til forutsetningene som inngår i Roche sin modell, og dermed til estimatet for kostnad per QALY. For eksempel er parameteren «behandlingseffektens varighet» satt til ni år uten at det er evidens for dette. Modellen antar videre at obinutuzumab har effekt på forlenget

overlevelse, noe det ikke er data for. Det er derfor knyttet svært stor usikkerhet til gevinsten som estimeres på tid til progresjon og langtidsoverlevelse i de to armene. Det må også tas i betraktning at vi kun har data for om lag 34,5 måneder (41,1 måneder med seneste data cut off) som vi anser som tilstrekkelig robuste, se diskusjon i kapittel 3.4.1. Det er svært få hendelser og få pasienter som informerer kurvene utover dette. Det er derfor ikke tilstrekkelig dokumentert relativ effekt over en så lang tidshorisont som i Roche sitt basecase.

Vi mener modellen ikke er særlig godt egnet til å belyse pasientens sykdomsforløp over en lengre periode gitt effektdokumentasjonen som er tilgjengelig. I tidligere metodevurderinger innen FL i andre linje er tidshorisont satt til 10 år, pasientene her var imidlertid i senere faser av sykdommen og hadde en dårligere prognose.

Livstidsperspektiv er i denne saken i tråd med anbefalinger i Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser, men blir i denne sammenhengen for langt på grunn av mangel på relevante data om langtidseffekter, samt at de fleste pasientene etter progresjon vil gå til en ny behandlingslinje, med mulig respons og ny PFS-periode som ikke modelleres. Den observerte effekten som er sett av å erstatte rituksimab med obinutuzumab ved FL er utsettelse av PFS. Legemiddelverket setter derfor i denne metodevurdering analyseperspektivet til 20 år.

Legemiddelverket har endret tidshorisonten til 20 år, men godtar ellers analysens perspektiv.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene (AUP eks mva) brukt i analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 9 Oppdaterte legemiddelpriser

Legemiddel	Dose	Administrasjonsform		Styrke (mg)	Kilde for pris	Pris (NOK uten mva)
Obinutuzumab	fixed dose	IV	Vial	1000	LIS	██████
Rituksimab	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	100	LIS	██████
Rituksimab	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	500	LIS	██████
Rituksimab	fixed dose	S.C.	Vial	1400	LIS	██████
Bendamustin	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	25	LIS	██████
Bendamustin	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	100	LIS	██████
Cyclophosphamide	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	500	Listepris	95,60
Cyclophosphamide	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	1000	Listepris	166,16
Doxorubicin	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	10	Listepris	136,40
Doxorubicin	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	50	LIS	██████
Vincristine	mg/m <sup>2</sup>	IV	Vial	2	LIS	██████
Prednisone*	Mg	Oral	Tab	5	LIS	██████



*\*i Norge benyttes Prednisolon*

I hovedanalysen til Roche lå det ikke inne vial sharing, og kostnadene ble dermed beregnet med svinn.

#### Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnader ble kun tatt hensyn til i modellens første syklus. Bivirkningsfrekvens ble hentet fra GALLIUM, mens kostnader ble hentet fra DRG-systemet. Kostnad ble registrert i den tiden pasienten ble behandlet.

#### Administreringskostnader

Analysen inkluderer administrering av infusjon av legemidler. Kostnadene er beregnet ut fra sykepleierlønn og administrasjonskostnaden for alle produkter er basert på infusjonstid for obinutuzumab. I vurderingen ble det også skilt mellom infusjonstid i første administrering av en syklus og etterfølgende administrasjoner.

#### Helsetilstandskostnader

Behandlingskostnader relatert til spesifikke helsetilstander er inkludert i modellen. Dette gjelder kostnader i forbindelse med legebeseøk og CT-scanning.

