

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

**ID2020_035: Ibrutinib
(Imbruvica) som monoterapi eller i
kombinasjon med rituksimab eller
obinutuzumab til voksne med ubehandlet
kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er
egnet for å motta behandling med FCR
(fludarabin, syklofosfamid og rituksimab)**

15.01.2024

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Imbruvica (ibrutinib). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

Formalia	
Bestilling	ID2020_035: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab)
Legemiddelfirma	Janssen
Preparat	Imbruvica
Virkestoff	Ibrutinib
ATC-kode	L01EL01
Aktuell indikasjon	Imbruvica som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
Virkningsmekanisme	Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). En BTK-hemmer blokkerer enzymet Brutons tyrosinkinase, som hjelper B-celler med å overleve og cellevekst.
Dosering	420 mg daglig (oral administrering) frem mot sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer ibrutinib.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY-analyse (CUA) Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	<p>I Legemiddelverkets analyser ligger ibrutinib som monoterapi til grunn siden det ikke er ventet at et tillegg av et anti-CD20 stoff (rituksimab, obinutuzumab) vil gi mereffekt.</p> <p>Legemiddelverket har vurdert totalpopulasjonen som er omfattet av bestillingen og utført en tilleggsanalyse av en subgruppe pasienter med umutert IGHV-gen som er forventet å ha bedre nytte av metoden og høyere alvorlighet. Pasienter med 17p(del) mutasjon var utelatt fra analysene. Disse pasientene var ekskludert fra den kliniske studien og BTK-hemmere er allerede tilgjengelig for denne pasientgruppen. Pasientantallet som er benyttet i budsjettberegningene utelukker også pasienter med 11q delesjon,</p>

	da disse pasientene allerede har tilgang til behandling med en signalveishemmer (inkludert BTK-hemmere) i førstelinje, disse pasientene er ikke ekskludert fra de øvrige helseøkonomiske analysene.
--	---

Sykdom

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi	
Om sykdommen	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom. KLL utvikler seg fra B-lymfocytter som er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg til den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter, fortrenses andre viktige blodceller og blodplater og fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, hvert år diagnostiseres det 300–350 pasienter. Median alder ved diagnosetidspunktet for KLL er ca. 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fagekspertar antar at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen og ca. 15 vil ha mutert IGHV-gen.
Behandling i norsk klinisk praksis	De fleste pasientene med KLL er ikke behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Pasienter som omfattes av denne metodevurderingen er de som kvalifiserer til behandling med FCR og defineres slik i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse. Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende umutert KLL bør behandles med ibrutinib, men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling, er FCR behandlingsvalget.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	I Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen) er populasjonen voksne, yngre (≤ 70 år) pasienter med tidligere ubehandlet KLL som er egnet for FCR behandling. I Legemiddelverkets tilleggsanalyse er populasjonen en undergruppe med umutert IGHV-gen. Sistnevnte er populasjonen Janssen ønsker at skal bli vurdert. Pasienter med 17p(del) var ekskludert i ECOG1912 studien og har allerede tilbud om behandling med BTK-hemmer i førstelinje og er ikke inkludert i analysen.
Intervensjon	Ibrutinib
Komparator	FCR
Utfall	QALYs, leveår og kostnader
Hovedkilde til effektdata	ECOG1912, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (41 år)

Legemiddelverkets hovedanalyse

Resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse på totalpopulasjonen er presentert i tabellen under.

Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 389 829	2 470 372	2 919 457
Totale QALYs	10,52	9,49	1,04
Totale leveår	14,16	13,02	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 821 166		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 542 065		

Resultatene fra Legemiddelverkets tilleggsanalyse av subgruppen med umutert IGHV-gen er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 945 842	2 529 265	2 416 577
Totale QALYs	9,77	8,31	1,46
Totale leveår	13,22	11,43	1,79
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 656 806
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 353 101

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib (alene eller kombinert med et anti-CD20 antistoff, rituksimab eller obinutuzumab) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelse (indikasjonsutvidelse). For metodevurderinger er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Effekt og sikkerhet av ibrutinib (kombinert med anti-CD20 antistoffet rituksimab) sammenlignet med FCR er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase III-studien EGOG1912. Studien inkluderte 529 tidligere ubehandlet pasienter med KLL, 70 år eller yngre uten 17p (del) Resultatene fra studiens siste datakutt (9. august 2021) viser at ibrutinib forlenger tiden pasientene er progresjonsfrie med fem-års rater på henholdsvis 78 % og 51 % for pasienter behandlet med ibrutinib og FCR (hasardratio, HR=0,37, 95 % konfidensintervall, KI: 0,27-0,51). I subgruppen med umutert IGHV-gen ble det demonstrert en større forskjell, med progresjonsfrie femårs-rater på 75 % sammenlignet med 33 % (HR=0,27, 95 % KI: 0,18-0,41). Det var 6 % pasienter som fikk ibrutinib som døde, sammenlignet med 10 % av pasientene behandlet med FCR. HR for OS var 0,47 (95 %CI 0,25-0,89) i ITT-populasjonen (statistisk signifikant) og 0,35 (95 % 0,15-0,80) i subgruppen med umutert IGHV-gen (deskriptiv analyse).

I studien fikk pasientene i intervensjonsarmen ibrutinib *kombinert* med rituksimab. I den innsendte helseøkonomiske modellen er det antatt at pasientene får ibrutinib som *monoterapi* siden det ikke er ventet at et tillegg av rituksimab eller et annet anti-CD20 antistoff vil gi mereffekt. Dette er støttet av litteratur og norske medisinske fagekspert.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er Weibull brukt for å fremskrive PFS, til sammenligning med Gompertz, som ble brukt i Janssen sin grunnanalyse i både totalpopulasjonen og subgruppen med umutert IGHV-gen. Weibull fører til at pasientene er lengre progresjonsfrie i begge behandlingsarmer, og gir en større mereffekt av behandling med ibrutinib sammenlignet med FCR. Likevel fører denne endringen til en økning i IKER fordi det genererer økte kostnader knyttet til legemiddelbehandling med ibrutinib. Legemiddelverket har også endret på modelleringen av OS fra Janssen sin grunnanalyse med Gompertz med en antagelse om proposjonal hazard mellom armene (dvs. avhengig modellering). Framskrivning med uavhengige Weibull funksjoner passer best observerte data og samsvarer med innspill fra en medisinsk fagekspert som har gitt innspill om at ibrutinib (etterfulgt BR) ikke vil gi meroverlevelse over tid sammenlignet med FCR (etterfulgt signalveishemmer). Denne endringen øker den modellerte overlevelsen i begge armer, men reduserer inkrementelle leveår som øker IKER betydelig.

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med ibrutinib i gjennomsnitt får 1,04 flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs) sammenlignet med pasienter som behandles med FCR. I tillegg analysen av subgruppen med umutert IGHV-gen er det estimert i snitt 1,46 flere QALYs av behandling med ibrutinib sammenlignet med FCR.

Pasienter som ble behandlet med FCR i ECOG1912 hadde en høyere frekvens av bivirkninger av grad 3-5 enn pasienter behandlet med ibrutinib (kombinert med rituksimab). Bivirkninger har liten innvirkning på resultatet fra modellen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ibrutinib er om lag 50 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med påfølgende behandling, administrasjonskostnader, kostnader for håndtering av bivirkninger og kostnader for oppfølging og monitorering av sykdommen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med ibrutinib er ca. 5,4 millioner NOK per pasient (diskontert) i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er 2,9 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene for behandling med FCR.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for ibrutinib sammenliknet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er:

- **Totalpopulasjonen**
 - 2,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
 - 2,5 millioner NOK per vunnet leveår
- **Subgruppen med umutert IGHV-gen**
 - 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
 - 1,4 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at KLL for aktuell populasjonen behandlet med FCR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4,3 QALYs for totalpopulasjonen og 6,5 QALYs for subgruppen med umutert IGHV-gen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har utført budsjettberegninger i to scenarier for begge pasientpopulasjonene. Det ene scenariet tar kun hensyn til legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling med ibrutinib og FCR (punkt 1 og 2 under). Det andre scenariet tar hensyn til behandling i første og andre linje (punkt 3 og 4). De estimerte budsjettvirkningene (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret for sykehusene sitt legemiddelbudsjett ved å ta i bruk ibrutinib ved førstelinjebehandling av KLL er estimert til:

1. omtrent 126 millioner i beregninger der førstelinjebehandling alene inngår for totalpopulasjonen
2. omtrent 70 millioner i beregninger der førstelinjebehandling alene inngår for subgruppen med umutert IGHV-gen
3. omtrent 85 millioner i beregninger der førstelinjebehandling og påfølgende behandling inngår for totalpopulasjonen
4. omtrent 47 millioner i beregninger der førstelinjebehandling og påfølgende behandling inngår for subgruppen med umutert IGHV-gen

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab (heretter kun omtalt som ibrutinib) er sammenlignet direkte med relevant komparator, FCR, i den randomiserte kliniske studien ECOG1912. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom ibrutinib og FCR i studieperioden på 6 år. Selv om studien har relativt lang oppfølgingstid, anses dataene å være umodne siden median OS og PFS ikke ble nådd. Dette øker usikkerheten i ekstrapolering av behandlingsvarighet, PFS og OS. Særlig ved OS, hvor kun 6 % og 10 % av hendelsene oppstod i henholdsvis ibrutinib- og FCR-armen, er det usikkerhet i ekstrapoleringen. Et alternativt mulig scenario som endrer på framskrivningen av OS fra Weibull til loglogistisk øker IKER med omtrent 150 000 NOK.

I ECOG1912 var det ikke en jevn fordeling av IGHV-mutasjonsstatus mellom behandlingsarmene. Henholdsvis 59 % og 40 % av pasientene i ibrutinib- og FCR-armen hadde bekreftet umutert IGHV-gen i totalpopulasjonen. Siden det mangler målinger av IGHV-mutasjonsstatus hos ca ¼ av pasientene er det usikkert hvordan den reelle fordelingen er mellom behandlingsarmene. Det kan bety at færre pasienter hadde mutasjonsstatusen med dårligere prognoser i komparatorarmen som kan ha ført til at relativ effekt er underestimert og IKER for totalpopulasjonen kan være lavere enn beregnet, men dette er usikkert. Samtidig er det andre usikkerhetsmomenter som drar i andre retninger. Hos subgruppen med umutert IGHV-gen har alle pasientene den samme IGHV-mutasjonsstatusen, men i denne gruppen var det ikke en jevn fordeling av TP53-status eller 11q-delesjon. Henholdsvis [redacted] av pasientene i ibrutinib- og FCR-armen hadde mutert TP53 i subgruppen med umutert IGHV-gen og henholdsvis [redacted] hadde 11q-delesjon. Det er uvisst hvordan ubalanse i fordelingen av pasienter med ulike genetiske variasjoner påvirker relativ effekt og IKER for subgruppen med umutert IGHV-gen.

Usikkerheten knyttet til modelleringen av PFS på førstelinjebehandling (PFS1) er ikke like stor som usikkerheten knyttet til PFS på andrelinjebehandling (PFS2), som er basert på data fra eksterne studier. Endringer i effektparameteren for PFS2 gir ikke store utslag på IKER, men introduksjonen av PFS2 som en fjerde helsetilstand fører til en ulogisk pasientflyt i modellen. Dette fordi pasientene som mottar ibrutinib mottar dårligere påfølgende behandling i helsetilstanden PFS2 enn pasienter i FCR armene, og deretter forblir lengre i den dårligste helsetilstanden, BSC. Dette er i disfavør av ibrutinib siden BSC er tillagt mer helsetap og flere kostnader enn de to andre helsetilstandene i modellen, PFS1 og PFS2. I tillegg er modellen ikke tilstrekkelig transparent, som fører til usikkerhet i resultatene av analysen. Vi vet ikke hvilken retning denne usikkerheten vil ha på IKER.

Janssen har ikke identifisert data på helserelatert livskvalitet hos pasienter med KLL som har progrediert. Derfor har de anvendt en vignettstudie basert på den generelle befolkningen i Storbritannia sin oppfatning av KLL for å beregne livskvaliteten ved helsetilstandene PFS2 og BSC i modellen. Det betyr at livskvaliteten ikke gjenspeiler hvordan pasientene selv opplever sin livskvalitet knyttet til de to helsetilstandene, som er å foretrekke i metodevurderinger. Legemiddelverket har likevel godtatt Janssen sin tilnærming i mangel på annen valid dokumentasjon av livskvalitet hos aktuelle pasienter. Usikkerheten er noe mindre knyttet til nytten ved helsetilstanden PFS1 siden den er basert på innhenting av spørreskjemaer hos pasienter med KLL. I enveissensitivitetsanalyser gir endringer i livskvalitet knyttet til PFS1 og PFS2 store utslag på IKER. Vi vet ikke hvilken retning usikkerheten knyttet til helserelatert livskvalitet drar IKER.

Janssen har ikke levert dokumentasjon på hva slags påfølgende behandling pasientene fikk i ECOG1912 etter studiebehandlingen med ibrutinib eller FCR. Dette gjør at vi ikke vet hva slags type behandling som henger sammen med den rapporterte effekten i studien (intern validitet). I Legemiddelverkets hovedanalyse er det tillagt hva slags behandling det er ventet at pasientene får i klinisk praksis (ekstern validitet) i henhold til dagens behandlingsretningslinjer. Dette er kjemoterapi med bendamustin og rituksimab (BR) etter ibrutinib og signalveishemmer (65 % venetoklaks og 35 % zanubrutinib) etter FCR. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet anslår at de fleste pasientene mottar venetoklaks

ved progresjon på behandling med ibrutinib. Det påpekes imidlertid at dette ikke er i tråd med vedtaket fra Beslutningsforum om at venetoklaks (i kombinasjon med rituksimab) ikke skal benyttes i sekvens etter behandling med en signalveishemmer, se beslutning for ID2018_017 og ID2019_096. Alternative scenarier som endrer behandling etter ibrutinib fra BR til venetoklaks og bedrer effekt av påfølgende behandling knyttet til PFS2, eller PFS2 og OS endrer IKER fra +115 000 NOK til -20 000 NOK. Merk at disse scenariene både antar en bedre effekt ved påfølgende behandling med venetoklaks og økte kostnader ettersom venetoklaks er dyrere behandling enn BR.

Legemiddelverket har i denne saken presentert en hovedanalyse på totalpopulasjonen fra ECOG1912 og en tilleggsanalyse på subgruppen med umutert IGHV-gen. Medisinske fageksperter mener at subgruppen med umutert IGHV-gen er mest aktuell å behandle med ibrutinib fordi disse pasientene responderer dårligere på dagens behandling med FCR enn pasienter med mutert IGHV-gen. Pasienter <70 år med IGHV mutert KLL og god allmenntilstand og ingen komorbiditet av betydning kan med fordel behandles med FCR. I ECOG1912 viste subgruppen med umutert IGHV-gen bedre resultater enn totalpopulasjonen på både PFS og OS. Resultater basert på denne subgruppen er imidlertid usikre fordi analysene er post hoc og det manglet IGHV mutasjonsstatus for 25 % av pasientene som ble inkludert. Dette har bidratt til ubalanse i pasientkarakteristikker mellom behandlingsarmene i subgruppen med umutert IGHV som ikke kan forklares som normal variasjon.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LISTE OVER TABELLER	13
LISTE OVER FIGURER	15
LOGG	17
ORDLISTE	18
1 BAKGRUNN	19
1.1 Prosjektramme	19
1.1.1 Endring av prosjektrammen	20
1.2 Beskrivelse av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og pasientpopulasjon	20
1.2.1 Aktuell populasjon: pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR	20
1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis	21
1.4 Forventet plassering av ibrutinib i behandlingsalgoritmen	21
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	22
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	22
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
3 ANALYSEMETODE OG PICO	25
3.1 Problemstilling	25
3.2 Helseøkonomisk modell	25
3.3 Pasientpopulasjon	27
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	27
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell.....	31

3.3.3	Norsk klinisk praksis	31
3.3.4	Legemiddelverkets vurdering	32
3.4	Intervensjon	33
3.4.1	Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	34
3.4.3	Legemiddelverkets vurdering	35
3.5	Komparator	36
3.5.1	Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis	36
3.5.2	Legemiddelverkets vurdering	38
3.6	Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell	38
3.6.1	Relativ effekt	38
3.6.2	Sikkerhet	51
3.6.3	Helsenytte/helsetap	52
3.7	Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell	56
3.7.1	Legemiddelkostnader	56
3.7.2	Administrasjonskostnader	58
3.7.3	Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering	58
3.7.4	Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering og oppfølging	59
3.7.5	Legemiddelverkets konklusjon om kostnader	59
4	HELSEØKONOMISK ANALYSE – RESULTATER	60
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	60
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	60
4.1.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	60
4.1.3	Analysen av usikkerhet	62
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	63
4.3	Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	64
5	BUDSJETTBEREGNINGER	66
5.1	Introduksjon	66
5.1.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle pasienter for behandling med ibrutinib	66
5.1.2	Estimat av legemiddelutgift per pasient	67
5.2	Budsjettkonsekvenser	68
5.2.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	68
REFERANSER	71	
APPENDIKS 1: UNDERSØKELSE AV KURVETILPASNING	73	
APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	94	

Liste over tabeller

Tabell 1. Prosjektrammen for metodevurderingen	19
Tabell 2. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	22
Tabell 3. Analyseperspektiv og formaliteter i den helseøkonomiske modellen	26
Tabell 4: Pasientkarakteristikker ved studiestart for totalpopulasjonen i ECOG1912. Hentet fra (4).....	28
Tabell 5: Pasientkarakteristikker ved studiestart for subgruppen med umutert IGHV-gen fra ECOG1912. Innsendt av Janssen	29
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	31
Tabell 7. Beskrivelse av behandling med ibrutinib. (1, 3, 6, 7)	33
Tabell 8. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingsvarighet av ibrutinib for Janssen sin grunnanalyse.	34
Tabell 9. Beskrivelse av behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR). Kilder: (1, 3, 6) ..	37
Tabell 10. Undersøkelse av parametrisk kurvetilpasning.	39
Tabell 11 Janssens modellering av PFS2 basert på HELIOS-studien (10).	48
Tabell 12: Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 til 5 som oppstod hos ≥ 2 % av pasientene rapportert gjennom studieperioden til ECOG1912 (oppdatert datakutt).	51
Tabell 13: <i>Bivirkningsrater som inngår i den helseøkonomiske modellen (basert på datakuttet fra 2019)</i>	52
Tabell 14. Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet	53
Tabell 15: EQ-5D-3L ved baseline i iLLUMINATE (Kilde: Innsendt dokumentasjon)	53
Tabell 16: Nyttevekter i Janssen sin grunnanalyse og et alternativt nyttevektsett med tilhørende kilder og antagelser.....	54
Tabell 17. Reduksjon i nytte på grunn av bivirkninger.....	55
Tabell 18. Legemiddelkostnader for ibrutinib, FCR, påfølgende behandling og samtidig medisiner i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	57
Tabell 19. Kostnader knyttet til administrasjon ved intravenøs behandling	58
Tabell 20. Totale bivirkningsrelaterte kostnader for de to behandlingsarmene	58
Tabell 21: Kostnader knyttet til helsestadier, samt monitorering og oppfølging i modellen	59
Tabell 22. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse for totalpopulasjonen i ECOG1912. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	60
Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse for subgruppen med umutert IGHV-gen i ECOG1912. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	60
Tabell 24. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen) og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	61
Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	61
Tabell 26. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets tilleggsanalyse av subgruppen med umutert IGHV-gen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	62
Tabell 26: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen) basert på maksimal AUP uten mva.	63
Tabell 27. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).	64
Tabell 28. Antall nye pasienter per år de første fem årene – totalpopulasjonen.....	67
Tabell 29. Antall nye pasienter per år de første fem årene – subgruppen med umutert IGHV-gen.....	67
Tabell 30. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient for ibrutinib og FCR, samt påfølgende behandling. Maks. AUP. inkl. mva.....	68

Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for førstelinje alene dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) - totalpopulasjonen	68
Tabell 32: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for førstelinje alene dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – subgruppen med umutert IGHV-gen	69
Tabell 33: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett forbehandling i førstelinje OG påfølgende behandling dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – totalpopulasjon.....	69
Tabell 34: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett forbehandling i førstelinje OG påfølgende behandling dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – subgruppen med umutert IGHV-gen.....	69
Tabell 36. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).	95