#### Kostnader i neste behandlingslinje

Pasienter som progredierer etter førstelinjebehandling antas å få følgende etterfølgende behandling: Kjemoterapi, radioterapi, ASCT, allogene SCT, antiCD20 (single), antiCD20 kombinasjon eller ingen behandling. Kostnadene ble i modellen behandlet som en engangskostnad. Sannsynligheten for å få en ny behandling ble basert på det prosentvise pasientantallet som fikk etterfølgende behandling i forhold til pasientantallet som hadde en risiko.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I den innsendte modellen er det legemiddelprisene i maks AUP som er anvendt. Legemiddelverket har oppdatert modellen med de aktuelle legemiddelprisene, det vil si rabatterte priser der dette er aktuelt.

Rituksimab kan, dersom tidligere i.v. administrasjon er tolerert, administreres subcutant (s.c.). På forespørsel la Roche inn en mulighet for å velge rituksimab 1400 mg s.c. fra 2. administrasjon, med en tilhørende administrasjonstid på 20 minutter, i modellen. Dette gjenspeiler klinisk praksis bedre, hvor majoriteten av pasientene mottar rituksimab s.c. etter første syklus. Legemiddelet i denne formuleringen er billigere for gjennomsnittspasienten, og kan administreres enklere (rimeligere). Legemiddelverket har i sin hovedanalyse benyttet rituksimab med i.v. administrering første gang, og har nedjustert administrasjonskostnadene for rituksimab gitt i.v., for å gjenspeile at faktisk administrasjonstid for gjennomsnittspasienten er en time kortere enn for obinutuzumab i første syklus.

Det har kommet biotilsvarende for rituksimab. Denne er vesentlig billigere enn MabThera, men skal foreløpig ikke benyttes innen onkologi. Dersom biotilsvarende rituksimab går inn i LIS onkologianbud vil prisen på rituksimab trolig reduseres vesentlig, i våre analyser øker da IKER med ca. [REDACTED] NOK.

For å gjenspeile praksis har Legemiddelverket også modellert med vial sharing.

Ettersom effekten av 2. linjes behandling ikke modelleres, har Legemiddelverket fjernet kostnadene av disse behandlingene i hovedanalysen. Kostnadene til 2. linjebehandling har trolig uansett liten betydning for kostnadseffektiviteten da det er rimelig å anta at pasientene i begge behandlingsarmene vil motta 2. linjebehandling, som jevnt over er den samme, men mulig noe senere i intervensjonsarmen.

Legemiddelverket har endret kostnader til alle legemidlene i henhold til aktuelle LIS-priser, samt justert administrasjonskostnader for komparator i henhold til klinisk praksis.

#### Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i modellen.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Oppdatert med gjeldende LIS-priser for Gazyvaro og MabThera

	O-kjemo	R-kjemo	Differanse
Totale kostnader			
Totale QALYs	9,60	8,86	0,74
Totale leveår	12,76	11,96	0,79
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

Roche leverte i sin siste modellversjon en mulighet for å avgrense pasientpopulasjonen i en subgruppeanalyse for pasienter som har høyere FLIPI-score enn 1. IKER i denne subgruppeanalysen er betydelig lavere.

### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/producentens analyse bortsett fra følgende:

- 3 helsetilstander; PFS, PD og død. Gallium samlede data for progresjon og overgangssannsynligheter
- Nyttevekter – kun GALLIUM data, samlede, vektete nyttevekter for PFS induksjon, PFS vedlikehold/observasjon og PD
- Disutilities - spesifiserte bivirkninger av immunterapi i respektive behandlingsarmer
- Oppdatert LIS priser
- Vial sharing
- Tidshorisont 20 år

- PFS vurdert av uavhengig komite (IRC)
- Nedjustert administrasjonskostnadene for rituksimab i.v. i første syklus
- Endret legemiddel- og administrasjonskostnader for rituksimab f.o.m. andre syklus knyttet til bytte fra i.v. formulering og over på s.c. formulering