Liste over figurer

Figur 1: Illustrasjon av modellstrukturen i den helseøkonomiske analysen sendt inn av Janssen. Forkortelser: CLL = kronisk lymfatisk leukemi, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PPS = etter progresjon, R/R = tilbakefall/refraktær.....	26
Figur 2: Observert og modellert TTD kurver for ibrutinib sammenstilt med respektive kurver for PFS i Janssen sin grunnanalyse (Gompertz er brukt for PFS og TTD)	34
Figur 3: Observert og modellert TTD kurver for ibrutinib sammenstilt med respektive kurver for PFS i Legemiddelverkets hovedanalyse (Weibull er brukt for PFS og TTD)	36
Figur 4: Kaplan-Meier kurver for PFS for ibrutinib + rituksimab (rød) sammenlignet med FCR (blå). Venstre figur viser resultater for totalpopulasjonen, mens høyre figur viser resultatene for pasienter med umutert IGHV-gen. ECOG1912, 5.8 års oppfølgingstid (Schanafelt et al, 2022 (1)).....	40
Figur 5: Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Gompertz) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.....	41
Figur 6 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Gompertz) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.....	41
Figur 7 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.	42
Figur 8 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.....	43
Figur 9 Kaplan-Meier kurver for OS for ibrutinib + rituksimab (rød) sammenlignet med FCR (blå). Venstre figur viser resultater for totalpopulasjonen, mens høyre figur viser resultatene for pasienter med umutert IGHV-status. ECOG1912, 5.8 års oppfølgingstid (1).	43
Figur 10 Langsiktig ekstrapolering av OS med uavhengige parametriske funksjoner (topp) og avhengige parametriske funksjoner (nederst). Basert på ITT-populasjonen, ECOG1912, 5.8 års oppfølgingstid.	44
Figur 11 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.	45
Figur 12 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.....	45
Figur 13 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.	46
Figur 14 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurver for den umuterte IGHV-populasjonen: en vektet IKER fra (1) Weibull for FCR og loglogistisk for ibrutinib (topp), og (2) Weibull for FCR og lognormal for ibrutinib (nederst).....	47
Figur 15 KM-kurve fra IBR-armen i HELIOS og parametriske kurver	49
Figur 16 Langsiktig PFS, OS og TTD ekstrapolering i Legemiddelverkets hovedanalyse for totalpopulasjonen.	50
Figur 17: Tornadodiagram som viser de seks parameterne som gir størst utslag på IKER ved Legemiddelverkets hovedanalyse.....	62
Figur 18 Log cumulative hazard plot. PFS-ITT	73
Figur 19 Schoenfeld residuals. PFS-ITT.....	73
Figur 20 QQ plot. PFS-ITT	73
Figur 21 Parametric fit to KM data. PFS-ITT.....	74
Figur 22 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. PFS-ITT.....	75
Figur 23 Long-term extrapolation with standard parametric functions. PFS-ITT	76
Figur 24 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. PFS-ITT	77
Figur 25 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. PFS-ITT	77

Figur 26 Log cumulative hazard plot. OS-ITT.	78
Figur 27 Schoenfeld residuals. OS-ITT.	78
Figur 28 QQ plot. OS-ITT.	78
Figur 29 Parametric fit to KM data. OS-ITT	79
Figur 30 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. OS-ITT	80
Figur 31 Long-term extrapolation with standard parametric functions. OS-ITT	81
Figur 32 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. OS-ITT.....	82
Figur 33 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. OS-ITT.....	82
Figur 34 Log cumulative hazard plot. PFS-ulgHV.	83
Figur 35 Schoenfeld residuals. PFS-ulgHV.....	83
Figur 36 QQ plot. PFS-ulgHV.	83
Figur 37 Parametric fit to KM data. PFS-ulgHV.....	84
Figur 38 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. PFS-ulgHV.....	85
Figur 39 Long-term extrapolation with standard parametric functions. PFS-ulgHV.	86
Figur 40 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. PFS-ulgHV.....	87
Figur 41 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. PFS-ulgHV.	87
Figur 42 Log cumulative hazard plot. OS-ulgHV.....	88
Figur 43 Schoenfeld residuals. OS-ulgHV.	88
Figur 44 QQ plot.OS-ulgHV.	88
Figur 45 Parametric fit to KM data. OS-ulgHV.	89
Figur 46 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. OS-ulgHV.	90
Figur 47 Long-term extrapolation with standard parametric functions. OS-ulgHV.....	91
Figur 48 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. OS-ulgHV.....	92
Figur 49 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. OS-ulgHV.....	92
Figur 50 Long-term FCR PFS parametric fittings-CLL8.....	93
Figur 51 Long-term FCR OS parametric fittings- CLL8.....	93

Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	28-08-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-06-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-04-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	05-05-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	13-06-2023
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket	06-07-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	96 dager
Rapport ferdigstilt:	15-01-2024
Saksbehandlingstid:	168 dager. Dette inkluderer 9 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Ingrid Bettum Solveig Bryn Ania Urbaniak
Medisinske fagekspert(er):	Clarisse Mpinganzima Geir Tjønnfjord
<p>Medisinske fagekspert(er) 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. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCL-2	B-cellelymfom-2-proteinet
BIC	Bayesian Information Criterion
BR	Bendamustin og rituksimab
BSC	Beste støttebehandling
BTK	Brutons tyrosinkinase
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FCR	fludarabin, syklofosamid og rituximab
G-CSF	Granulocytt-kolonistimulerende faktor
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IR	Ibrutinib og rituksimab
ITT	Intention to treat, totalpopulasjonen
KI	Konfidensintervall
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
MAIC	Matchet-justert indirekte sammenligning
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS1	Progresjonsfri overlevelse på førstelinjebehandling
PFS2	Progresjonsfri overlevelse på andrelinjebehandling
PICO	Pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SLL	Småcellet lymfocytært lymfom
TTD	Behandlingsvarighet

1 Bakgrunn

1.1 Prosjektramme

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk positivt kommisjonsvedtak 28.08.2020. Bestillingen gjelder en undergruppe av godkjent indikasjon.

Tabell 1. Prosjektrammen for metodevurderingen

Oversikt over prosjektrammen		
Bestilling	ID2020_035: Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab)	
Godkjent indikasjon for ibrutinib, relevant for metodevurderingen	Imbruvica som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye Metoder for ibrutinib	Imbruvica har godkjent indikasjon for andre behandlingslinjer/ kombinasjoner ved KLL, pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) og pasienter med mantelcellelymfom (MCL). Det henvises til preparatomtalen til imbruvica for mer spesifikk informasjon om indikasjonene. Det foreligger en rekke beslutninger og bestillinger på Imbruvica i Nye metoder .	
Analysetype(r) levert	Kostnad-per-QALY på ITT-populasjonen fra hovedstudien og subgruppen med umutert IGHV-gen, samt budsjettkonsekvensanalyser	
PICO definert av Legemiddelverket		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med ubehandlet KLL som kvalifiserer med behandling med FCR. Pasienter med 17p(del)/TP53 mutasjon er ekskludert fra analysene. Det er gjort egne tilleggsanalyser for pasienter med umutert IGHV-gen. Pasientantallet som er benyttet i budsjettberegningene utelukker også pasienter med 11q delesjon.	3.3
Intervensjon	Ibrutinib (eventuelt i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff)	3.4
Komparator	FCR	3.5
Utfallsmål	PFS og OS	3.6

Analysene er i hovedsak basert på resultatene fra ECOG1912 studien som er en randomisert kontrollert studie som undersøker ibrutinib i kombinasjon med rituksimab sammenliknet med FCR hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Studien ekskluderte pasienter med 17p(del).

1.1.1 Endring av prosjektrammen

Legemiddelverket har lagt til grunn ibrutinib som monoterapi i sine vurderinger da dette er forventet bruk i norsk klinisk praksis. I kliniske studier er det ikke vist ekstra effekt ved tillegg av rituksimab. Denne vurderingen er gjort i henhold til resultater fra kliniske studier (2) og innspill fra medisinske fagekspertter.

Legemiddelverket har gjort en tilleggsanalyse av pasienter med umutert IGHV-gen. Dette er en gruppe pasienter som fremheves som spesielt relevante for behandling med en signalveishemmer i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (3) og av medisinske fagekspertter. Legemiddelverket har vært i kontakt med.

1.2 Beskrivelse av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og pasientpopulasjon

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar i mange år før sykdommen manifesterer seg. I starten begrenser sykdommen seg til lymfeknuter og annet solid lymfevev. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. B-lymfocytter er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og føre til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, hvert år diagnostiseres det 300–350 pasienter.

Median alder ved diagnostetidspunktet for KLL er ca. 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner, genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (3).

1.2.1 Aktuell populasjon: pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR

Pasienter som omfattes av denne vurderingen er de som kvalifiserer for behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab). De aktuelle pasientene er beskrevet i handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (3). Dette er pasienter med behandlingstrengende KLL som er yngre (<65–70 år), i god form og uten vesentlig komorbiditeter. Medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib innenfor denne indikasjonen årlig. Pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon og/eller 11q delesjon som er aktuelle for FCR behandling har allerede tilbud om behandling med en signalveishemmer i førstelinje. Disse pasientene er ikke omfattet av denne vurderingen.

Ved valg av behandling skal IGHV-mutasjonsstatus og del(17p)/TP53-mutasjon status legges til grunn og dessuten pasientrelaterte faktorer som ko-medikasjon, komorbiditet, pasientens preferanser, tilgang på medikamenter og pasientens evne til å gjennomføre behandling som planlagt (3). De pasientene som er aktuelle for behandling med en signalveishemmer i henhold til gjeldende bestilling er derfor identifisert gjennom dagens kliniske praksis.

Legemiddelverket har gjort subgruppeanalyser på pasienter med umutert IGHV-gen, da disse trekkes frem i handlingsprogrammet og av medisinske fageksperter som en undergruppe av de yngre pasientene som kvalifiserer for FCR behandling som vil ha spesielt nytte av behandling med en signalveishemmer. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 25 pasienter med umutert IGHV-gen vil være aktuelle for behandling med ibrutinib innenfor denne indikasjonen årlig. Genetiske variasjoner som kan være av relevans for å identifisere aktuelle pasienter for denne metoden vil ikke medføre ytterligere testing.

1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis

Behandlingsretningslinjer for pasienter med KLL er hentet fra «Handlingsprogram for maligne blodsykdommer» (3). Legemiddelverket er gjort oppmerksom på at disse er under revisjon. Ved diagnose er de fleste (85–90 %) pasientene med KLL i Binet stadium A, og diagnosen er oftest stilt ved en tilfeldighet. Standard behandling for asymptomatiske i Binet stadium A er «vent og se». De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende. Det er konsensus om at småcellet lymfocytært lymfom (SLL) håndteres på samme måte som KLL. Handlingsprogrammet har følgende behandlingsanbefalinger for pasienter som omfattes av denne metodevurderingen (3):

Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A). FCR behandling er beskrevet i kapittel 3.5.

Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende umutert KLL bør behandles med ibrutinib, men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er FCR behandlingsvalget (evidensgrad A).

1.4 Forventet plassering av ibrutinib i behandlingsalgoritmen

Ibrutinib er en hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK) og virker ved å hemme enzymaktiviteten til BTK som er et viktig signalmolekyl i BCR-signalveien. Ibrutinib er vist å ha hemmende effekt på blant annet proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler. Per i dag behandles pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon og/eller 11q delesjon med ibrutinib i førstelinje. Yngre pasienter uten en slik genetisk variant og uten vesentlig komorbiditeter behandles med FCR.

FCR ansees som den aktuelle komparatoren for denne indikasjonen, det forventes at FCR som førstelinjebehandling vil fortrenge hvis ibrutinib besluttes tatt i bruk for disse pasientene.

Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket anser FCR som den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener at ibrutinib vil fortrenge FCR som førstelinjebehandling av yngre pasienter med behandlingstrengende KLL. Disse pasientene er definert i handlingsprogrammet.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Janssen har benyttet flere kliniske studier for å etablere relativ effekt. Hovedstudien for den relevante populasjonen for denne metodevurderingen er ECOG1912 som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. ECOG1912 var en utprøverinitiert studie sponset av National Cancer Institute (NCI). Janssen har også benyttet data fra iLLUMINATE studien for å støtte resultatene i ECOG1912 studien med data på livskvalitet. iLLUMINATE studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av ibrutinib for en annen subgruppe av pasienter med KLL i førstelinjesbehandling. Resultater fra HELIOS studien er benyttet for å estimere PFS i andrelinje.

I ECOG1912 studien ble det ikke samlet inn EQ-5D data, men det ble benyttet et livskvalitetsverktøy som heter *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leukemia)*. Janssen har i tillegg gjort et litteratursøk for å supplere HRQoL data fra ECOG1912, søket er fra 2020.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 2. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

ECOG1912	
Studie ID	NCT-nummer: NCT02048813
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	529 tidligere ubehandlede KLL pasienter ≤70 år ble randomisert 2:1 til å motta henholdsvis intervensjon eller komparator. Pasienter med del17p var ekskludert fra studien. Pasientene var stratifisert etter alder (<60 år vs. 60 til 70 år), ECOG -status (0 or 1 vs. ≥2), Rai stadie (0 til II vs. III eller IV) og funn av 11q22.3 delesjon.
Intervensjon	Ibrutinib–rituksimab (IR) n=354. Ibrutinib 420 mg daglig til progresjon eller uakseptabel toksisitet i kombinasjon med 6 sykluser av rituksimab (50 mg per kvm av kroppsareal på dag 1 av syklus 2; 325 mg per kvm av kroppsareal på dag 2 av syklus 2; og 500 mg per kvm på dag 1 av syklus 3 til syklus 7); hver syklus var 28 dager
Komparator	Fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) 6 sykluser FCR, n=175.
Primært endepunkt	Det primære endepunktet var PFS, definert som tid fra randomisering til progresjon eller død.
Viktige sekundære endepunkter	OS, definert som tid fra randomisering død (uansett årsak)
Observasjonstid	Publikasjon fra 2022, 5,8 år

Datakutt	Langtids oppfølgingsdata, august 2021, studien er estimert avsluttet 31.12.2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
HELIOS	
Studie ID	NCT-nummer: NCT01611090
Design	Randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet, fase 3-studie. Cross-over var tillatt etter en prespesifisert interimanalyse.
Studielokasjon	Global
Populasjon	578 pasienter med KLL/SLL uten del17p som tidligere hadde mottatt behandling, ble randomisert 1:1 til å motta henholdsvis intervensjon eller komparator. Pasientene ble stratifisert etter hvorvidt de var refraktære til purinanaloger og etter antall tidligere linjer med behandling.
Intervensjon	Ibrutinib, 420 mg daglig + 6 sykluser bendamustine og rituksimab (BR)
Komparator	Placebo + 6 sykluser bendamustine og rituksimab (BR)
Primært endepunkt	Det primære endepunktet var Independent Review Committee (IRC) rapportert PFS, definert som tid fra randomisering til progresjon eller død. Utprøver rapporterte endepunkter ble benyttet for senere datakutt.
Viktige sekundære endepunkter	OS, definert som tid fra randomisering død (uansett årsak)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid i seneste publikasjon var 63,7 måneder
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Pivotalstudie for R/R KLL indikasjon
ILLUMINATE	
Studie ID	NCT-nummer: NCT02264574
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie
Studielokasjon	Global
Populasjon	229 tidligere ubehandlede KLL/SLL pasienter som var 65 år eller eldre eller yngre enn 65 år med komorbiditeter, ble randomisert til å motta henholdsvis intervensjon eller komparator.

Intervensjon	Ibrutinib + obinutuzumab
Komparator	Klorambucil + obinutuzumab
Primært endepunkt	Det primære endepunktet var Independent Review Committee (IRC) rapportert PFS
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Pivotalstudie for en annen subgruppe av førstelinjeindikasjonen

Legemiddelverkets vurdering

ECOG1912 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av ibrutinib, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. Legemiddelverket vurderer at data fra ECOG1912 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Det er en styrke at det foreligger effektdata over en såpass lang tidsperiode. ECOG1912 er en utprøverinitiert studie, Janssen har dermed ikke hatt mulighet til å supplere Legemiddelverket med vesentlig informasjon fra studien selv om det var etterspurt. Uten tilgang på denne informasjonen har Legemiddelverket gjort enkelte vurderinger som ikke kan forankres med intern validitet i ECOG1912 studien, som tilfører usikkerhet knyttet til antagelser for effekt og kostnader i de helseøkonomiske analysene. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av ibrutinib har Janssen levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ibrutinib sammenlignes med FCR. Janssen sendte opprinnelig inn en analyse som kun inkluderte en undergruppe av populasjonen (heretter omtalt subgruppen med umutert IGHV-gen) som ble omfattet av bestillingen for denne metodevurderingen. Legemiddelverket mener at det er relevant å belyse kostnadseffektiviteten av ibrutinib for totalpopulasjonen som omfattes av bestillingen og etterspurte derfor analyser for totalpopulasjonen.

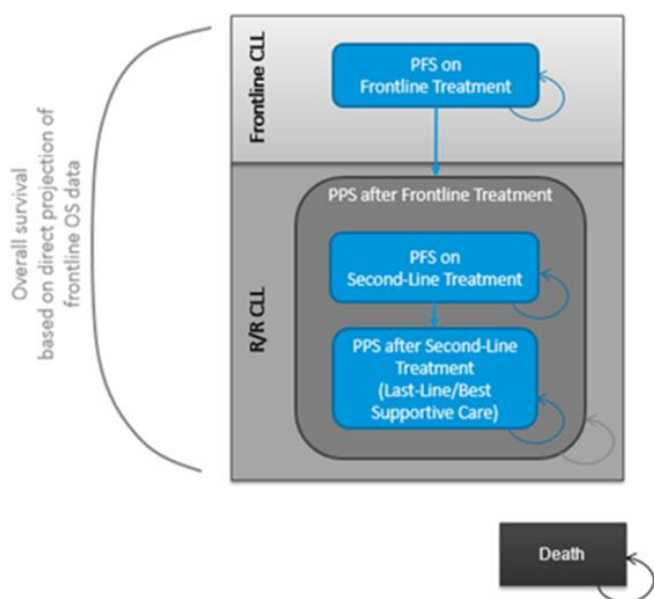
Resultatene fra kostnad-per-QALY analysen belyser prioriteringskriteriene knyttet til nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av KLL.

I den helseøkonomiske modellen inngår hovedsakelig effektdata fra ECOG1912. Den opprinnelige innsendingen av dokumentasjonen fra Janssen var basert på et datakutt fra september 2018 med median oppfølgingstid på 33,6 måneder for totalpopulasjonen (som rapportert av Shanafelt et al, 2019, (4)) og på median oppfølgingstid på 48 måneder for subgruppen med umutert IGHV-gen (Janssen, data on file). Imidlertid ble resultater fra et nyere datakutt fra 9.august 2021 med median oppfølgingstid på 5,8 år publisert av Shanafelt et al, 2022 (1). På forespørsel fra Legemiddelverket sendte Janssen en oppdatert modell basert på resultatene fra denne publikasjonen. Janssen har ikke tilgang til data på pasientnivå fra dette siste datakuttet. Derfor ble de publiserte resultatene digitalisert og rekonstruert for den helseøkonomiske modellen. I dette kapitlet presenteres kun resultatene fra det siste datakuttet, med mindre noe annet er spesifisert.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en partition survival model (PSM), også kalt area under the curve modell. Modellen (se Figur 1) består av fire helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved KLL.

- *PFS på førstelinjebehandling (PFS1)*: Ved modellstart starter alle pasientene i denne helsetilstanden og får behandling med enten ibrutinib eller FCR. Pasientene forblir i denne tilstanden til de dør eller får sykdomsprogresjon.
- *PFS ved andrelinjebehandling (PFS2)*: Når pasientene får sykdomsprogresjon mottar de kreftbehandling i senere behandlingslinje. Pasientene forblir i denne tilstanden til de dør eller får enda en sykdomsprogresjon.
- *Progresjon på andrelinjebehandling (beste støttebehandling, BSC)*: Pasienter som progredierer på andrelinjebehandling mottar BSC og blir i denne helsetilstanden frem mot død.
- *Død*: Pasienten kan forflytte seg til denne helsetilstanden fra de tre tilstandene over. Død er en absorberende tilstand.



Figur 1: Illustrasjon av modellstrukturen i den helseøkonomiske analysen sendt inn av Janssen. Forkortelser: CLL = kronisk lymfatisk leukemi, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PPS = etter progresjon, R/R = tilbakefall/refraktær

Tabell 3. Analyseperspektiv og formaliteter i den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Semi-Markov partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	4 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader gjennom hele modellens tidshorisont
Aldersjustering av nyttevekter	Ja
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	41 år

Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene er fremskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere andelen av pasienter i helsestadiene gjennom modellens tidshorisont (se kapittel 3.6.1).

Legemiddelverkets vurdering

PSM er en veletablert måte å modellere sykdomsprogresjon på innen onkologi når det kommer til modeller med tre helsetilstander (PFS, progrediert sykdom og død). Modellen til Janssen inkluderer imidlertid en fjerde helsetilstand, PFS2. Introduksjonen av PFS2 introduserer en inkonsekvens mellom sammenhengen av helsetilstander og fører til at andelen pasienter i BSC trolig er noe overestimert i ibrutinibarmen sammenlignet med FCR-armen. Pasientene som mottar ibrutinib forblir lengre i helsetilstanden BSC fordi de mottar dårligere påfølgende behandling i helsetilstanden PFS2 enn pasienter i FCR armene. Dette er i disfavør av ibrutinib siden BSC er tillagt mer helsetap og flere kostnader enn de to andre helsetilstandene i modellen, PFS1 og PFS2.

Innsendt modell blir kjørt av flere makroer som gjør at modellens transparens er avhengig av å forstå kodene i makroen. Legemiddelverket vurderer at dette fører til en unødvendig kompleksitet og en modell som er vanskelig å validere og å følge. Modellen inneholder i tillegg en del egenskaper som ikke er relevant for denne metodevurderingen som gjør den uoversiktlig. Antagelsene for effekt er lite fleksible og vanskelig å endre på, dette er delvis løst ved at Janssen har ettersendt flere modeller.

Legemiddelverkets konklusjon om helseøkonomisk modell

Legemiddelverket vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er suboptimal for å belyse kostnadseffektiviteten av ibrutinib til behandling av pasienter med ubehandlet KLL. Mangelen på transparens vil føre til usikkerhet knyttet til resultatene i analysen.

Analyseperspektivet og halvsykluskorrigerer er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Diskonteringsraten avviker noe fra retningslinjene, som angir en diskonteringsrate på 4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 årene og 3 % fra 40 til 74 år. Legemiddelverket endrer ikke på diskonteringsraten fra år 40 siden det ikke gir utslag på resultatet i analysen. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

ECOG1912 inkluderte voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL som var ≤ 70 år, hadde ECOG 0-2 og som var forventet å tolerere FCR behandling. Pasienter med den genetiske varianten del17p ble ekskludert fra studien med begrunnelsen at disse pasientene har lav respons på FCR. Janssen har levert inn sin helseøkonomiske analyse på ITT populasjon fra ECOG1912 og har i tillegg levert en subgruppeanalyse av pasienter fra ECOG1912 studien som hadde umutert IGHV-gen. Tabell 4 viser pasientkarakteristikker ved baseline for totalpopulasjonen og

Tabell 5 visert pasientkarakteristikker for subgruppen med umutert IGHV-gen, ettersendt av Janssen på forespørsel av Legemiddelverket. I ECOG1912 studien var pasientene ikke stratifisert på bakgrunn av IGHV-status, IGHV-mutasjonsstatus var heller ikke kjent for samtlige pasienter i totalpopulasjonen med 26% missing data (21% for ibrutinib og ca 35% missing data i FCR-armen). Det vil si at subgruppenanalysene på umutert IGHV-gen er gjort på 59 % av pasientene i ibrutinibarmen og 40 % av pasientene i FCR armen.

Tabell 4: Pasientkarakteristikker ved studiestart for totalpopulasjonen i ECOG1912. Hentet fra (4).

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*			
Characteristic	Ibrutinib–Rituximab Group (N=354)	Chemoimmunotherapy Group (N=175)	Total (N=529)
Age			
Mean	56.7±7.5	56.7±7.2	56.7±7.4
≥60 yr — no. (%)	145 (41.0)	70 (40.0)	215 (40.6)
Sex — no. (%)			
Female	118 (33.3)	55 (31.4)	173 (32.7)
Male	236 (66.7)	120 (68.6)	356 (67.3)
Rai stage — no. (%)			
Low risk, 0	11 (3.1)	9 (5.1)	20 (3.8)
Intermediate risk, I or II	187 (52.8)	94 (53.7)	281 (53.1)
High risk, III or IV	156 (44.1)	72 (41.1)	228 (43.1)
ECOG performance-status score — no. (%)†			
0	226 (63.8)	109 (62.3)	335 (63.3)
1	119 (33.6)	63 (36.0)	182 (34.4)
2	9 (2.5)	3 (1.7)	12 (2.3)
Beta₂ microglobulin — mg/liter			
Mean	4.0±2.1	4.0±1.9	4.0±2.0
Median	3.6	3.4	3.6
Interquartile range	2.6–4.6	2.7–4.8	2.6–4.7
Dohner classification — no. (%)			
Chromosome 17p13 deletion‡	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Chromosome 11q22.3 deletion	78 (22.0)	39 (22.3)	117 (22.1)
Trisomy 12	70 (19.8)	27 (15.4)	97 (18.3)
Normal	69 (19.5)	37 (21.1)	106 (20.0)
Chromosome 13q deletion	121 (34.2)	58 (33.1)	179 (33.8)
Other	14 (4.0)	14 (8.0)	28 (5.3)
IGHV mutation status — no./total no. (%)§			
Mutated	70/280 (25.0)	44/115 (38.3)	114/395 (28.9)
Unmutated	210/280 (75.0)	71/115 (61.7)	281/395 (71.1)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen tillater analyse på hele studiepopulasjonen og en subgruppe med umutert IGHV-gen. Pasientkarakteristikkene i den helseøkonomiske modellen er de samme uavhengig av hvilken pasientpopulasjon som blir analysert. Det som skiller de to ulike populasjonene i modellen, er effektdata på PFS og OS beskrevet i kapittel 3.6. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen og respektive kilder er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde/ antagelse av Janssen
Startalder (år)	61	Forventet i norsk klinisk praksis. Vektet gjennomsnittsalder av pasienter som mottok fludarabin i 2016-2019 iht. Reseptregisteret
Kroppsvekt (kg)	75	I tråd med Sykehusinnkjøp sine beregninger av legemiddelbruk (5)
Kroppsareal (m ²)	1,73	

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har vært i dialog med norske medisinske fageksperter for å avklare den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. De nasjonale retningslinjene «Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer» definerer aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen, dvs. pasienter som er egnet for FCR, som *ynge (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse (REF)*. Medisinske fageksperter trakk frem at aktuelle pasienter hovedsakelig er yngre, men at noen eldre som er i særlig god form uten komorbiditeter også kan være kandidater for behandling med FCR. Gjennomsnittsalderen på aktuelle pasienter ved oppstart av behandling med FCR i norsk klinisk praksis er omtrent 60 år.

Fagekspert(ene) trakk særlig frem at pasienter som vil være mest aktuelle å behandle med ibrutinib i henholdt til den aktuelle bestillingen er pasienter med umutert IGHV-gen siden pasienter med mutert IGHV-gen responderer nesten like godt på behandling med FCR som på behandling med signalveishemmere. Disse pasientene identifiseres i klinisk praksis siden KLL pasienter undersøkes rutinemessig med gensekvensering hvor blant annet IGHV mutasjonsstatus undersøkes, da dette er en sentral prognostisk markør. Pasienter med mutert IGHV-gen har normale leveutsikter og mutasjonsstatusen endrer seg ikke over tid, mens pasienter med umutert IGHV-gen har dårligere prognose. I klinisk praksis har omtrent en tredjedel av de behandlingstrengende pasientene mutert IGHV-gen, mens de resterende pasientene har umutert IGHV-gen. Det er en større andel pasienter med umutert IGHV som utvikler behandlingstrengende KLL.

Videre bekreftet medisinske fageksperter at pasientkarakteristikkene i ECOG1912 var overførbare til norske pasienter aktuelle for metoden.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Gjennomsnittsalder ved diagnostisering av KLL er i overkant av 70 år. Pasienter som er aktuelle for behandling med FCR er i henhold til handlingsprogrammet yngre enn 70 år(3), dette er også i samsvar med det som praktiseres i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket aksepterer startalder i modellen fra Janssen som er 61 år, på bakgrunn av handlingsprogrammet og innspill fra medisinske fageksperter. Vekt og kroppsareal brukes for beregning av legemiddelbruk. Legemiddelverket har ikke fått oppgitt om verdiene som inngår i modellen samsvarer med studiedata, men endringer av vekt og kroppsareal har lite å si for resultatene av analysen, så vi har valgt å ikke undersøke dette nærmere. Majoriteten av pasientene har ECOG status 0-1, som er i tråd med i det nasjonale handlingsprogrammet(3).

Janssen sendte opprinnelig inn dokumentasjon kun for pasienter med umutert IGHV-gen. ECOG1912 studien er designet for totalpopulasjonen, studien var ikke designet for å gjøre robuste analyser i subgrupper basert på IGHV-mutasjonsstatus. Legemiddelverket mener at å utføre analyser med avgrensning til en subgruppe definert post hoc vil øke usikkerheten i inngående data i den helseøkonomiske modellen. Derfor er det relevant å gjøre vurderinger for en pasientpopulasjon som er representativ for hele studiepopulasjonen. Legemiddelverket vil likevel presentere resultater for subgruppen med umutert IGHV-gen siden det er ventet at disse pasientene vil ha særlig nyttig av behandling med ibrutinib. Medisinske fageksperter bekrefter også at disse pasientene er mest aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis.

IGHV mutasjonsstatus ble ikke kartlagt for ca ¼ av pasientene i ECOG1912 og det ble ikke stratifisert etter IGHV mutasjonsstatus noe som har bidratt til en skjevfordeling av pasienter med påvist umutert IGHV-gen i de to studiearmene. I ibrutinibarmen hadde 19% % mutert og 59% % umutert IGHV-gen og 21% ukjent IGHV mutasjonsstatus, mens 25 % og 40 % av pasientene hadde henholdsvis mutert og umutert IGHV-gen og 34% ukjent IGHV status i FCR armen. De manglene dataene på IGHV-mutasjonsstatus medfører at det er et ukjent antall pasienter med umutert IGHV-gen som er utelatt fra subgruppeanalysene som er gjort på denne gruppen, dette øker usikkerheten i denne analysen.

I subgruppeanalysen av pasienter med umutert IGHV-gen vil det nødvendigvis ikke være en skjevhet i fordeling av disse pasientene som kan påvirke estimatene av relativ effekt. Mange av pasient- og sykdomskarakteristikkene var nokså jevnt fordelt, men det er imidlertid en skjevfordeling av TP53-status eller 11q-delesjon i denne subgruppen. Henholdsvis [REDACTED] av pasientene i ibrutinib- og FCR-armen hadde mutert TP53 i subgruppen med umutert IGHV-gen og henholdsvis [REDACTED] hadde 11q-delesjon. Det er uvisst hvordan disse skjevhetene påvirker effektresultatene som er rapportert for subgruppen.

Legemiddelverkets konklusjon om pasientpopulasjon

Legemiddelverket sin hovedanalyse vil bli utført basert på totalpopulasjonen fra EGO1912 fordi de vil gi mer robuste resultater og være i tråd med bestillingen av denne metodevurderingen. Resultater fra subgruppen med umutert IGHV-gen vil være mer usikker siden studien ikke var designet for å gjøre robuste analyser i denne undergruppen; Vi presenterer likevel resultatene som en tilleggsanalyse siden disse pasientene er ventet å ha størst klinisk behov og nytte av behandling med ibrutinib. Legemiddelverket vil legge til grunn de samme pasientkarakteristikkene som Janssen har definert i sin hovedanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med ibrutinib i ECOG1912 studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Beskrivelse av behandling med ibrutinib. (1, 3, 6, 7)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ibrutinib 420 mg daglig i kombinasjon med rituksimab	Ibrutinib 420 mg daglig	Ibrutinib 420 mg daglig
Administrasjonsform	Oralt, tablett	Oralt, tablett	Oralt, tablett
Behandlingsvarighet	Kontinuerlig, frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median 58,9 måneder (0,2-87,3)	TTD-kurver fra ECOG1912. Begrenset av hasardraten til PFS.	Iht. preparatomtalen skal behandlingen fortsette kontinuerlig, frem til progresjon eller til pasientene ikke tolererer ibrutinib. En medisinsk fagekspert trakk også frem at behandlingen seponeres hos pasienter med komplett hematologisk remisjon uten tegn til restsykdom.
Relativ doseintensitet	93 % (første datakutt)	93 %	Ikke kjent
Premedisinering og samtidig behandling	I kombinasjon med rituksimab fra syklus 1-7* Syklus 1 og 2: p.o. allopurinol 300 mg/dag dag 1 – 14 før behandlingen. Behandlingsstart-52 uker: Profylaktisk antibiotika (Bactrim og acyclovir). Kortikosteroider (syklus 1 og 2), antihistaminer og paracetamol før rituksimab.	Ibrutinib som monoterapi samtidig som 800 mg Bactrim tre ganger ukentlig og 500 mg Zelitrex daglig det første året på behandling	Ibrutinib som monoterapi. Det gis ikke systematisk profylakse mot infeksjoner pga. risiko for resistens.
Påfølgende behandling	Ikke mottatt informasjon	100 % av pasientene mottar BR	BCL-2 hemmer kombinert med rituksimab, eventuelt forsøke en annen BTK-hemmer

*Syklus 1: 50 mg/m² dag 1, 325 mg/m² dag 2, syklus 2-7 500 mg/m² dag 1.

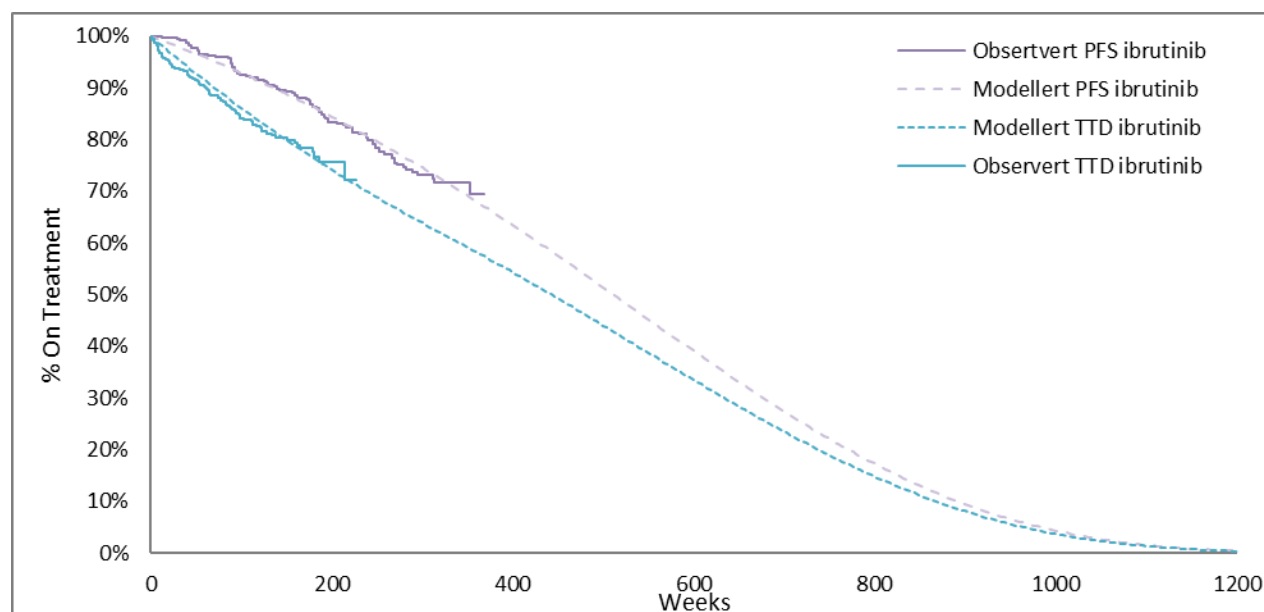
Ibrutinib forventes å bli brukt i henhold til preparatomtalen (7). I henhold til Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer er det ikke klarlagt hva som er optimal behandlingstid ved behandling med ibrutinib. Medisinsk fagekspert anså median behandlingstid på 58,9 måneder rapportert for ibrutinib i ECOG1912-studien som rimelig og overførbar til norsk klinisk praksis. For pasienter med komplett hematologisk remisjon uten tegn til restsykdom (erfaringsmessig 10-20 % av pasientene de første 2,5 årene) kan behandling med ibrutinib seponeres.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Behandlingsvarighetsdata brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på det første datakuttet fra ECOG1912 (september 2018), men effektdata er basert på datakuttet 9. august 2021. Ved det første datakuttet var median behandlingstid med ibrutinib 34 måneder (0,23 – 52,17). Ved det oppdaterte datakuttet stod 60,5 % av pasientene fortsatt på behandling med ibrutinib. Janssen har i sin grunnanalyse anvendt metoden beskrevet i tabellen under for å fremskrive behandlingstid (TTD) utover den observerte studieperioden. Figur 2 illustrerer modelleringen av behandlingstid i Janssen sin grunnanalyse.

Tabell 8. Kort beskrivelse av valg og argumentasjon for framskrivning av behandlingstid av ibrutinib for Janssen sin grunnanalyse.

Valg av Janssen	
Janssen sin grunnanalyse	Digitalisert TTD KM kurve (første datakutt) er fullparametrisert og satt til å følge samme funksjon som PFS. Begrenset av hasarden til PFS.
Statistiske verdier for tilpasning av observerte data	Etterspurt av Legemiddelverket, men ikke levert
Ekstrapolering	Gompertz



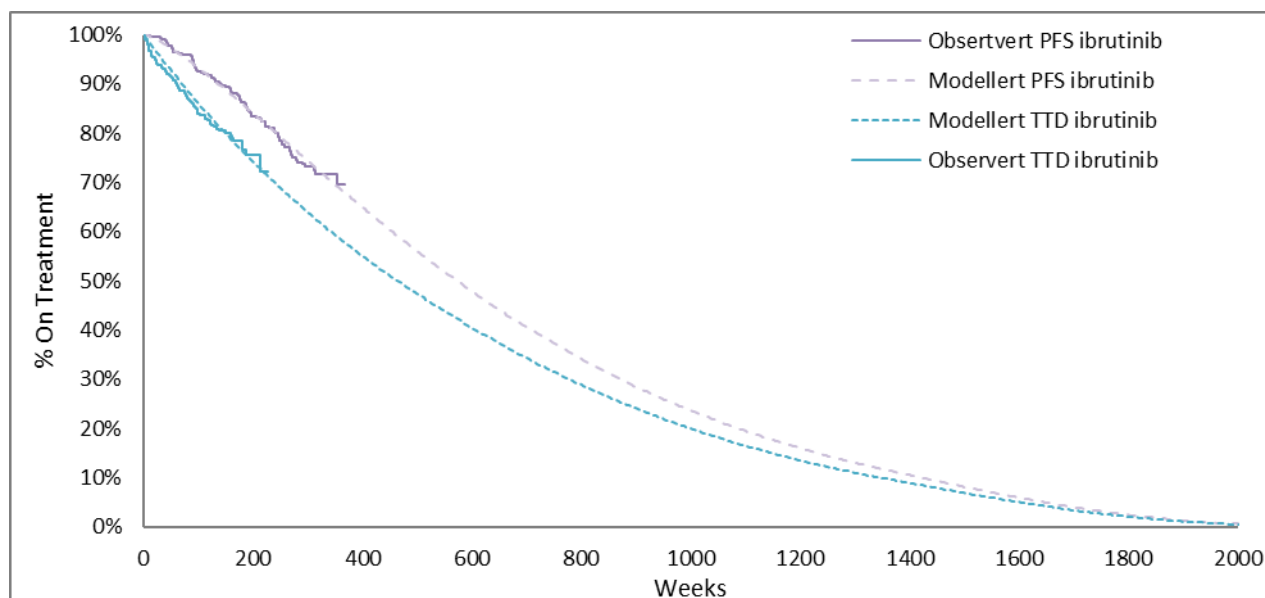
Figur 2: Observert og modellert TTD kurver for ibrutinib sammenstilt med respektive kurver for PFS i Janssen sin grunnanalyse (Gompertz er brukt for PFS og TTD)

3.4.3 Legemiddelverkets vurdering

Dosering av ibrutinib i studien og modellen er representativ for forventet bruk av ibrutinib. I studien mottok imidlertid pasientene ibrutinib kombinert med rituksimab, mens det er forventet at ibrutinib vil bli brukt som monoterapi i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket pleier vanligvis å foretrekke at doseringene som ligger til grunn for dokumentert effekt også blir lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen. I dette tilfellet er det imidlertid ikke forventet mereffekt av et tillegg med rituksimab, det foreligger også studiedata som ligger til grunn for at ibrutinib administreres som monoterapi i norsk klinisk praksis (2). Dessuten gir ikke et tillegg i kostnader av rituksimab i modellen utslag på resultatet. Legemiddelverket godtar derfor at ibrutinib blir modellert som monoterapi. Legemiddelverket har ikke funnet behandlingsanbefalinger for rutinemessig tilleggsmedisinering ved behandling med ibrutinib. Da slik behandling ikke gir større utslag på resultatet i den helseøkonomiske modellen, har Legemiddelverket valgt å akseptere antagelsene fra Janssen. I ECOG1912 ble det gitt profylaktisk antibiotika. Dette gis ikke systematisk iht. Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer. I modellen er det lagt inn samtidig behandling med antibiotika i begge behandlingsarmer (se kapittel 3.5), så dette har ikke innvirkning på resultatet. Legemiddelverket legger derfor til grunn Janssen sin modellering av samtidig behandling.