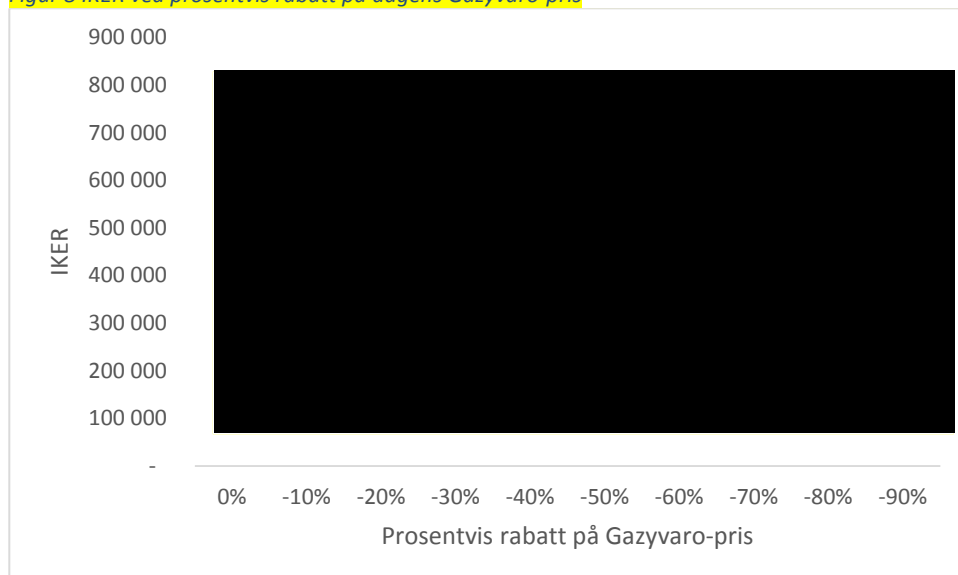
Resultater Legemiddelverkets analyse:

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

	O-kjemo	R-kjemo	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	8,6	8,1	0,5
Totale leveår	10,52	9,93	0,59
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Legemiddelverket har for analysen obinutuzumab vs. rituksimab gjort beregninger for ulike prisnivåer for obinutuzumab. Ved å variere prisen på obinutuzumab kan en se hvordan merkostnad per vunnet QALY endrer seg i takt med dette. Figuren under viser en direkte sammenheng mellom eventuelle prisrabatter på obinutuzumab (X-aksen) og merkostnad per vunnet QALY i NOK (Y-aksen).

Figur 8 IKER ved prosentvis rabatt på dagens Gazyvaro-pris



Subgruppeanalysen som inkluderte pasientene i GALLIUM med FLIPI-score over 1 ble ikke understøttet av dokumentasjon eller etterspurt i bestillingen. Det ble ikke oversendt dokumentasjon for subgruppeanalysen som må ligge grunn for Legemiddelverkets vurdering. Denne metodevurderingen belyser om en relevant pasientpopulasjon er kostnadseffektiv. Legemiddelverket fikk subgruppeanalysen tilsendt etter at Metodevurderingen i all hovedsak var ferdig, den aktuelle subgruppen har ikke vært

nevnt som aktuell for behandling blant klinikerne, er allerede belyst gjennom aktuell pasientpopulasjon og synes ikke å være relevant å vurdere særskilt.

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I tabellen under vises utvalgte sensitivitets- og scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedscenario der merkostnad per QALY er [REDACTED] NOK.

I likhet med firma har vi også gjort en scenarioanalyse (Tabell 12) der vi begrenser effektvarigheten av behandlingen med obinutuzumab. Legemiddelverket har også undersøkt betydningen av modellens tidshorisont, dette påvirker kostnadseffektiviteten vesentlig.

Tabell 12 Sensitivitetsanalyse for effektvarighet

Variabel	Forutsetning i sensitivitets-/scenarioanalyse	Merkostnad per QALY
Effektvarighet	9 år (hovedanalyse)	[REDACTED]
	7 år	[REDACTED]
	4,5 år	[REDACTED]
Tidshorisont	20 år (hovedanalyse)	[REDACTED]
	15 år	[REDACTED]
	25 år	[REDACTED]
	40 år	[REDACTED]

Enveis sensitivitetsanalyser viser at prisen for obinutuzumab betyr mye for kostnad per QALY. **Figur 8** viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer på obinutuzumab. 0 % prosentvis rabatt tilsvarer dagens maksimalpris.