Behandlingsvarighet

Det er ikke mulig å endre på forutsetningen for behandlingsvarighet i modellen siden behandlingsvarighet er satt til å følge samme forløp som PFS. Legemiddelverket har etterspurt mulighetene til å endre på funksjonen for behandlingsvarighet, men Janssen har ikke sendt inn en modell som muliggjør dette. De argumenterer for at det er rimelig at behandlingsvarighet følger PFS siden kurvene er proporsjonale, noe som stemte for det gamle datakuttet. Legemiddelverket har imidlertid ikke fått verifisert om det også stemmer ved det oppdaterte datakuttet da TTD kommer fra et tidligere datakutt enn PFS-data. Det hadde vært ønskelig med muligheten for å endre på denne antagelsen for å utforske hva endringer av behandlingsvarighet har å si for resultatet av analysen. Siden Legemiddelverket har endret på funksjonen for PFS (se kapittel 3.6.1.1.1) fra Gompertz til Weibull, er også funksjonen for behandlingsvarighet endret, se figuren under. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet, anslår at omtrent 10-20 % av pasienter som blir behandlet med ibrutinib i andre behandlingslinje i dag får komplett hematologisk remisjon og slutter på behandling. Dette er trolig overførbart til førstelinjebehandling, og dersom det er tilfellet, kan den modellerte behandlingsvarigheten være overestimert. I preparatomtalen er det imidlertid ingen føringer om seponering ved remisjon. Legemiddelverket legger til grunn Janssen sin antakelse om at behandlingsvarighet følger samme funksjon som PFS, men funksjonstypen endres som følge av at Legemiddelverket endrer på funksjon for framskrivning av PFS.



Figur 3: Observert og modellert TTD kurver for ibrutinib sammenstilt med respektive kurver for PFS i Legemiddelverkets hovedanalyse (Weibull er brukt for PFS og TTD)

Påfølgende behandling

I modellen er det antatt at alle pasientene som progredierer på ibrutinib mottar behandling med kjemoterapi (BR). Legemiddelverket har etterspurt dokumentasjon på påfølgende behandling fra ECOG1912, men Janssen har ikke kunnet levere disse siden de ikke har tilgang på disse dataene. Som hovedregel foretrekker Legemiddelverket at behandlingen som ligger til grunn for effektdokumentasjonen også ligger til grunn i modellen, men det er ikke mulig i denne saken siden vi ikke vet hva pasientene fikk i studien. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet sier at det i norsk klinisk praksis brukes signalveishemmer som påfølgende behandling dersom pasientene progredierer på ibrutinib, da hovedsakelig BCL2-hemmer (venetoklaks) kombinert med rituksimab. I henhold til dagens føringer i anbudet, er venetoklaks + rituksimab kun aktuelt for pasienter med tilbakefall som ikke har fått signalveishemmer tidligere. Legemiddelverket vil derfor legge til grunn det samme som Janssen i sin hovedanalyse, men belyse hva venetoklaks som etterfølgende behandling etter ibrutinib vil ha å si for resultatet i en scenarioanalyse (kapittel 4.1.2).

Legemiddelverkets konklusjon om intervensjon

Legemiddelverket legger til grunn det samme som Janssen for modellering av doseringer, påfølgende behandling og samtidig behandling som ibrutinib. Framskrivning av behandlingsvarighet er endret som følge av at modelleringen av PFS er endret fra Gompertz til Weibull. Mangelen på data på påfølgende behandling fra ECOG1912 gjør at vi ikke vet om den helseøkonomiske analysen er i samsvar med studiedata eller ikke. Legemiddelverket vil vise en scenarioanalyse som endrer påfølgende behandling fra at alle pasientene mottar BR til at alle pasientene mottar venetoklaks (i kombinasjon med rituksimab).

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med FCR i ECOG1912 studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 9. Beskrivelse av behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR). Kilder: (1, 3, 6)

Klinisk dokumentasjon		Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering			
Fludarabin	Alle sykluser: 25 mg/m ² dag 1-3	40 mg/m ² (=70 mg) dag 1-3 i syklus 1-6	40 mg /m ² p.o. 5 dager hver syklus eller 25 mg/m ² i.v.
Syklofosamid	Alle sykluser: 250 mg/m ² dag 1-3	Alle sykluser: 250 mg/m ² dag 1-3	250 mg/m p.o. eller 250 mg/m ² i 100 mL
Rituksimab	Syklus 1: 50 mg/m ² dag 1, 325 mg/m ² dag 2 Påfølgende sykluser: 500 mg/m ² dag 1	Syklus 1: 50 mg/m ² dag 1, 325 mg/ m ² dag 2 Påfølgende sykluser: 500 mg/m ² dag 1	1. syklus: 375 mg/m ² 2.-6. syklus: 500 mg/m ² per syklus
Administrasjonsform			
Fludarabin	Intravenøs	Oralt	Oralt
Syklofosamid	Intravenøs	Oralt	Oralt
Rituksimab	Intravenøs	Intravenøs	Intravenøs
Behandlingsvarighet			
Fludarabin	Inntil 6 sykluser	Alle 6 behandlingssykluser	Iht. fagekspert gjennomfører ikke alle pasienter hele kuren med FCR, et fåtall avslutter pga. toksisitet, mens omtrent 15-20 % har komplett remisjon ved kur 4
Syklofosamid	Inntil 6 sykluser	Alle 6 behandlingssykluser	
Rituksimab	Inntil 6 sykluser	Alle 6 behandlingssykluser	
Relativ doseintensitet	94,3 %	94,3 %	Ikke kjent
Premedisinerer og samtidig behandling			
Fludarabin	Syklus 1 og 2: p.o. allopurinol 300 mg/dag dag 1 – 14 før trippelbehandlingen.	800 mg Bactrim tre ganger ukentlig og 500 mg Zelitrex daglig. Granulocyt- kolonistimulerende faktor (G-CSF, Ziextenzo), 24 timer etter kjemoterapi	Ved FCR-behandling anbefales infeksjonsprofylakse (Bactrim) og transfusjon med bestrålte blodprodukter, men ikke rutinemessig virusprofylakse. G-CSF brukes ikke rutinemessig i Norge.
Syklofosamid	Behandlingsstart-52 uker: Profylaktisk antibiotika (Bactrim og acyclovir). Antiemetiske medisiner før kjemoterapi.		
Rituksimab	Kortikosteroider (syklus 1 og 2), antihistaminer og paracetamol før rituksimab.		
Påfølgende behandling			
Fludarabin	Ikke levert	50 % av pasientene mottar ibrutinib og 50 % mottar venetoklaks kombinert med rituksimab	Flere pasienter mottar BCL-2- hemmer enn BTKI-hemmer. BTK- hemmeren som er rangert høyest i anbudet, akalabrutinib, ventes å være mest i bruk
Syklofosamid			
Rituksimab			

Forkortelser: p.o.: peroral, i.v.: intravenøs

3.5.2 Legemiddelverkets vurdering

I modellen er det antatt at pasientene får alle 6 behandlingssyklusene med FCR, dette er ikke i samsvar med ECOG1912 studien eller norsk klinisk praksis. I ECOG1912 ble 30 % av pasientene seponert på grunn av bivirkninger eller andre årsaker. Det hadde vært å foretrekke om TTD-kurvene ble brukt for å modellere behandlingsvarighet for FCR-armen. En reduksjon på 30 % i kostnader for behandlingssyklus 2 til 6 gir ikke store utslag på resultatet i analysen, så Legemiddelverket beholder Janssen sin modellering av FCR. Legemiddelverket har valgt å legge til grunn antagelsene fra Janssen om tilleggsbehandling ved FCR, da endring av dette ikke gir større utslag på resultatet i den helseøkonomiske modellen.

Påfølgende behandling

I norsk klinisk praksis er det forventet at en større andel får BCL-2-hemmer enn en BTK-hemmer som påfølgende behandling, dessuten er det ikke behov for at alle pasientene mottar behandling etter FCR. I modellen gis det påfølgende behandling ved progresjon, som samsvarer med det som gjøres i norsk klinisk praksis. En medisinsk fagekspert anslo at en større andel ville motta BCL-2-hemmer enn ibrutinib ved progresjon etter FCR, men synes det var utfordrende å gi et estimat på hvor mye større andel. Legemiddelverket legger derfor til grunn at en litt større andel, 65 %, mottar venetoklaks etter FCR. Dette estimatet er usikkert, så vi vil vise scenarioanalyser som belyser ulike andeler av venetoklaks og BTK-hemmer etter behandling med FCR. Janssen har lagt til grunn ibrutinib som BTK-hemmeren som påfølgende behandling etter FCR, men det er BTK-hemmeren akalabrutinib som er rangert som førstevalg i gjeldende anbud. Medisinsk fagekspert har oppgitt at det er dagens anbudsvinner som hovedsakelig brukes, så Legemiddelverket endrer fra ibrutinib til akalabrutinib. Spesialitsgruppen tilknyttet onkologianbudet som er satt opp av Sykehusinnkjøp anser ibrutinib og akalabrutinib som likeverdige. (6, 8) Denne konklusjonen støttes av en randomisert kontrollert fase 3 studie (en ikke-underlegenhetsstudie) som viste at akalabrutinib ikke er dårligere enn ibrutinib ved tidligere behandlet KLL når det gjelder PFS (HR på 1,00 (KI 0,79-1,27) og OS (HR) på 0,82 (KI 0,59-1,15) (9).

Som for intervensjonsarmen, har Legemiddelverket heller ikke mottatt dokumentasjon på påfølgende behandling fra ECOG1912, noe som gjør at vi ikke kan vurdere om den helseøkonomiske analysen er i samsvar med stuedata.

Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket legger til grunn Janssen sin modellering av FCR, men endrer på følgende antagelser for modellering av påfølgende behandling:

- Kostnader av BTK-hemmeren akalabrutinib fremfor ibrutinib. Effekten er den samme.
- 65 % BCL-2-hemmer og 35 % BTK-hemmer fremfor 50 % BCL-2-hemmer og 50 % BTK-hemmer. Dette fører til økte kostnader i FCR-armen, mens effekten er uendret.

3.6 Kliniske utfallsmål og implementering i helseøkonomisk modell

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) i første behandlingslinje (PFS1), og PFS i andre behandlingslinje (PFS2). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

Effektdata for PFS1 og død i modellen baserer seg på forløpsdata for PFS og OS fra ECOG1912 studien. PFS2 er basert på en ekstern studie, HELIOS, og en forankret matchende-justert indirekte sammenligning

(MAIC) av HELIOS versus MURANO, avhengig av hva slags behandling pasientene mottar. Kaplan-Meier (KM)-kurvene er framskrevet utover oppfølgingstiden i studiene med parametriske forløpsdatakurver avhengig av behandlingsarmene for å estimere andelen pasienter i de fire helsestadiene i den helseøkonomiske modellen gjennom modellens tidshorisont.

For framskrivning av PFS1 og OS er følgende parametriske kurver tilgjengelig i modellen: eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull. For PFS2 er det ikke mulig å endre på framskrivning.

Janssen undersøkte parametriske kurvetilpasning til KM-dataene for PFS1 og OS fra ECOG1912 som beskrevet i tabellen under.

Tabell 10. Undersøkelse av parametriske kurvetilpasning.

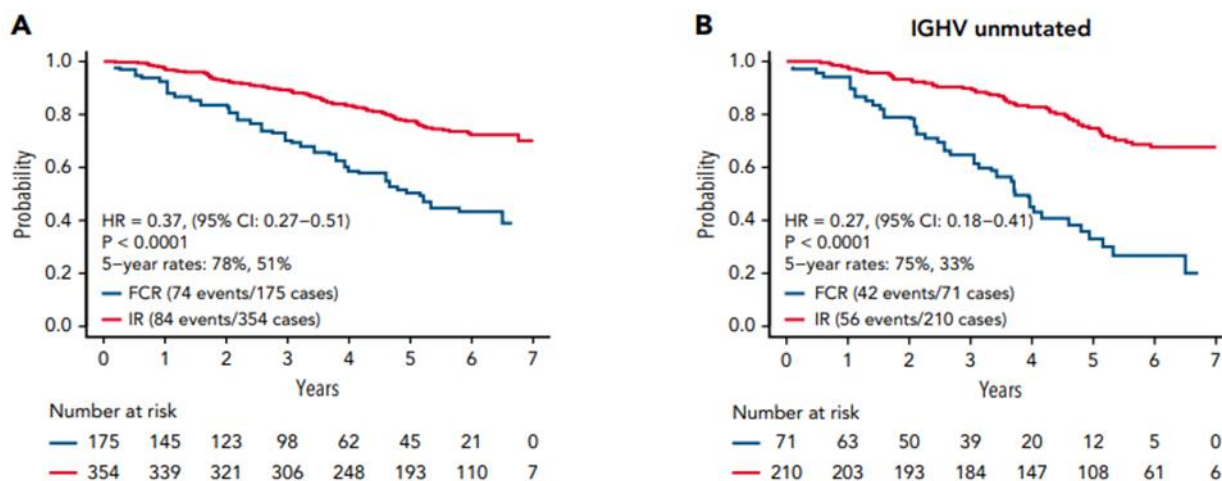
Undersøkelse	Levert
Teste antagelsen om proporsjonal hasard ved (for alle parametriserte endepunkter): <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter ved (for alle parametriserte endepunkter): <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra ECOG1912 og de ulike parametriske kurvene.	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra ECOG1912 for alle parametriserte endepunkter)	Kun glattet plott.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja, ekstern validitet av framskrivningen av OS basert på CLL8 studien

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse ved første behandlingslinje (PFS1)

3.6.1.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære (PFS i ITT-populasjonen) og det sekundære (OS i ITT-populasjonen) endepunktet ble nådd ved den første interimanalysen (datakutt 2018) i ECOG1912. Gitt den statistisk signifikante effekten, ble andre viktige sekundære endepunkter testet inferensielt. PFS i høyrisikopopulasjonen (TP53-mutasjon, del 11q eller umutert IGHV-gen) var også statistisk forskjellig i interimanalysen, men testprosedyren stoppet ved utfallsmålet QoL som ikke viste forskjell mellom armene. PFS i den umuterte IGHV-populasjonen ble ikke inkludert i den hierarkiske testingen, og resultatene er kun deskriptive.

Ved det siste datakuttet (9.august 2021) var 24 % døde eller progredierte blant pasienter som fikk IR, sammenlignet med 42 % på FCR. HR for PFS var 0,37 (95 %CI 0,27-0,51) i ITT-populasjonen (statistisk signifikant) og 0,27 (95 % 0,18-0,41) i den umuterte IGHV-populasjonen (deskriptiv analyse) (Figur 4).



Figur 4: Kaplan-Meier kurver for PFS for ibrutinib + rituksimab (rød) sammenlignet med FCR (blå). Venstre figur viser resultater for totalpopulasjonen, mens høyre figur viser resultatene for pasienter med umutert IGHV-gen. ECOG1912, 5.8 års oppfølgingstid (Schanafelt et al, 2022 (1)).

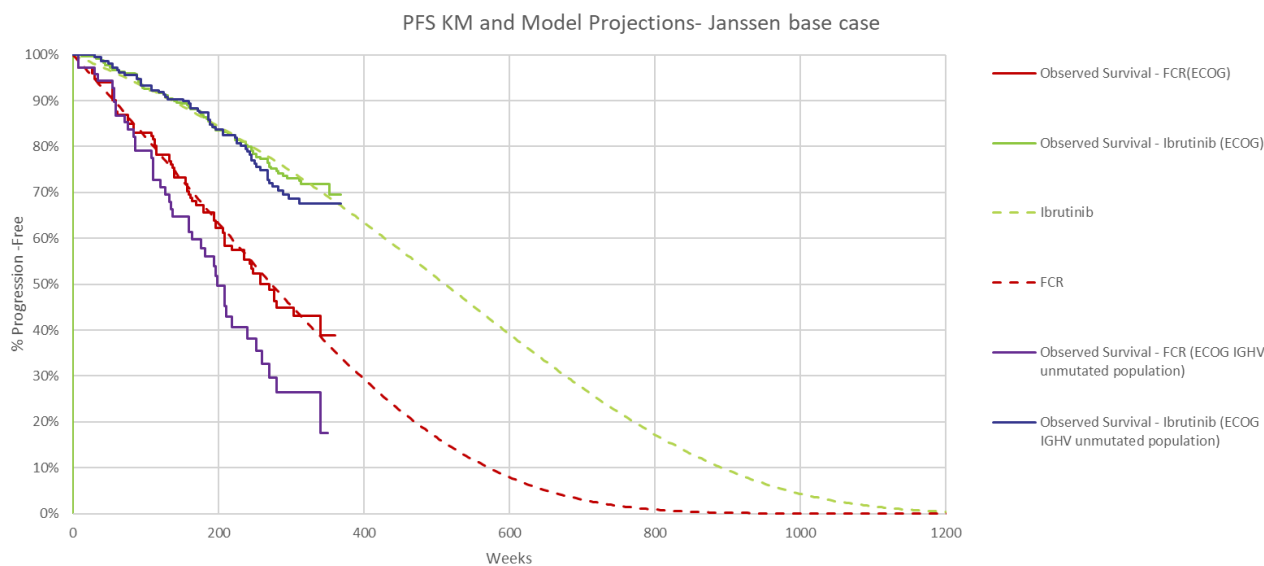
3.6.1.1.2 Implementering av PFS1 i innsendt helseøkonomisk modell

PFS1 for totalpopulasjonen

Janssen har valgt å tilpasse parametriske funksjoner felles til begge armer (dvs. avhengig modellering). De har levert proporsjonal effektdiagnostikk (log-kumulativt hasardplott, Schoenfeld-residualplott og Quantile-Quantile-plott) for å støtte antagelse om proporsjonalitet (Appendiks 1).

Blant syv standard parametriske funksjoner, valgte Janssen Gompertz som sin grunnanalyse, men dette valget var ikke eksplisitt begrunnet. I den opprinnelige innsendingen (basert på 2018 datakuttet fra ECOG1912) ble valg av funksjon for ekstrapoleringen støttet av FCR-armen fra CLL8-studien som hadde 6-års oppfølgingstid (Appendiks 1). Imidlertid er ECOG1912 og CLL8 forskjellige på flere måter som er viktig for prognosen hos pasientene. CLL8 hadde ikke en øvre grense når det gjelder alderskvalifisering (mens ECOG1912 begrenset kvalifisering ved 70 års alder), og ekskluderte heller ikke pasienter med del17p (som var et eksklusjonskriterium i ECOG1912). Dette resulterte i at CLL8-populasjonen hadde en litt høyere medianalder (61 vs. 57) med et alderspenn på opptil 81 år (mot 70 år), hvorav 10 % hadde del17p, sammenlignet med 0,4 % i ECOG1912. Man kan derfor forvente at PFS kan være bedre i ECOG1912 enn i CLL8.

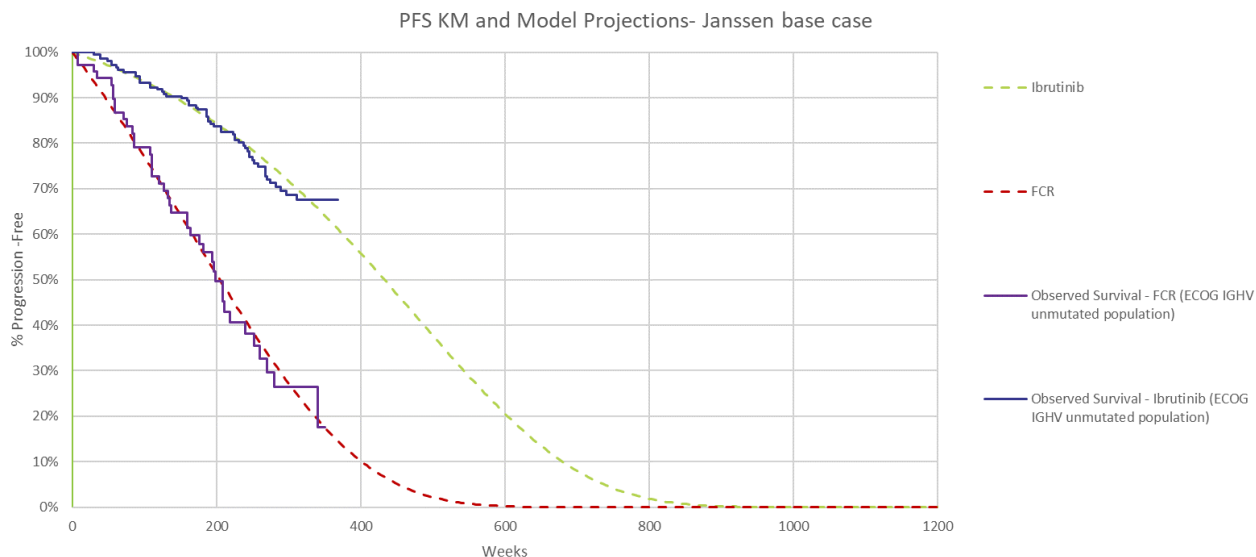
Den langsiktige ekstrapoleringen av PFS med Gompertz er presentert i Figur 5.



Figur 5: Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Gompertz) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.

PFS1 for subgruppen med umutert IGHV-gen

Som ovenfor har Janssen valgt å tilpasse parametriske funksjoner felles til begge armer (dvs. avhengig modellering) på grunn av proporsjonaliteten til behandlingseffekten. Gompertz ble valgt som Janssen sin grunnanalyse (Figur 6), men dette valget var ikke eksplisitt begrunnet.

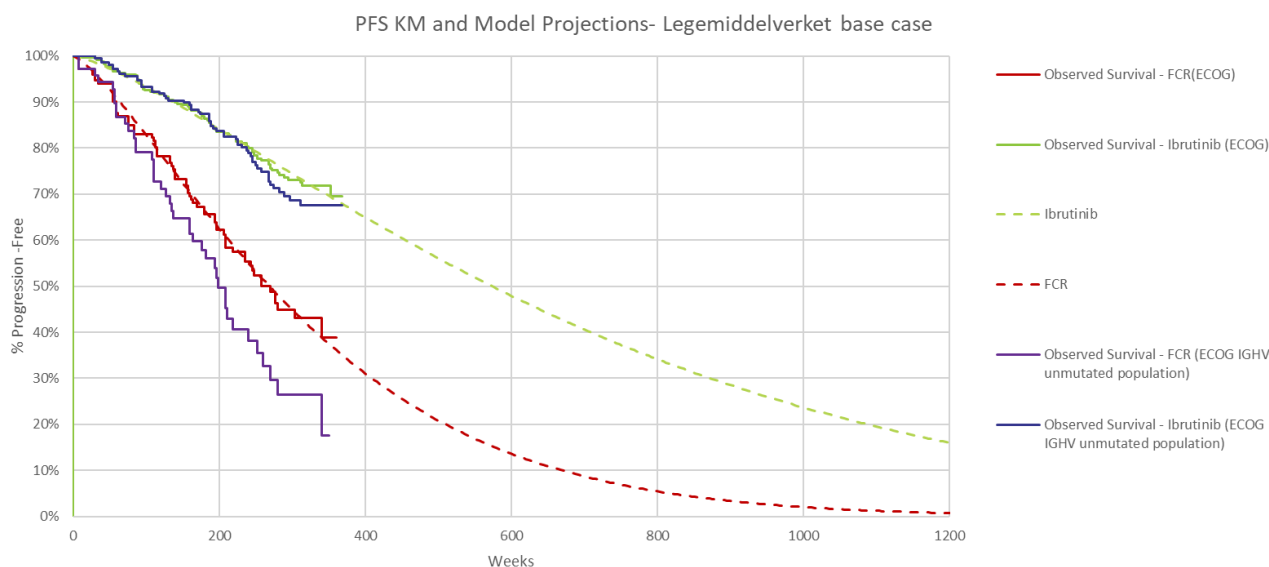


Figur 6 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Gompertz) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.

3.6.1.1.3 Legemiddelverkets vurdering

PFS1 for totalpopulasjonen

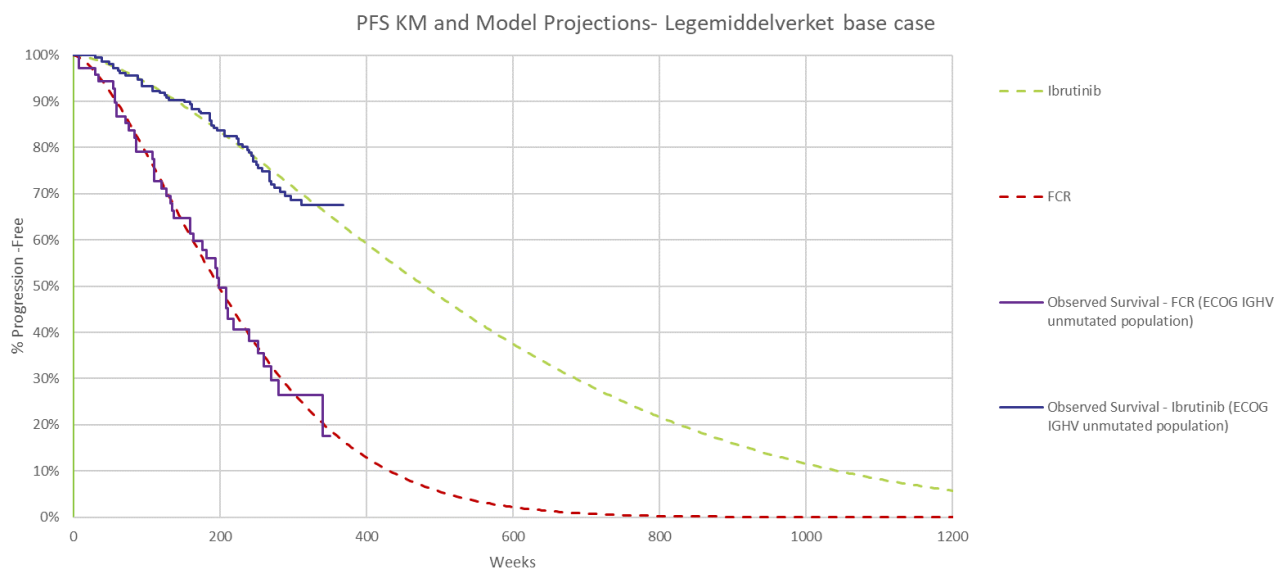
Janssen valgte å tilpasse Gompertz felles i begge armer. Proporsjonaliteten i hasarden støttes av diagnostiske tester og kan i teorien aksepteres. Men på grunn av de ulike virkningsmekanismene mellom armene, mener Legemiddelverket at uavhengig tilpassede funksjoner ikke kan utelukkes dersom den visuelle tilpasningen av avhengig modellering er dårlig. Avhengig Gompertz har en av de dårligste matematiske tilpasningene og så overraskende ut til å være den mest pessimistiske funksjonen for ibrutinib. Avhengig Weibull og loglogistisk er funksjonene med best matematisk tilpasningen til observerte data (laveste AIC og BIC). Gamma med lav AIC og BIC er ikke tilgjengelig i modellen. Loglogistisk så ut til å overestimere KM-kurven i FCR-armen, mens Weibull hadde den beste visuelle tilpasningen og ble valgt for Legemiddelverkets hovedanalyse (Figur 7). Weibull sin hasardfunksjon var også stort sett på linje med hasarden fra ECOG1912 (Appendiks 1). Til slutt var PFS i FCR-armen noe bedre med Weibull sammenlignet med Gompertz, og var mer i samsvar med CLL8-studieresultatene og ekstrapoleringen av PFS fra CLL8.



Figur 7 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.

PFS1 i subgruppen med umutert IGHV-gen

Proporsjonaliteten i hasarden støttes av diagnostiske tester og kan i teorien aksepteres. Janssen valgte Gompertz som sin grunnanalyse til tross for dårlig matematisk tilpasning. Visuelt passet Gompertz, Weibull, generalisert gamma og gamma godt til FCR KM-dataene, men Gompertz ser ut til å underestimere projeksjoner av PFS for ibrutinibarmen. I samsvar med ITT-populasjonen valgte Legemiddelverket Weibull på grunn av den beste matematiske tilpasningen og for å unngå at kurvene krysser med ITT-ekstrapoleringen (Figur 8). Weibulls hasardfunksjon var også stort sett på linje med hasarden fra ECOG1912 (Appendiks 1).



Figur 8 Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.

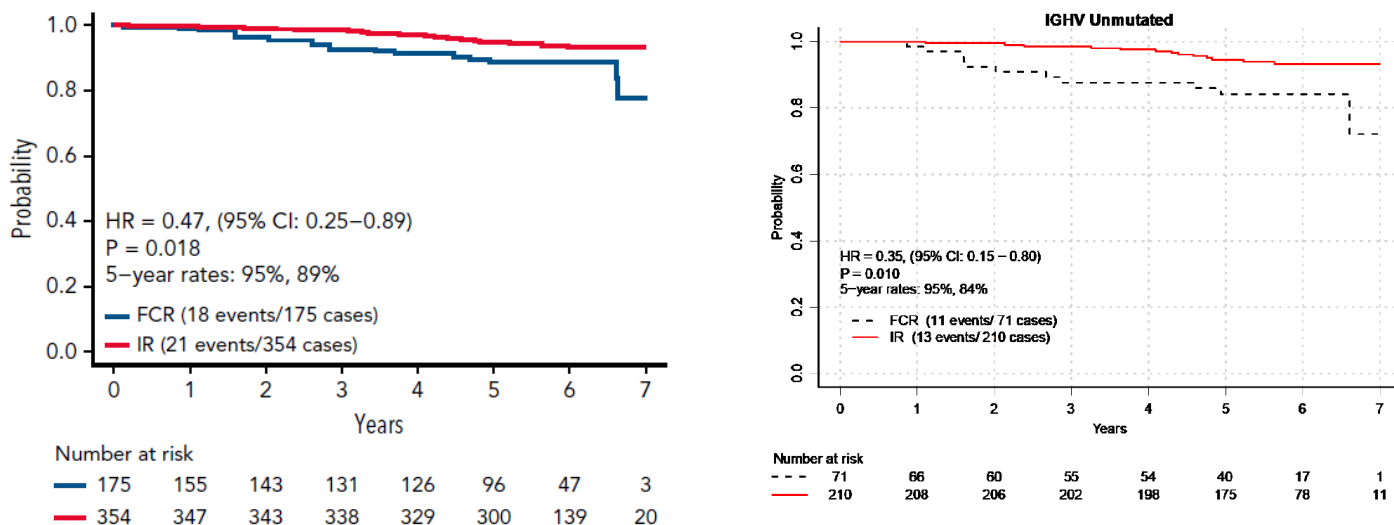
Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av PFS i første behandlingslinje

Legemiddelverket bruker avhengig Weibull i stedet for avhengig Gompertz for å framskrive PFS1 pga. bedre matematisk og visuell tilpasning til KM-dataene. Dette gir en større differanse i PFS, sammen med økning av kostnader forbundet med behandling i ibrutinib armen.

3.6.1.2 Totaloverlevelse

3.6.1.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved det siste datakuttet (9.august 2021) var 6 % av pasienter som fikk IR døde, sammenlignet med 10 % på FCR. HR for OS var 0,47 (95 % KI 0,25-0,89) i ITT-populasjonen (statistisk signifikant) og 0,35 (95 % 0,15-0,80) i populasjonen med umutert IGHV-gen (deskriptiv analyse) (Figur 9).



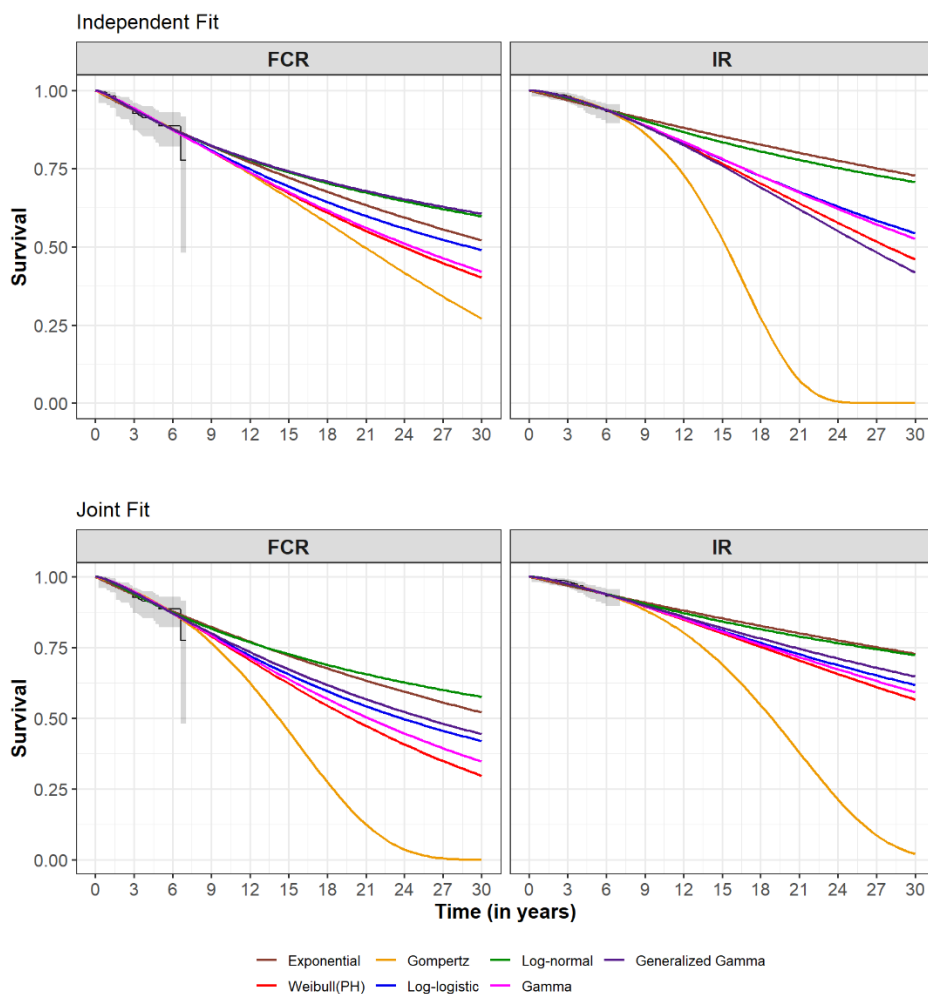
Figur 9 Kaplan-Meier kurver for OS for ibrutinib + rituksimab (rød) sammenlignet med FCR (blå). Venstre figur viser resultater for totalpopulasjonen, mens høyre figur viser resultatene for pasienter med umutert IGHV-status. ECOG1912, 5,8 års oppfølgingstid (1).

3.6.1.2.2 Implementering av totaloverlevelse (OS) i helseøkonomisk modell

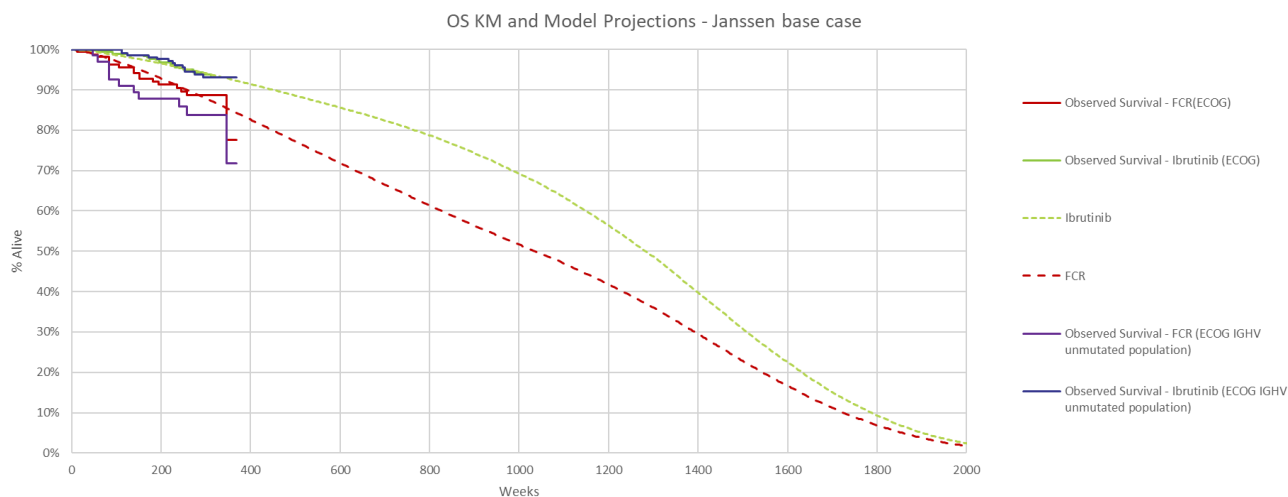
OS i totalpopulasjonen

Janssen har valgt å tilpasse parametriske funksjoner felles til begge armer (dvs. avhengig modellering). De har levert proporsjonal effektdiagnostikk for å støtte antakelsen om proporsjonalitet (Appendiks 1). Janssen hevder at det er en begrenset statistisk styrke ved å estimere funksjonene separat for hver behandlingsarm fordi OS-hendelsene ikke er modne.

Blant syv standard parametriske funksjoner har Janssen anvendt avhengig Weibull i sin grunnanalyse, som er det mest konservative av de plausible ekstrapoleringene (Figur 10 og Figur 11), og har god matematisk passform. I den økonomiske modellen er alle projeksjonene av OS avgrenset av mortalitetsrisikoen i den norske generelle befolkningen.



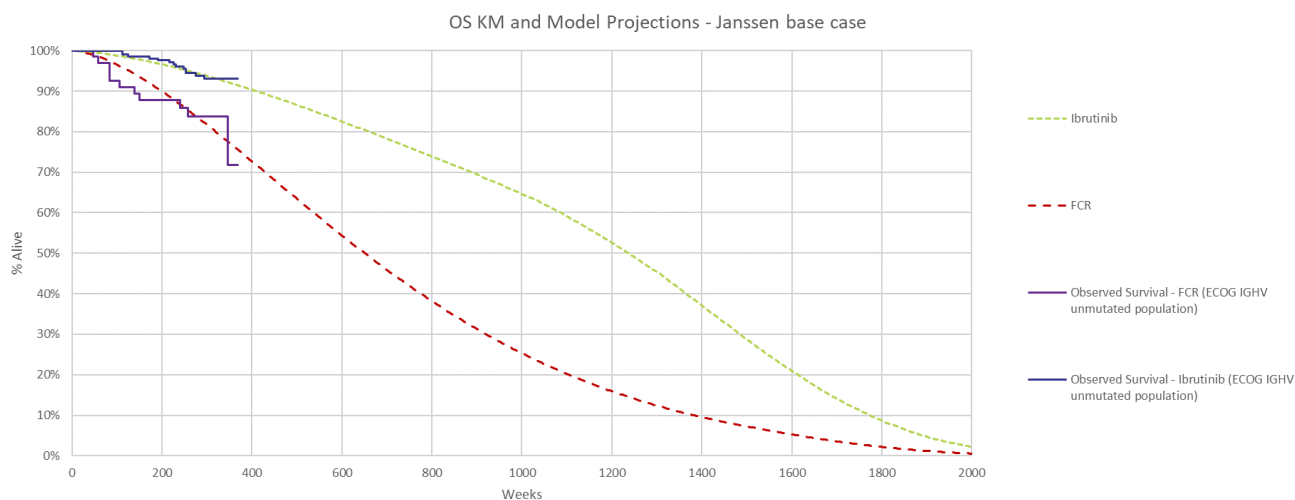
Figur 10 Langsiktig ekstrapolering av OS med uavhengige parametriske funksjoner (topp) og avhengige parametriske funksjoner (nederst). Basert på ITT-populasjonen, ECOG1912, 5.8 års oppfølgingstid.