Den vektete gjennomsnittsverdien av nyttevekten i helsetilstandene PFS – induksjon (0,821) og PFS – vedlikehold og oppfølging (0,826) er høyere enn hva man finner i den generelle befolkningen (0,8). Legemiddelverket valgte å ikke redusere nytten av å være i disse helsetilstandene, selv om verdiene fra GALLIUM virket urimelig høye, fordi dette ville redusert den opplevde nytteforskjellen av å være i PFS kontra PD. Legemiddelverket har gjort en analyse av hvilken effekt det hadde gitt på IKER å gi alle pasientene i PFS en nyttevekt på 0,8 (tilsvarende den generelle befolkningen), ny IKER ville da blitt ca. [REDACTED] NOK.

Å inkludere kostnader til 2. linjebehandling påvirker ikke kostnadseffektiviteten nevneverdig, IKER øker med om lag 9000 kroner i firmaets analyse.

### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

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

I hovedanalysen er merkostnad for å erstatte rituksimab med obinutuzumab:

[REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (LIS-priser).

■■■■ NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (LIS-priser).

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Basert på klinikernes tilbakemeldinger er metoden som vurderes svært lite i bruk. Klinikernes anslår at om lag 20 pasienter/år er aktuelle for komparatorbehandlingen i dag. Vi har beregnet andelen pasienter som får erstattet rituksimab med obinutuzumab. Den kliniske dokumentasjonen gir ingen ytterligere svar på gevinsten ved slik behandling, og det er derfor ikke forventet at antall pasienter vil øke betydelig. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Gazyvaro (obinutuzumab) i de første fem årene er presentert i Tabell 13. Estimater skiller seg vesentlig fra Roche sitt estimat, som anses som alt for høyt sammenlignet med dagens praksis. Roche sitt estimat for antall pasienter er ikke vist, men Roche sitt anslag for andelen pasienter som er aktuelle for obinutuzumab (Gazyvaro) gjenspeiles i Legemiddelverkets anslag.

### 5.2 BUDSJETTVIRKNING

I tabellen under er Legemiddelverkets anslag for antall pasienter og budsjettvirkning.

*Tabell 13 Antall pasienter som er forventet å starte behandling med Gazyvaro, samt budsjettvirkningene i løpet av en femårsperiode*

År	2018	2019	2020	2021	2022
Totalt antall pasienter	21	22	23	24	25
Antall pasienter som behandles med Gazyvaro	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning i kroner	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Legemiddelverket tar utgangspunkt i følgende gjennomsnittlige kostnader pr pasient pr år:

Gazyvaro: [REDACTED] kr  
Rituksimab: [REDACTED]  
Differanse: [REDACTED] kr

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å erstatte rituksimab med obinutuzumab til pasienter som i dag er aktuelle for kjemoimmunoterapibehandling etterfulgt av vedlikeholdsbehandling, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## 6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

---

Pasienter med indolent follikulært lymfom lever lenge med sykdommen, med varierende grad av symptomer, og sykdomsforløpet kjennetegnes gjerne av flere runder med terapi, respons og residiv.

Den helseøkonomiske modellen gir et absolutt prognosetap på 8-10 år for komparator rituksimab. Sett i lys av klinisk praksis er dette trolig en overestimering siden modellen ikke gjenspeiler sykdomsforløpet til pasientene særlig godt. I praksis vil FL pasientene få flere runder med behandling, og dette vil bedre pasientenes prognose. Siden denne metodevurderingen belyser effekten av behandling i første linje alene, settes også det beregnede prognosetapet opp i forhold til hvilken kvalitetsjusterte levealder man kan forvente ut ifra behandling med terapi i første linje alene. Alternativet ville vært å beregne prognosetapet utfra eksterne kilder som registerdata/andre publiseringer.