Figur 11 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.

OS i subgruppen med umutert IGHV-gen

Som ovenfor har Janssen valgt å tilpasse parametriske funksjoner felles til begge armer (dvs. avhengig modellering) på grunn av proporsjonaliteten til behandlingseffekten. Avhengig Weibull ble valgt som deres grunnanalyse (Figur 12) som er den mest konservative av de plausible ekstrapoleringene.



Figur 12 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Janssen sitt valg av framskrivningskurve (avhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for den umuterte IGHV-populasjonen.

3.6.1.2.3 Legemiddelverkets vurdering av OS

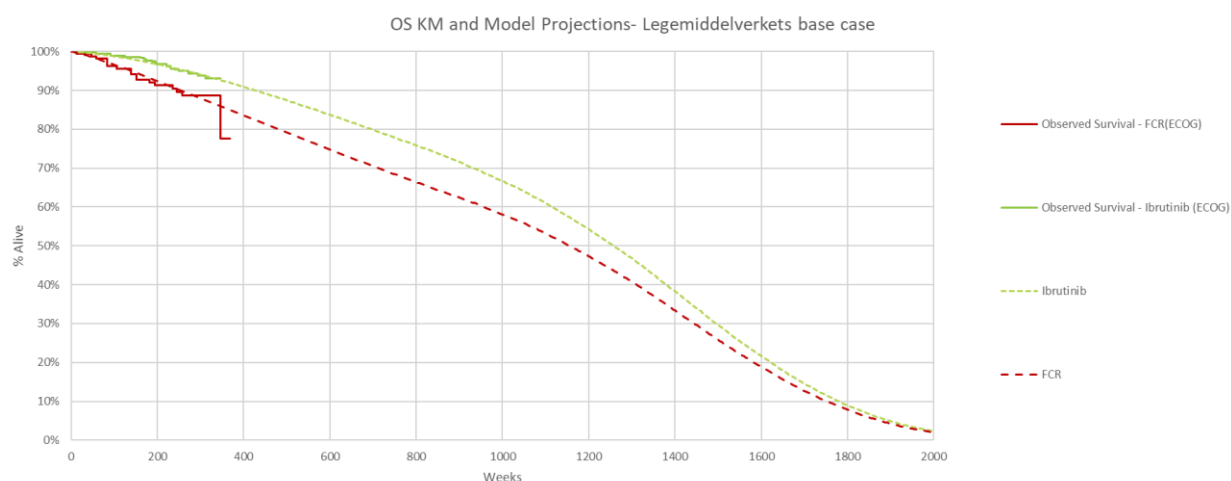
OS i totalpopulasjonen

Med 18 hendelser (10 %) i FCR-armen og 21 hendelser (6 %) i IR-armen, anses OS-dataene som svært umodne. Dette gjenspeiles i det brede spekteret av langsiktige OS-estimater i begge armer (Figur 10). I tillegg anses proporsjonal effektdiagnostikk som upålitelig på grunn av det lave antallet hendelser, og Legemiddelverket mener dette derfor ikke kan informere modellvalget.

Følgelig var det parametriske funksjonsutvalget i FCR-armen basert på den kliniske vurderingen og sammenligningen med den generelle befolkningens overlevelse. En medisinsk fagekspert konsultert av

Legemiddelverket forventer ikke langsiktig OS-fordel av ibrutinib (etterfulgt av BR) vs. FCR (etterfulgt av en BTK-hemmer). I tillegg antydte den medisinske ekspertene at en 25-års overlevelse i FCR-armen på 25 % kan være rimelig, men dette er et vanskelig anslag å gi. Alle de avhengige parametriske funksjonene tilgjengelig i den økonomiske modellen resulterer i en økt OS-gevinst over tidshorizonten. Legemiddelverket vurderer at dette er usannsynlig.

For å finne en mer plausibel modellering av OS etterspurte Legemiddelverket en oppdatert modell med uavhengig modellering av parametriske funksjoner. Bortsett fra generalisert gamma som hadde en dårlig BIC-score, var de matematiske tilpasningene av de andre uavhengige parametriske funksjonene til KM-dataene like. Legemiddelverket valgte uavhengig Weibull for begge armene. Weibull funksjon ga det mest konservative overlevelsesestimater i FCR-armen som var mest på linje med den medisinske fagekspertens estimat. I tillegg resulterte Weibull tilpasset begge armer i en avtagende OS-fordel over tid som ble ansett som klinisk plausibel. Til slutt testet Legemiddelverket om tilpasning av Weibull til FCR-armen og forskjellige funksjoner til ibrutinib-armen ville redusere OS-fordelen, men fant ut at bruk av Weibull i begge armer gir den minste OS-fordelen og som er i tråd med innspill fra medisinske fagekspertene.



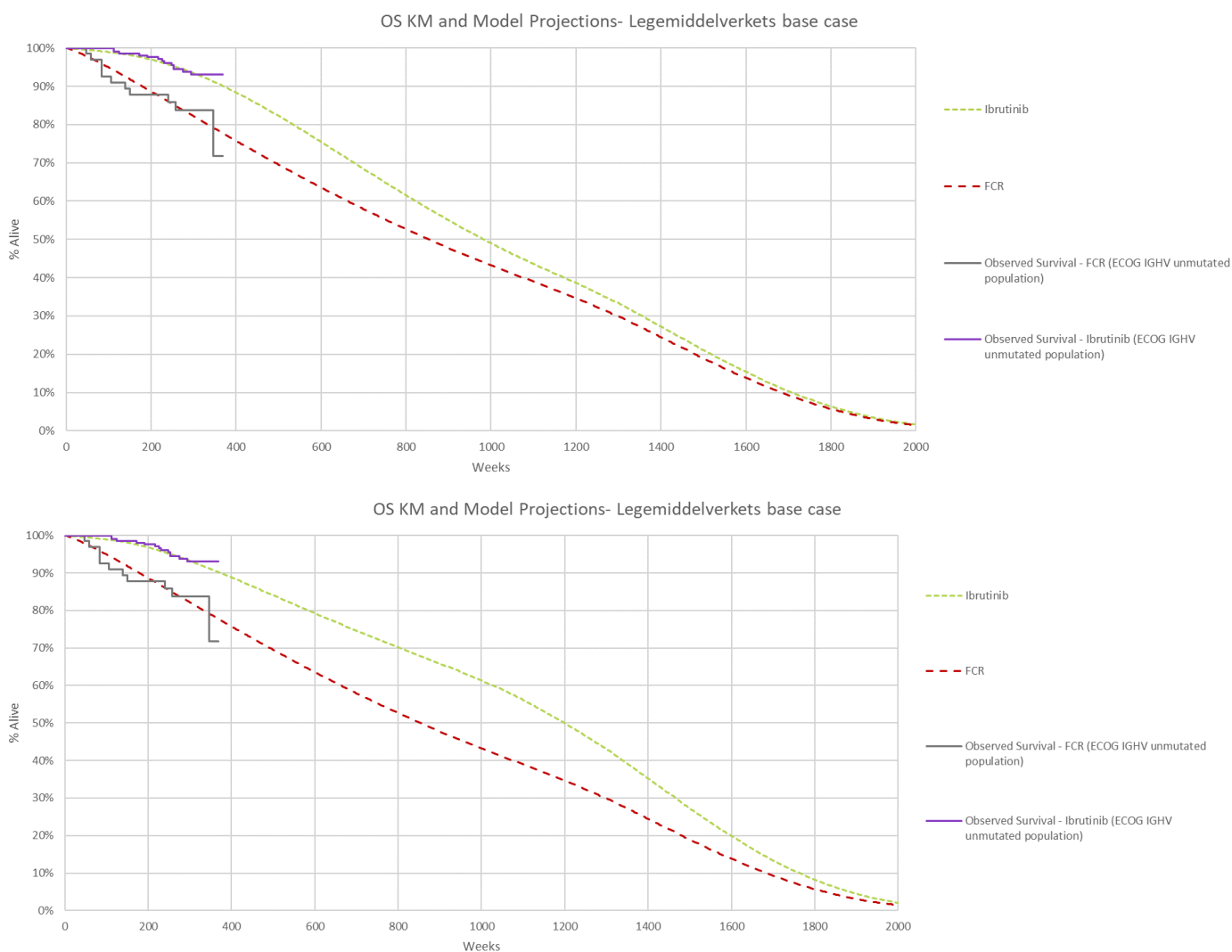
Figur 13 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig Weibull) for ibrutinib (grønn) og FCR (rød) for totalpopulasjonen.

OS i den umuterte IGHV-populasjonen

Med 11 hendelser (15 %) i FCR-armen og 13 hendelser (6 %) i IR-armen, anses OS-dataene som svært umodne, og proporsjonal effektdiagnostikk som upålitelig. Avhengig Weibull valgt av Janssen gir en økende OS-fordel over tid som ikke er klinisk støttet. I tillegg passer avhengig Weibull dårlig til KM-dataene i FCR-armen (Figur 12).

Legemiddelverket undersøkte om andre avhengige funksjoner ville gi en mindre OS-gevinst og en bedre passform, men ingen oppfylte disse betingelsene. Legemiddelverket utforsket derfor uavhengig ekstrapolering. Det er rimelig at populasjonen med umutert IGHV-gen har en parametriske funksjon tilpasset FCR-armen som resulterer i lavere overlevelsesestimater enn hos ITT-populasjonen. Uavhengig Weibull og Gompertz oppfylte disse kravene, men Weibull var mer pessimistisk og mest logisk sammenlignet med funksjonsvalget for ITT-populasjonen, og ble derfor valgt for FCR. For ibrutinib-armen fører uavhengig Weibull til at den ekstrapolerte kurven for ibrutinib krysser den ekstrapolerte kurven til FCR. Derfor ble andre funksjoner undersøkt for ibrutinib. Loglogistisk og lognormal ga en god visuell tilpasning til KM-data for ibrutinib (Figur 14). Loglogistisk funksjon resulterte i en avtagende langsiktig OS-fordel, mens lognormal funksjon resulterte i en kontinuerlig langsiktig OS-fordel. Både loglogistisk og

lognormal økte inkrementelle leveår (henholdsvis 1,356 og 2,216) sammenlignet med inkrementelle leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse for ITT-populasjonen (1,148), noe som er plausibelt gitt den større behandlingseffekten av IR i den umuterte IGHV-populasjonen. Gitt usikkerheten rundt den langsiktige ekstrapoleringen og den store påvirkning på IKER, har Legemiddelverket valgt å vekte IKER-ene fra lognormal og logistisk tilpasset ibrutinib-armen. Dette gjøres ved å ta et gjennomsnitt mellom helseeffektene og kostnadene som kommer fra modelleringen til de to ulike parametriseringene.



Figur 14 Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med Legemiddelverket sitt valg av framskrivningskurver for den umuterte IGHV-populasjonen: en vektet IKER fra (1) Weibull for FCR og loglogistisk for ibrutinib (topp), og (2) Weibull for FCR og lognormal for ibrutinib (nederst).

Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av OS

Legemiddelverket godtar ikke modellering av OS med avhengig Weibull da det gir en økende OS-fordel over tid som ikke anses som klinisk plausibel.

I ITT-populasjonen velger Legemiddelverket uavhengig modellert Weibull i stedet for avhengig Weibull.

I populasjonen med umutert IGHV-gen velger Legemiddelverket å vekte IKER-ene mellom: (1) Weibull i FCR-armen og lognormal i ibrutinib-armen, og (2) Weibull i FCR-armen og loglogistisk i ibrutinib-armen.

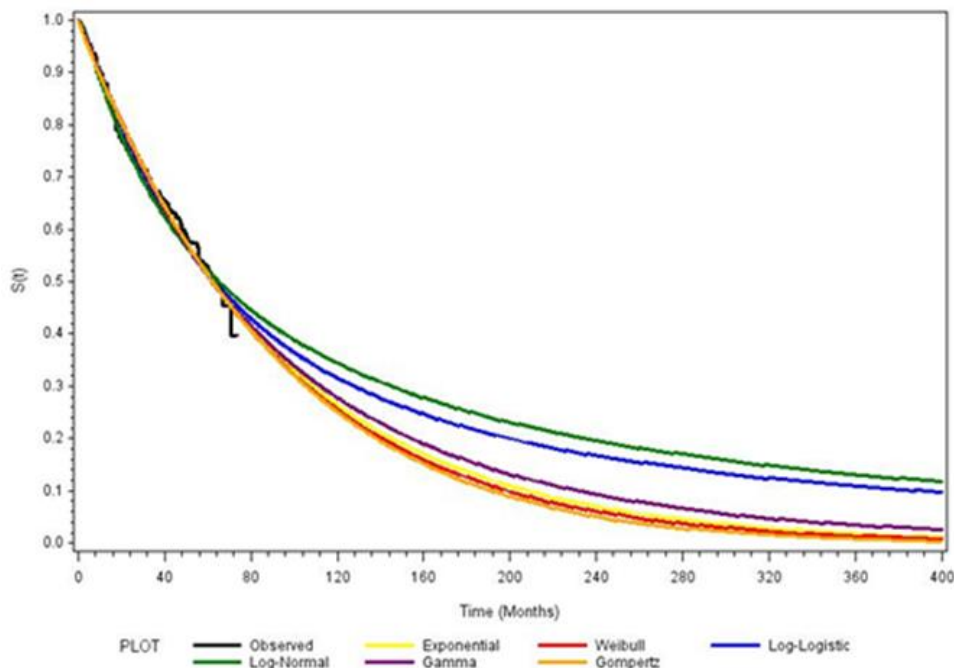
3.6.1.3 Progresjonsfri overlevelse ved andre behandlingslinje (PFS2)**3.6.1.3.1 Implementering av PFS2 i helseøkonomisk modell**

Pasienter som opplever sykdomsprogresjon og ikke dør under førstelinjebehandling fortsetter til helsetilstanden etter progresjon hvor de får annenlinjebehandling (PFS2). PFS2 ble ikke rapportert i ECOG1912. For å modellere PFS2 i den økonomiske modellen har Janssen brukt PFS-resultater fra ibrutinib+BR-(I+BR)-armen fra HELIOS-studien i tidligere behandlede KLL-pasienter (10, 11). I modellen er ibrutinib+BR referansekurven for forskjellige andrelinjebehandlinger, hvor relativ effekt blir estimert ved å applisere hasard ratio (HR) til referansekurven. PFS for ibrutinib i andre linje (etter FCR) ble antatt å være den samme som ibrutinib + BR-armen i HELIOS-studien. HR for BR (etter ibrutinib) ble også informert av HELIOS-studien (10). HR for venetoklaks + rituximab ble informert av en forankret matchende-justert indirekte sammenligning (MAIC) (Janssen, data på fil). PFS2 er kun brukt for å beregne kostander og nyttevekter av andrelinjebehandling. PFS2 påvirker ikke totaloverlevelse i den økonomiske modellen.

Tabell 11 Janssens modellering av PFS2 basert på HELIOS-studien (10).

Subsequent treatment	PFS HR (95%CI)	Source	Comment
Ibrutinib arm: 100% BR	I+BR vs. BR, HR: 0.21 (0.16, 0.27)	HELIOS (Fraser et al., 2019).	Reference curve: PFS of patients treated with ibrutinib + BR from the HELIOS trial (Fraser et al., 2019, Fraser et al., 2020).
FCR arm: 50% ibrutinib	I+BR vs. I HR: 1.00	Assumed the same as Ibrutinib + BR in HELIOS trial	
FCR arm: 50% Venetoclax+rituximab	I+BR vs V+R, HR: 1.03 (0.52, 2.21)	Anchored MAIC (HELIOS vs. MURANO) (Janssen, data on file)	

For å ekstrapolere PFS i I+BR-armen fra HELIOS utover KM-kurvene basert på fem års oppfølging, tilpasset Janssen standard parametriske funksjoner og valgte eksponentiell på grunn av laveste AIC/BIC. Den visuelle tilpasningen til standard parametriske funksjoner er presentert i Figur 15.



Figur 15 KM-kurve fra IBR-armen i HELIOS og parametriske kurver

3.6.1.3.2 Legemiddelverkets vurdering

Janssen hadde ikke data på PFS etter progresjon på ibrutinib eller FCR i ECOG1912. I stedet antok de at PFS rapportert i IBR-armen til HELIOS-studien utført på pasienter med residiverende eller refraktær (r/r) KLL eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) ville være representativ for PFS2 i den økonomiske modellen. Som vurdert i kapittel 3.5.3 er akalabrutinib dagens anbudsvinner og vil hovedsakelig bli brukt i stedet for ibrutinib etter FCR i norsk klinisk praksis. Derfor vil bruken av akalabrutinib PFS-kurver være mer relevant. En direkte sammenligning av akalabrutinib og ibrutinib i en randomisert ikke-underlegenhetsstudien (ELEVATE RR) hos r/r KLL-pasienter viser imidlertid at legemidlene er like når det gjelder PFS(8).(8)

Bruken av HELIOS for å modellere PFS2 krever vurdering av sammenlignbarhet av populasjonene i ECOG1912 og HELIOS. HELIOS var en fase 3 RCT av I+BR vs placebo + BR hos pasienter med r/r KLL eller SLL uten delesjon 17p. Samlet sett er Legemiddelverket enig i at pasientpopulasjonen i HELIOS var lik nok den i ECOG1912. Pasientene i HELIOS var eldre (gjennomsnittsalder på 63 vs. 56 i ECOG1912), men dette forventes i en senere behandlingslinje. I HELIOS hadde de fleste pasientene (81 %) umutert IGHV-gen som antas å være tilsvarende som i ECOG1912. I tillegg mottok 75 % av pasientene i HELIOS fludarabinbasert regime som tidligere behandling, og pasienter som tidligere fikk ibrutinib eller andre BTK-hemmere ble ekskludert, noe som støtter bruk av I+BR-armen fra HELIOS som referansekurve for PFS2 i FCR-armen i modellen. Imidlertid bemerkes det også at 52 % av pasientene i HELIOS mottok 2 eller flere tidligere behandlingslinjer, og derfor er PFS2-referansekurven i den økonomiske modellen sannsynligvis underestimert.

Janssen antar at effekten av 2L ibrutinib (etter FCR) tilsvarer I+BR fra HELIOS (dvs. HR=1). Legemiddelverket aksepterer antakelsen da tillegg av rituksimab eller BR til ibrutinib ikke ser ut til å ha en ekstra effekt (12-14). Effekten av 2L BR (etter ibrutinib) antas å være 79 % (dvs. HR=0,21) dårligere enn I+BR, hentet direkte fra den randomiserte HELIOS studien. Legemiddelverket godtar dette effektestimatet, men bemerker at pasienter som tidligere har fått ibrutinib ble ekskludert fra HELIOS. Derfor kan det hende at PFS2 modellert for 2L BR ikke gjenspeiler PFS2 som ville blitt observert etter 1L

ibrutinib i ECOG1912. Til slutt antok Janssen at effekten av 2L venetoklaks+ rituksimab tilsvarer I+BR fra HELIOS (dvs. HR=1,03), basert på resultatene fra en forankret MAIC-analyse. Legemiddelverket aksepterer denne forutsetningen basert på resultatene av en stor nettverksmetaanalyse (NMA) av r/r KLL som viste at venetoklaks+ rituksimab ikke er statistisk signifikant forskjellig fra I+BR når det gjelder PFS (eller OS) (13).

Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av PFS i andre behandlingslinje

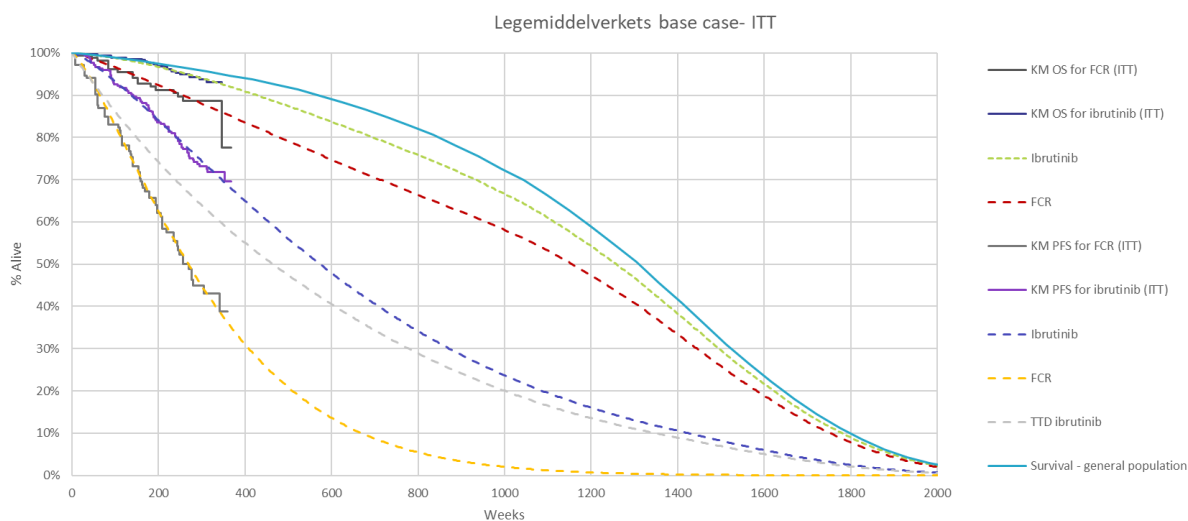
Siden eksterne data er brukt for PFS2-modelleringen, er det usikkerhet knyttet til PFS2. I mangel på andre alternativer for å modellere PFS2 har Legemiddelverket lagt til grunn Janssens modellering av PFS2 i denne saken.

3.6.1.4 Oppsummering av Legemiddelverkets valg av parametriske funksjoner

For totalpopulasjonen har Legemiddelverket valgt følgende parametriske funksjoner:

- PFS1: avhengig Weibull i stedet for avhengig Gompertz
- OS: uavhengig Weibull i stedet for avhengig Weibull
- PFS2: I+BR-arm fra HELIOS som referansekurve, ekstrapolert med eksponentiell, som i Janssens grunnanalyse

Langsiktige framskrivninger med Legemiddelverkets valg av parametriske funksjoner sammenstilt med overlevelseskurve for den generelle befolkningen er presentert i Figur 16.



Figur 16 Langsiktig PFS, OS og TTD ekstrapolering i Legemiddelverkets hovedanalyse for totalpopulasjonen.

For den umuterte IGHV-populasjonen har Legemiddelverket valgt følgende parametriske funksjoner:

- PFS1: avhengig Weibull i stedet for avhengig Gompertz
- OS: vektet IKER mellom: (1) Weibull for FCR, loglogistisk for ibrutinib, og (2) Weibull for FCR, lognormal for ibrutinib i stedet for avhengig Weibull
- PFS2: I+BR-arm fra HELIOS som referansekurve, ekstrapolert med eksponentiell, som i Janssen sin grunnanalyse

3.6.2 Sikkerhet

3.6.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultater for sikkerhetsdata som er benyttet i Janssen sine analyser er basert på datakutt fra 2019 med median oppfølgingstid på 36,6 måneder. Behandlingsrelaterte bivirkninger fra det oppdaterte datakuttet er presentert i tabellen under.

Tabell 12: Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 til 5 som oppstod hos $\geq 2\%$ av pasientene rapportert gjennom studieperioden til ECOG1912 (oppdatert datakutt).

	Ibrutinib + rituximab, % (n = 352)	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab, % (n = 158)	P value
Anemia	4.3	15.8	<.001
Arthralgia	5.4	0.6	.011
Diarrhea	2.6	0.6	.185
Fatigue	2.0	2.5	.745
Hemolysis	0	2.5	.009
Hypertension	11.4	1.9	<.001
Leukocytosis	9.7	0.6	<.001
Lymphocyte count decreased	6.8	65.2	<.001
Lymphocyte count increased	28.1	13.9	<.001
Neutrophil count decreased	28.4	45.6	<.001
Platelet count decreased	3.4	16.5	<.001
Rash maculo-papular	2.6	1.9	.762
White blood cell decreased	6.5	40.5	<.001
Infection	11.4	19.6	.018
Lung infection	4.5	2.5	.333
Febrile neutropenia	2.3	15.8	<.001
Sepsis	1.1	3.2	.144
Other infection	9.7	6.3	.237
Cardiac	7.7	0	<.001
Atrial fibrillation	4.5	0	.004
Other Cardiac*	4.3	0	.008
Any grade 3-5 treatment related AEs	73.0	83.5	.010

* Pericardial effusion, heart failure, chest pain-cardiac, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, atrial flutter, ventricular tachycardia, cardiac arrest.

Seponering på grunn av bivirkninger var på 11 % i ibrutinibarmen og 15 % i FCR-armen ved det første datakuttet. Bivirkninger som førte til dosereduksjoner var 13 % i ibrutinibarmen og 33 % i FCR-armen (dosereduksjoner ved rituximab var ikke tillatt). I ibrutinibarmen, hadde 138 av 352 (39 %) avsluttet behandlingen ved det oppdaterte datakuttet. Av totalpopulasjonen, avsluttet 10,5 % på grunn av sykdomsprogresjon eller død, 21,9 % på grunn av bivirkninger eller komplikasjoner og 6,8 % trakk seg fra studien eller avsluttet av andre grunner.

3.6.2.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer bivirkninger av grad 3 eller 4 som oppstod hos minst 5 % av pasientene i ECOG1912 (primære datakutt), se tabellen under. Janssen har inkludert nyttetape som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, omtalt i kapittel 3.6.3. Respektive kostnader er omtalt i kapittel 3.7.5. Det er ikke tatt hensyn til bivirkninger ved påfølgende behandling.

Tabell 13: Bivirkningsrater som inngår i den helseøkonomiske modellen (basert på datakuttet fra 2019)

	Ibrutinib	FCR
Anemia	7 %	15 %
Arthralgia	5 %	1 %
Atrial Fibrillation**	3 %	1 %
Febrile Neutropenia	2 %	16 %
Hyperglycemia	5 %	6 %
Hypertension	19 %	6 %
Infection*	11 %	8 %
Leukocytosis	16 %	4 %
Leukopenia	6 %	41 %
Lymphocytosis	58 %	31 %
Lymphopenia	10 %	67 %
Neutropenia/ granulo-cytopenia	32 %	45 %
Rash maculo-papular	3 %	5 %
Thrombo-cytopenia	5 %	18 %

*Ibrutinib infection includes: upper respiratory tract infection, skin infection, lung infection, sinusitis, urinary tract infection, rash pustular, sepsis, soft tissue infection, tooth infection, influenza, appendicitis, clostridium difficile infection, abscess limb, scrotal infection, pneumonia, penile infection, herpes zoster disseminated, human ehrlichiosis, kidney infection, lymph gland infection, parvovirus B19 infection, streptococcal bacteremia, and enterocolitis infectious.

*FCR infection includes: upper respiratory tract infection, skin infection, lung infection, sinusitis, urinary tract infection, sepsis, herpes zoster, enterocolitis infectious, pneumonia, and encephalitis.

**Atrial fibrillation does not meet the 5% threshold. It is an AE of special interest to ibrutinib and is included for face validity.

3.6.2.3 Legemiddelverkets vurdering

Totalt hadde FCR-armen noe høyere forekomst av bivirkninger grad 3-5 enn i ibrutinib-armen. Det hadde vært ønskelig om bivirkningene i modellen var basert på bivirkningsfrekvensen fra det oppdaterte datakuttet, i tråd med den modellerte effekten. Endringer i bivirkningsfrekvens har imidlertid liten innvirkning på resultatet, så Legemiddelverket velger å beholde Janssen sin modellering av bivirkninger. Merk at bivirkningene blir akkumulert slik at kostnadene og nyttetapet til bivirkningene inngår en gang i starten av modellen. Siden behandlingsvarigheten av ibrutinib og FCR er ulik (kontinuerlig over flere år sammenlignet med ca. ett halvt år) fører dette trolig til en underestimert av kostnader og nyttetap knyttet til bivirkninger i ibrutinibarmen. Samtidig vil de fleste pasientene stort sett ha bivirkninger i starten av behandlingene og de som er veldig plaget av bivirkninger vil trolig avslutte behandlingen.

Legemiddelverkets konklusjon om sikkerhet

Legemiddelverket legger til grunn de samme bivirkningsratene samme som Janssen i modellen.

3.6.3 Helsenytt/helsetap

3.6.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Janssen har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket har ikke vurdert dette inngående siden ingen av de identifiserte kildene er brukt som primærkilde for nyttevekter i modellen. Janssen har identifisert to ulike hovedkilder for helse relatert livskvalitet som er relevant for denne metodevurderingen. Den ene er EQ-5D-5L data fra ILLUMINATE som er justert til en yngre og friskere populasjon for å tilpasses populasjonen i ECOG1912. Den andre er Functional Assessment of Cancer Therapy- General Scale (IFACT-G) fra

ECOG1912, konvertert til EQ-5D-5L. Førstnevnte er anvendt i grunnanalysen til Janssen. Janssen sine leveranser sett opp mot krav i Legemiddelverkets retningslinjer er presentert i Tabell 15.

Tabell 14. Krav til beskrivelse av innsendt klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon	Levert
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i de som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja, levert for iLLUMINATE etter forespørsel, foruten begrunnelser for manglende etterlevelse.
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ikke levert
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellering med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ikke levert
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Ikke levert

ILLUMINATE er en randomisert studie som sammenligner ibrutinib + obinutuzumab (n=113) med klorambucil + obinutuzumab (n=116) som førstelinjebehandling hos pasienter med KLL

FACT-G er et kreftspesifikt måleinstrument med 27 enheter med en rangering fra 0 til 4, som summerer seg til en global skår i tillegg til fire subskalaer. Subsкалаene består av fysisk-, sosial-, emosjonell- og funksjonelt velvære.

3.6.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen har Janssen brukt EQ-5D-5L fra iLLUMINATE, verdsatt med Britiske tariffen og konvertert til EQ-5D-3L med metoden til Van Hout m.fl. (16), samt justert for en yngre og friskere populasjon. For å beregne verdier for helsetilstandene progrediert (2. behandlingslinje og PFS2)

og senere behandling med BSC har de benyttet en publikasjon fra Beusterien m.fl. (17). Janssen har også vist resultater fra det sykdomsspesifikke instrumentet FACT-G fra ECOG1912 konvertert til EQ-5D-3L. Nyttevektene knyttet til helsetilstandene i modellen er vist i Tabell 16. For reduksjon i nytte knyttet til bivirkninger har Janssen henter nyttevekter fra andre kilder, verdiene med tilhørende kilder og antagelser er vist i Tabell 17.

For å justere nyttevektene fra iLLUMINATE til populasjonen i ECOG1912, har Janssen brukt propensity score matching analyse. Følgende variabler ble brukt for justeringen: kjønn, ECOG, Rai stadium, «bulky disease», CIRS score, alder og kreatinin-clearance ved baseline. Hvordan analysen forøvrig er gjennomført er ikke beskrevet i innsendt dokumentasjon.

Beusterien m.fl. 2010 (17) er en studie med formål om å kartlegge nyttevekter i perspektivet fra den generelle befolkningen i Storbritannia hos pasienter med KLL. Det ble anvendt en vignette-basert tilnærming for å måle preferanser med standard gamble for helsetilstander relatert til behandling av KLL. Studien analyserte 89 av 93 inkluderte personer fra England og Skottland.

Tabell 16: Nyttvekter i Janssen sin grunnanalyse og et alternativt nyttevektsett med tilhørende kilder og antagelser

Helsetilstand	Gjennomsnittlig nyttevekt	Kilde/ antagelse
Nyttvekter basert på EQ-5D-5L data fra iLLUMINATE (Janssen sin grunnanalyse)		
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	0,810	ILLUMINATE EQ-5D-3L, justert til ECOG1912 populasjonen
Progresdiert sykdom/ PFS ved andre behandlingslinje	0,737	Beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 8,97 %) mellom 1. og 2. behandlingslinje fra Beusterien, 2010
Standard støttebehandling (BSC)/ tredjelinjebehandling	0,675	Beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 16,67 %) mellom 1. og 3. behandlingslinje fra Beusterien, 2010
Nyttvekter basert på FACT-G data fra ECOG1912		
Progresjonsfri overlevelse (PFS)	0,787	Behandlingsspesifikke FACT-G fra ECOG1912 konvertert til EQ-5D med algoritmen til Young m.fl. 2015 (18), Britiske tariffen ble brukt.
Progresdiert sykdom/ PFS ved andre behandlingslinje	0,717	Beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 8,97 %) mellom 1. og 2. behandlingslinje fra Beusterien, 2010
Standard støttebehandling (BSC)/ tredjelinjebehandling	0,656	Beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 16,67 %) mellom 1. og 3. behandlingslinje fra Beusterien, 2010

Tabell 17. Reduksjon i nytte på grunn av bivirkninger.

Utility decrements from grade 3/4 adverse events	Mean	Duration (days)	Source/ assumption
Anemia	-0,092	14	Beusterien 2010
Arthralgia	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Atrial Fibrillation	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Febrile Neutropenia	-0,193	14	Assume the same as neutropenia/granulocytopenia
Hyperglycemia	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Hypertension	-0,153	14	Swinburn 2010 (grade III hypertension in metastatic renal cell carcinoma)
Infection	-0,231	14	Tolley 2013 (severe infection)
Leukocytosis	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Leukopenia	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Lymphocytosis	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Lymphopenia	-0,231	14	No data; assume the same as the AE with highest utility decrement (infection).
Neutropenia/granulocytopenia	-0,193	14	Tolley 2013
Rash maculo-papular	-0,039	14	Nafees 2008 (Rash in NSCLC)
Thrombocytopenia	-0,128	14	Tolley 2013

3.6.3.3 Legemiddelverkets vurdering

Som hovedregel foretrekker Legemiddelverket at data på livskvalitet er basert på samme kilde som relativ effekt. Janssen har undersøkt ulike algoritmer for å konvertere FACT-G fra ECOG1912 til EQ-5D, men mener at algoritmen til Young m. fl. var mest relevant. Imidlertid hadde denne begrensninger, blant annet at det ikke var tydelig hvilke krefttyper som var inkludert og at det kun var inkludert kreft i sene stadier (III og IV) som ikke reflekterte ECOG1912 populasjonen. Legemiddelverket er enig i Janssen sine vurderinger – dessuten er det en svakhet at konverteringen ikke ble gjort på alle dimensjonene. Algoritmen til Young et al inkluderer pasienter med myelomatose, brystkreft og lungekreft, som ikke nødvendigvis er overførbart til aktuelle pasienter (KLL). Dessuten hevder artikkelen at overførbarheten til pasienter med moderat til god helse er begrenset. Pasienter med ubehandlet KLL har en generelt god helse, som understøtter at resultatene fra konverteringen er usikre.

Til sammenligning med nyttevektene fra ECOG1912, er det en styrke at iLLUMINATE har hentet inn nyttevekter med EQ-5D, som er det foretrukne måleinstrumentet iht. Legemiddelverkets retningslinjer (19). Siden etterlevelsen av spørreskjemaene var generelt høy, minimerer dette risikoen for responskjevhet. Janssen har i sin innsendelse ikke beskrevet tilstrekkelig hvordan de har justert nyttevekten samlet inn ved baseline i iLLUMINATE (0,781) til en populasjon som etterligner karakteristikkene i EGO1912 (0,810). Legemiddelverket har ikke vurdert denne justeringen, men heller basert vurderingen vår på plausibilitet. For å validere plausibilitet av 0,810 verdien for PFS, sammenlignet Legemiddelverket den med den generelle befolkningen. Nyttevektene ved baseline ligger på nivå med

den generelle befolkningen (0,810 versus 0,811). Det er klinisk plausibelt at KLL pasienter som *ikke* trenger behandling har livskvalitet i tråd med den generelle befolkningen siden det er en kronisk sykdom pasientene kan leve med lenge. Det er imidlertid rimelig med en reduksjon i livskvalitet hos behandlingstrengende pasienter siden de ofte er symptomatiske. Legemiddelverket vurderer derfor at en nyttevekt på 0,810 er høyere enn vi kan forvente hos aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket anerkjenner at pasientene inkludert i iLLUMINATE er eldre (median 70 år versus 57 år) og har dårligere allmenntilstand (ECOG 0 på 50 % versus 63 %) sammenlignet med ECOG1912. Følgelig er det rimelig at nytten hos aktuelle pasienter for denne metodevurderingen er høyere enn observert i iLLUMINATE (0,781). Vi tror derfor at nytten ligger et sted mellom den generelle befolkningen og som samlet inn fra iLLUMINATE og har derfor valgt å ta et gjennomsnitt mellom disse to (0,796). Dette er en pragmatisk tilnærming i mangel på troverdige EQ-5D data hos en tilsvarende populasjon som i ECOG1912.

Metodikken Janssen har anvendt for å beregne nyttevektene knyttet til PFS2 og BSC er ikke noe Legemiddelverket pleier å godta. Det foretrukne er om helse relatert data blir innhentet fra pasienter med KLL og ikke med vignetter fra den friske befolkningen, som er tilfellet i publikasjonen til Beusterien. Det er også verdt å nevne at Beusterien selv hevder at denne studien er egnet til å «konvertere» disse funnene over til kliniske data. Legemiddelverket etterspurte derfor data på iLLUMINATE for pasienter som hadde progrediert. Janssen har ikke sendt inn dette siden det ikke ble samlet inn nyttevekter hos pasienter som progredierte i studien. I mangel på data på helse relatert livskvalitet samlet inn hos en aktuell pasientpopulasjon med KLL, har Legemiddelverket i denne saken validert nyttevektene knyttet til helsetilstandene PFS2 og BSC opp mot en tidligere metodevurdering av daratumumab som kombinasjonsbehandling til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling (20). Myelomatose kan være en nærliggende sykdom å sammenligne med KLL med tanke på at begge er maligne blodsykdommer med behov for flere linjer med behandling. Daratumumab ble valgt fordi det er en metodevurdering i tidlig behandlingslinje av nyere tid. En slik sammenlikning på tvers av kreftformer er et usikkert estimat og er kun ment som en validering av nyttevektene fra Janssen sine analyser. I metodevurderingen av daratumumab ble det benyttet nyttevekter på 0,71 og 0,65 for henholdsvis PFS (som kan sammenlignes med PFS2) og progrediert sykdom (som kan sammenlignes med BSC) fra CASTOR studien. Pasientene inkludert i CASTOR var noe eldre og hadde en litt dårligere almenntilstand enn pasientene aktuelle for denne metodevurderingen. Det er derfor rimelig at nyttevektene ligger noe høyere enn dette, som samsvarer godt med nyttevektene Janssen har kommet frem til. Legemiddelverket velger derfor å beholde nyttevektene 0,737 for PFS2 og 0,675 for BSC, men understreker at disse er usikre og ikke anbefales å tas i bruk andre metodevurderinger i fremtiden.

Legemiddelverket har ikke undersøkt nyttetapet knyttet til bivirkninger inngående siden endringer i nyttetap og varighet av reduksjonen i livskvalitet gir minimal innvirkning for resultatet i analysen. Legemiddelverket beholder derfor nyttetapet som modellert i grunnanalysen til Janssen.

Legemiddelverkets konklusjon om helsenytte/helsetap

Legemiddelverket legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men endrer på nyttevekten knyttet til PFS fra 0,810 til 0,796.

3.7 Ressursbruk, kostnader og relaterte input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader

3.7.1.1 Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Janssen sin grunnanalyse er hentet fra Legemiddelverkets nettsider, og er i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift

(mva.). Tabellen under oppsummerer kostnadene for alle legemidlene som inngår i analysen. Janssen har tatt hensyn til svinn i beregning av legemiddelbruk, det betyr at kostnad per hele pakning og hetteglass inngår i analysen. Modellering av legemiddelkostnader er basert på anbefalt dosering i de respektive legemidlenes preparatomtale. For ibrutinib og FCR er det tatt hensyn til relativ doseintensitet fra ECOG1912, mens det for påfølgende behandling er antatt en relativ doseintensitet på 100 %. Legemiddelbruk av ibrutinib er i tillegg basert på behandlingsvarighet (beskrevet i kapittel 3.4). Påfølgende behandling med BR er begrenset til 6 behandlingssykluser, mens påfølgende behandling med venetoklaks + rituksimab er begrenset til 2 år og akalabrutinib har kontinuerlig varighet så lenge pasientene er i helsetilstanden PFS2.