Å erstatte rituksimab med obinutuzumab som tillegg til kjemoterapiregimene bendamustin, CHOP og CVP, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med anti- CD20-antistoff i opptil to år hos pasienter med tidligere ubehandlet FL, resulterte i statistisk signifikant lenger PFS, men absolutt forskjell i andel pasienter uten PFS-hendelse etter tre år er beskjeden; 77,9% og 81,9%. Dataene er fremdeles umodne. Ettersom gevinsten på overlevelse er usikker, er vedlikeholdsbehandling med rituksimab som del av førstelinjebehandling lite brukt, Legemiddelverket anslår at om lag 20-25 pasienter tilbys slik vedlikeholdsbehandling, når det er særlig viktig å utsette behandling med kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at modellen som er brukt i analysen er akseptabel, selv om den ikke fullt ut gjenspeiler det kliniske behandlingsforløpet i hele sykdomsperioden. Modellen benytter overgangssannsynligheter fra PFS og PD til død i en Markov-modell slik at OS blir et utfall av modelleringen, og ikke er fremskrevet fra OS-studiedata. Det er første gang Legemiddelverket legger en slik OS-modellering til grunn i en metodevurdering. Det er usikkerhet knyttet til parameterisering av effektdata. Roche valgte å basere varighet av behandlingseffekten (PFS) for obinutuzumab på en studie av vedlikeholdsbehandling med rituksimab sammenlignet med placebo (PRIMA). Legemiddelverket mener det ikke er relevant å bruke PRIMA siden studiene har vesentlige forskjeller, men det trolig for konservativt å begrense varigheten til cut-off i GALLIUM-studien. I mangel på sikre data har Legemiddelverket derfor valgt å beholde Roche sitt anslag. Modellens tidshorisont er vurdert å være for

lang gitt de umodne effektdataene og at den kun inkluderer én av flere behandlingslinjer pasientene trolig vil motta og er derfor redusert til 20 år.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet:

- Langtidsdata viser at forskjellen i PFS som ble observert i GALLIUM varer kortere enn 6,5 år etter at behandlingen er avsluttet, slik at effektvarigheten blir kortere enn det som er lagt inn i analysen.
- Langtidsdata viser at obinutuzumab vedlikeholdsbehandling ikke har gevinst på overlevelse.
- Rituksimabprisen reduseres ytterligere.
- Prognoseetapet (alvorlighetsgrad) er overestimert.

Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:

- Langtidsdata viser at å erstatte rituksimab med obinutuzumab gir bedre overlevelse enn hva som er beregnet med overgangssannsynlighetene fra GALLIUM i modellen.
- Langtidsdata viser at mereffekten på PFS og TTNALT varer lenger enn 6,5 år fra behandlingen er avsluttet.
- Obinutuzumab tilbys til en lavere pris.

Statens legemiddelverk, 11-12-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Anne Marthe Ringerud  
Ania Urbaniak  
Marianne Rolstad  
Reidun Os Husteli  
Anja Schiel

## REFERANSER

---

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. 2016.
2. EMA. Preparatomtale for Gazyvaro. 2017.
3. Salles G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
4. EMA. Preparatomtale for MabThera. 2017.
5. ClinicalTrials.gov. Søkemotor registrerte kliniske studier. 2017.
6. Rummel et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203-10.
7. Flinn I. W. et. al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
8. Supplementary Appendix Supplement to: Marcus R DA, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular, lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598. [Available from: [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1614598/suppl\\_file/nejmoa1614598\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1614598/suppl_file/nejmoa1614598_appendix.pdf).
9. Cheson B. D. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86.
10. Marcus et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1331-44.
11. Casuelo et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(23).
12. Maurer M. J. et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1096-101.
13. Nastoupil L. J. et al. Comparison of the effectiveness of frontline chemoimmunotherapy regimens for follicular lymphoma used in the United States. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;56(5):1295-302.
14. Wild D et al. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. 2006.
15. Oxford Outcomes. Utility values in Follicular Lymphoma. 2005.



## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata fra Gallium og informasjon fra kliniske eksperter.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>3</sup> og Burstrøm et al (2001)<sup>4</sup>. Tabell 16 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. I den helseøkonomiske analysen har helsetilstanden «progresjonsfri» follikulært lymfom livskvalitetsvekt opp mot 0,826 for en gjennomsnittlig 58 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 58-åring lavere – den er 0,8 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren  $0,8/0,826$ .
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{SA}$

---

<sup>2</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>3</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>4</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

Pasientene i GALLIUM-populasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 58 år, se tabell 14.

Tabell 14: Beregnet alvorlighetsgrad (firmaets beregning)

Alder	A	58
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	20,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	13,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	7
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap)	RPT	35 %

Firmaets beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY. Roche benyttet ikke justeringsfaktorer i sin beregning. Ved Roches beregning av prognose var tidshorizonten 40 år, tilsvarende tidshorizonten i deres kostnad-per-QALY analyse.

I Legemiddelverkets vurdering av firmaets kostnad-per-QALY analyse reduserte vi tidshorizonten fra 40 år til 20 år. Dette skyldes at vi vurderte at mereffekten av obinutuzumab behandlingen ikke var dokumentert på lang sikt. Endringen av modellens tidshorizont påvirker prognosetapet. Tabellen under viser hvordan modellens tidshorizont påvirker forventet QALY (udiskontert) for komparator rituksimab og APT.

Tabell 15 Beregnet alvorlighetsgrad og relativt prognosetap i Legemiddelverkets hovedanalyse

Alder	A	58
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	20,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) ved modellert tidshorizont 20 år (40 år)	P <sub>A</sub>	10,67 (12,76)
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P* <sub>A</sub>	10,33 (12,36)
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap) ved modellert tidshorizont 20 år (40 år)	APT	9,9 (7,8)
Mistet som følge av sykdom i % av forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (relativt prognosetap) ved modellert tidshorizont 20 år (40 år)	RPT	49 % (39%)

Legemiddelverket har kommet frem til at APT er i intervallet 8- 10. Legemiddelverket har valgt å oppgi APT som et intervall siden det er vanskelig å fastslå APT i denne modellen. Modellen belyser kun en behandlingslinje, mens det i klinisk praksis vil være mer aktuelt å behandle FL i flere sekvenser/linjer, slik at en sekvensmodell ville vært mer hensiktsmessig. Legemiddelverket valgte 20 års perspektiv i den helseøkonomiske analysen, i klinisk praksis er det imidlertid ikke urimelig at enkelte pasienter lever med sykdommen opp mot 40 år slik som Roche har antatt i sin tidshorizont. Median levetid er anslått til å være

over 15 år fra diagnosetidspunktet (1), dette tilsvarer et APT noe *under* 8,2 dersom man går utfra 58 års alder og velger en QALY vekt tilsvarende den generelle befolkningen (0,8), og Legemiddelverket vurderer derfor at det beregnede APT intervallet er et rimelig anslag. Dersom prognosetapet beregnes med median alder ved diagnosetidspunkt (60 år) blir APT og RTP hhv 6,5 – 8,5 og 34-45% med 40 og 20 års tidshorisont.

Beregningen er gjort ut fra Legemiddelverkets hovedanalyse og sterkt forenklet. Siden modellen i liten grad gjenspeiler sykdomsforløpet for en FL-pasient er prognosetapet bare relevant for denne metodevurderingen.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

---

<sup>5</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 16: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

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



## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---



### **Kommentarer til hurtig metodevurdering av Gazyvaro (obinutuzumab) til førstelinjebehandling av avansert langsomtvoksende follikulært lymfom i kombinasjon med kjemoterapi**

Roche vil gjerne takke Statens legemiddelverk for god dialog gjennom prosessen. Diskusjoner underveis har vært viktige for å oppklare misforståelser og på visse områder komme til enighet, og vi opplever på generelt nivå prosessen som god. Til tross for en overordnet god dialog, var enkelte vurderinger overraskende for oss når rapporten kom til gjennomlesning. Det er da for sent å adressere dem. Vi ber derfor om muligheter til å komme med kommentarer underveis i prosessen med Statens legemiddelverk.

Vi håper nå at Gazyvaro blir tilgjengelig for norske pasienter med avansert follikulært lymfom med det pristilbudet som ble sendt inn etter ferdigstilling av rapporten.