Tabell 18. Legemiddelkostnader for ibrutinib, FCR, påfølgende behandling og samtidig medisinerings i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling/ preparat	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Maks AUP uten mva	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Ibrutinib (Imbruvica)	Tablett, filmdrasjert - 28 stk	420	46 926	93 %	46 926
FCR					
Fludarabin (Fludara)	Tablett, filmdrasjert – 4x5 stk	10	4 241	94,30 %	Syklus 1: 34 006
Syklofosamid (Sendoxan)	Tablett, filmdrasjert – 100 stk	50	294		Syklus 2-6: 24 095
Rituksimab (Rixathon)	Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	500	10 510		
Påfølgende behandling					
Bendamustin (Bendamustine Accord) + rituksimab	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske oppløsning - hetteglass 5x25 mg	2,5 mg/ml	3 155	100 %	37 543*
Venetoklaks (Venclyxto) + rituksimab (Riaxthon)	Tablett, filmdrasjert – 4x28 stk	100	62 998	100 %	Sykluser med rituksimab: 84 017 Sykluser med venetoklaks alene: 62 998
Akalabrutinib (Calquence)	Tablett, filmdrasjert - 60stk	60	55 874	100 %	55 874
Samtidig medisinerings som FCR					
Pegfilgrastim (Ziextenzo)	Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte - 1 stk	6 mg	7 975	100 %	7 975
Sulfametoksazol / Trimetoprim (Bactrim)	Tablett - 20 stk	400 mg / 80 mg	50	100 %	283
Valaciclovir (Valaciclovir Zandoz)	Tablett, filmdrasjert - 42 stk	500 mg	338	100 %	

*Inkluderer samtidig behandling med antibiotika og vekstfaktor **Endret iht. anbudsvinner

3.7.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Siden ibrutinib er et kostbart legemiddel som pasientene stort sett står på så lenge de er progresjonsfrie, er resultatene sensitive for endringer knyttet til behandlingsvarighet. Det er positivt at Janssen har tatt hensyn til svinn ved at hele pakninger og hetteglass er modellert per behandlingssyklus. Legemiddelverket har endret påfølgende behandling fra ibrutinib til anbudsvinner, akalabrutinib (se kapittel 3.5).

3.7.2 Administrasjonskostnader

3.7.2.1 Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er lagt til ved intravenøs behandling, og er inkludert ved førstelinjebehandling med FCR og påfølgende behandling med BR og venetoklaks + rituksimab. Kilder og antagelser for beregninger av enhetskostnader vist i tabellen under.

Tabell 19. Kostnader knyttet til administrasjon ved intravenøs behandling

Behandling	Kostnad	Kilde/ antagelse
Enhetskostnad intravenøs behandling	4 195	Inkluderer reisekostnader og administrasjonskostnader. Basert på Sykehusinnkjøp sine beregninger ved anbud (5)
FCR		
Syklus 1	12 585	3 administrasjoner (rituksimab x 2 + vekstfaktor)
Syklus 2-6	8 390	2 administrasjoner (rituksimab + vekstfaktor)
BR		
Syklus 1	16 780	4 administrasjoner
Syklus 2-6	12 585	3 administrasjoner
Venetoklaks + rituximab, syklus 2-6	4 195	1 administrasjon

3.7.2.2 Legemiddelverkets vurdering

Janssen bruker en enhetskostnad som inkluderer reise for pasientene opptil 4 ganger per behandlingssyklus. Dette fører til en overestimering i kostnader knyttet til reise, siden pasientene trolig reiser til sykehuset én gang for å motta de ulike behandlingsregimene. Endringer i administrasjonskostnader gir imidlertid lite utslag på resultatet i analysen, så legemiddelverket gjør ingen endringer.

3.7.3 Kostnader forbundet med bivirkningshåndtering

3.7.3.1 Innsendt dokumentasjon

I modellen er kostnader knyttet til bivirkninger akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart. For bivirkningene presentert i kapittel 3.6.2, har Janssen tillagt enhetskostnader fra DRG-kodeverket og kostnader knyttet til reise for pasientene per bivirkning. Totale kostnader for bivirkninger per behandlingsarm i analysen er vist i tabellen under.

Tabell 20. Totale bivirkningsrelaterte kostnader for de to behandlingsarmene

Totale bivirkningsrelaterte kostnader per pasient (NOK) i de to behandlingsarmene	
Ibrutinib	74 220
FCR	112 509

3.7.3.2 Legemiddelverkets vurdering

Siden kostnadene av bivirkninger er akkumulert ved behandlingsstart er dette trolig i favør av ibrutinib siden pasientene står på behandling med ibrutinib lengre enn pasienter behandlet med FCR. Det er ventet at bivirkningene er verst i starten av behandling med ibrutinib og er håndterbare over tid. Dessuten vil pasientene som opplever bivirkninger over tid slutte på behandlingen som er tatt hensyn til ved TTD.

Bivirkninger gir lite utslag på resultatet og Legemiddelverket godtar estimatene uten å ha vurdert kostnadene inngående.

3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier, monitorering og oppfølging

3.7.4.1 Innsendt dokumentasjon

Janssen har benyttet enhetskostnader multiplisert med antagelser for hyppighet knyttet til prosedyrer, legebesøk og tester. Kostnadene er vist i tabellen under.

Tabell 21: Kostnader knyttet til helsestadier, samt monitorering og oppfølging i modellen

Helsestadie/ hendelse	Kostnad	Antagelse
PFS1 per syklus	1 223	Besøk hos hematolog (DRG: 917A) og hematologisk blodtest hver tredje måned + telefonkonsultasjon hver fjerde måned
PFS2 per syklus	1 223	
BSC per syklus	8 167	Besøk hos hematolog (DRG: 917A) og hematologisk blodtest hver måned + telefonkonsultasjon hver fjerde måned + full blodtransfusjon hver annen måned + G-SCF + blodplatetransfusjon hver tredje måned
Engangskostnader ved hendelser		
Initiering av førstelinjebehandling	15 822	Gentest, blodprøver og vaksiner
Initiering av andrelinjebehandling	14 932	Gentest
Initiering av BSC	14 932	Gentest
Progresjon ved første behandlingslinje	2 336	Benmargsbiopsi
Progresjon ved andre behandlingslinje	2 336	Benmargsbiopsi
Kostnad ved infeksjon	4 101	Immunoglobulin
Livets slutfase	61 052	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

3.7.4.2 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har undersøkt hvor stort utslag endringer i kostnadene i tabellen over har å si for resultatet, og det er kun kostnaden knyttet til BSC som gir utslag på resultatet. En kostnad på omtrent 8 000 per modellsyklus gir en total årlig kostnad på 100 000 for BSC, som synes å være høy. Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet, har gitt innspill om at det er rimelig at støttebehandling hos aktuelle pasienter består av transfusjoner og behandling ved infeksjoner, men de har ikke oppgitt estimater på hyppighet. En fagekspert spilte også inn at blodplater sjeldent er aktuelt. Legemiddelverket fjerner derfor komponenten med blodplatetransfusjoner fra BSC-kostnaden. De andre kostnadene er ikke vurdert inngående siden de gir minimalt utslag på resultatet.

3.7.5 Legemiddelverkets konklusjon om kostnader

Legemiddelverkets konklusjon om kostnader

Legemiddelverket legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men endrer på kostnaden ved BSC fra 8 167 til 6 195 for monitorering og oppfølging per syklus.

4 Helseøkonomisk analyse – resultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for legemidlene som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Resultater fra Janssen sin grunnanalyse for henholdsvis totalpopulasjonen og subgruppen med umutert IGHV-gen er presentert i Tabell 22 og Tabell 23.

Tabell 22. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse for totalpopulasjonen i ECOG1912. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 794 084	2 508 149	2 285 935
Totale QALYs	9,42	7,73	1,69
Totale leveår	12,46	10,21	2,25
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 355 856
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 015 940

Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse for subgruppen med umutert IGHV-gen i ECOG1912. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 641 297	2 831 401	1 809 896
Totale QALYs	10,38	8,37	2,01
Totale leveår	14,25	11,49	2,76
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			901 144
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			656 398

4.1.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Janssen sin analyse bortsett fra følgende:

- Behandlingsvarighet er endret fra Gompertz til Weibull som følge av at modelleringen av PFS er endret.
- Påfølgende behandling etter FCR er endret fra BTK-hemmeren ibrutinib til BTK-hemmeren akalabrutinib i tråd med anbudsvinner

- Påfølgende behandling etter FCR er endret fra at 50 % mottar BCL-2-hemmer og 50 % mottar BTK-hemmer til at 65 % mottar BCL-2-hemmer og 35 % mottar BTK-hemmer
- Modellering av relativ effekt, totalpopulasjonen:
 - o Progresjonsfri overlevelse (PFS) er endret fra avhengig Gompertz til avhengig Weibull
 - o Totaloverlevelse (OS) er endret fra avhengig Weibull til uavhengig Weibull
- Modellering av relativ effekt, subgruppen med umutert IGHV-gen:
 - o PFS er endret fra avhengig Gompertz til avhengig Weibull
 - o OS er endret fra avhengig Weibull til en vektet IKER mellom: (1) Weibull for FCR, loglogistisk for ibrutinib, og (2) Weibull for FCR, lognormal for ibrutinib
- Nyttevekten knyttet til PFS er endret fra 0,810 til 0,796.
- Kostnad BSC er endret fra 8 167 til 6 195 per syklus.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Janssen sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert.

Tabell 24. Endrede forutsetninger i Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen) og enkeltvis påvirkning på IKER sammenlignet med firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Janssen sin grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
Janssen sin grunnanalyse				1 355 856
Påfølgende behandling FCR	BTK-hemmeren ibrutinib	BTK-hemmeren akalabrutinib	3.5	1 252 453 (-103 403)
Påfølgende behandling FCR	50 % BCL-2-hemmer og 50 % BTK-hemmer	65 % BCL-2-hemmer og 35 % BTK-hemmer	3.5	1 406 179 (+153 726)
Framskrivning PFS	Avhengig* Gompertz	Avhengig* Weibull	3.6.1.1	1 638 227 (+232 048)
Framskrivning OS	Avhengig* Gompertz	Uavhengig Weibull, begge armer	3.6.1.2	2 599 240 (+961 013)
Nyttevekt PFS	0,810	0,796	3.6.3	2 739 661 (+140 422)
Kostnad ved BSC	8 167, inkluderer blodplatetransfusjoner	6 195, uten blodplatetransfusjoner	3.7.4	2 726 962 (-12 699)

*Avhengig: innebærer at det antas proporsjonal hazard for PFS i de to behandlingsarmene

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er:

Tabell 25. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 389 829	2 567 858	2 821 970
Totale QALYs	10,52	9,49	1,04
Totale leveår	14,16	13,02	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 726 962		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 457 180		

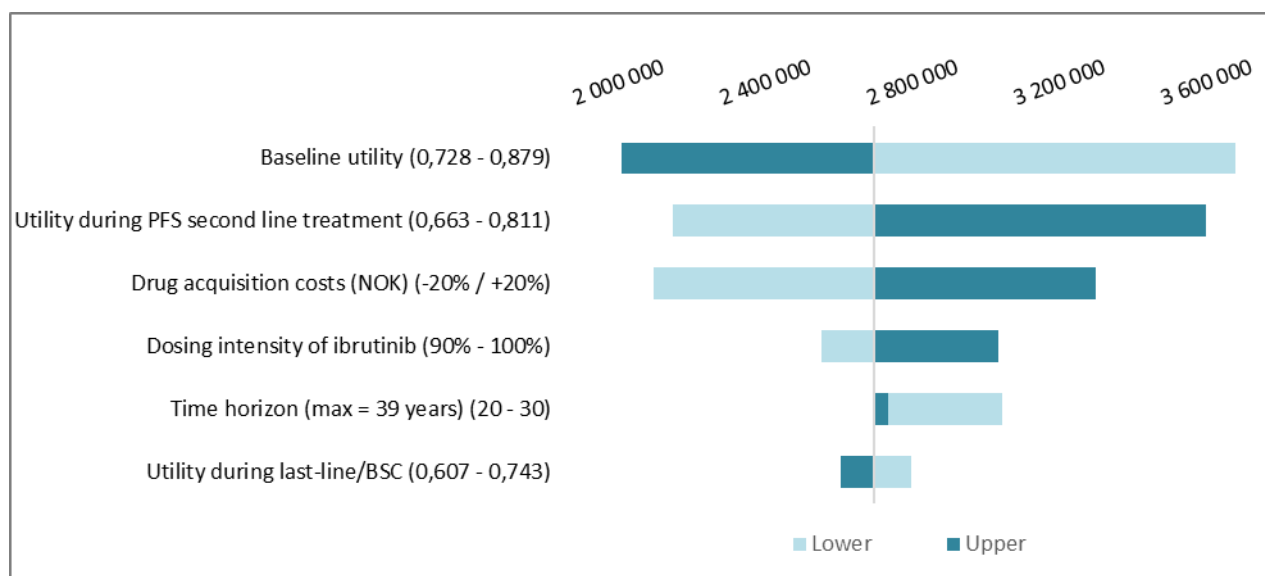
Tabell 26. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets tilleggsanalyse av subgruppen med umutert IGHV-gen. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 945 842	2 633 685	2 312 158
Totale QALYs	9,77	8,31	1,46
Totale leveår	13,22	11,43	1,79
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 585 216
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 294 633

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Legemiddelverket har utført enveis sensitivitetsanalyser, presentert som tornadodiagram i figuren under, basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Følgende parametere, av de det er mulig å undersøke i denne typen sensitivitetsanalyse, betyr mest for modellresultatene:

- Nyttevekter ved PFS1 og PFS2
- Legemiddelpriser og relativ doseintensitet for ibrutinib
- Tidshorisont



Figur 17: Tornadodiagram som viser de seks parameterne som gir størst utslag på IKER ved Legemiddelverkets hovedanalyse.

I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser i modellen.

Tabell 27: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse (totalpopulasjonen) basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (± endring)
Legemiddelverkets hovedanalyse				2 726 962
1	Påfølgende behandling etter ibrutinib	100 % BR	100 % venetoklaks + rituksimab	2 850 627 (+123 665)
2	Framskrivning av totaloverlevelse (OS) og påfølgende behandling etter ibrutinib	Uavhengig modellering av OS med Weibull i begge armer og 100 % av pasientene mottar BR	Uavhengig modellering med loglogistisk i ibrutinib-armen og Weibull i FCR-armen og 100 % av pasientene mottar venetoklaks + rituksimab	2 721 679 (-5 265)
3	Påfølgende behandling etter FCR	65 % BCL-2-hemmer og 35 % BTK-hemmer	60 % BCL-2-hemmer og 40 % BTK-hemmer	2 645 223 (-81 739)
4	Påfølgende behandling etter FCR	65 % BCL-2-hemmer og 35 % BTK-hemmer	70 % BCL-2-hemmer og 30 % BTK-hemmer	2 808 122 (+81 160)
5	Framskrivning av totaloverlevelse (OS)	Uavhengig modellering med Weibull i begge armer	Uavhengig modellering med loglogistisk i begge armer	2 867 772 (+140 810)

Scenario 1 og 2:

Disse scenariene viser endring i påfølgende behandling etter ibrutinib fra kjemoterapi med BR til venetoklaks kombinert med rituksimab (begrenset behandlingsvarighet på 2 år) siden en medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet anslo at de fleste pasientene mottar venetoklaks ved progresjon på behandling med ibrutinib. Fordi vi ikke vet hva slags behandling pasientene fikk i ECOG1912 etter studiebehandling med ibrutinib, vet vi heller ikke hva slags type behandling som henger sammen med den rapporterte effekten. Legemiddelverket har derfor presentert to scenarier som har ulike antagelser for effekt, men de samme antagelsene for behandlingskostnader ved påfølgende behandling med venetoklaks + rituksimab etter ibrutinib. Ved scenario 1 er det antatt en bedre effekt ved PFS 2 (HR er endret fra 4,854 til 0,972), mens modelleringen av OS er uendret. En bedre HR ved PFS2 fører til at flere pasientene havner i en friskere helsetilstand over tid i modellen som også øker nytten. Ved scenario 2 er det antatt både en bedre effekt ved PFS2 (HR er endret fra 4,854 til 0,972) og en bedre effekt ved OS siden loglogistisk funksjon predikerer en bedre OS enn Weibull gjør.

Scenario 3 og 4:

Disse scenariene viser endringer i andelene som mottar BCL-2-hemmer og venetoklaks etter behandling med FCR. Medisinsk fagekspert anslo at en større andel ville motta BCL-2-hemmer enn ibrutinib etter FCR, men synes det var utfordrende å gi et estimat på hvor mye større andel. Merk at ved disse scenariene er det kun lagt til grunn endringer i kostnader, mens effekten ved PFS2 er den samme.

Scenario 5

Dette scenariet viser endring i framskrivning av totaloverlevelse (OS) fra uavhengig modellering med Weibull til uavhengig loglogistisk i begge behandlingsarmene. Endringen fører til en mindre differanse i vunne QALYs mellom behandlingsarmene, mens totalkostnadene forblir omtrent de samme.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med FCR. Nærmere omtale finnes i Appendix 2: Alvorlighetsberegninger.

Tabell 28. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Totalpopulasjonen	Subgruppen med umutert IGHV-gen
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,8	18,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,5	12,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	4,3	6,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 4,3 QALYs for totalpopulasjonen og 6,5 QALYs for subgruppen med umutert IGHV-gen.

4.3 Legemiddelverkets vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for ibrutinib sammenliknet med FCR basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

- **Totalpopulasjonen**
2,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,45 millioner NOK per vunnet leveår
- **Subgruppen med umutert IGHV-gen**
1,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,3 millioner NOK per vunnet leveår

Legemiddelverket har utført sensitivitets- scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse (se kapittel 4.2).

Usikkerhetsmomentene Legemiddelverket mener er av størst betydning er listet opp under. Noen av usikkerhetsmomentene kan dra i ulike retninger, og det er ikke kjent i hvilken retning usikkerheten totalt sett kan påvirke estimert IKER.

- Umodne OS data: kun 6 % og 10 % av hendelse oppstod i henholdsvis ibrutinib- og FCR-armen, fører til usikkerhet i ekstrapoleringen av OS.
- PFS2 er hentet fra eksterne kilder, i motsetning til OS og PFS1 som er hentet fra en randomisert studie med relevant pasientpopulasjon og komparator.
- PFS2 som en fjerde helsetilstand fører til en ulogisk pasientflyt i modellen fordi flere pasienter i ibrutinibarmen havner i BSC sammenliknet med FCR, noe som ikke er klinisk plausibelt.
- Nyttevekter er basert på eksterne studier fremfor studien som ligger til grunn for relativ effekt. Legemiddelverket vurderer at usikkerheten til nyttevektene i PFS2 og under BSC er stor siden de er beregnet etter en vignette studie, og ikke basert på hvordan pasientene selv opplever sin livskvalitet knyttet til de to helsetilstandene, som er å foretrekke i metodevurderinger.
- Hvilken påfølgende behandling som ble gitt i studien er ukjent, derfor vet man ikke om effekten estimert over tid basert på studiedata, samsvarer med den påfølgende behandlingen inkludert i den helseøkonomiske analysen.

- Subgruppeanalysen med umutert IGHV-gen er en posthoc analyse, basert på et utvalg pasienter (75% av totalpopulasjonen) som hadde fått kartlagt IGHV mutasjonsstatus. Totalt hadde 53 % (n=280) av pasientene fått bekreftet umutert IGHV gen og baselinekarakteristikk viser at det var noe ubalanse i fordeling av prognostiske faktorer som kan ha påvirket effektresultatene i subgruppen.

5 Budsjettberegninger

5.1 Introduksjon

Budsjettkonsekvensene deles vanligvis i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning sammenlignet med legemiddelutgiftene.

5.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle pasienter for behandling med ibrutinib

En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at pasienter som er mest aktuelle for behandling med ibrutinib er yngre pasienter i god form som er egnet for behandling med FCR og har umutert IGHV-gen. Dette korresponderer noe med Janssen sine argumenter, da de hevder at det er kun pasienter med umutert IGHV-gen som er aktuelle for behandling med ibrutinib. Legemiddelverket vil presentere to budsjett, ett som gjelder for alle pasienter som er yngre og i god form og egnet for behandling med FCR som samsvarer med bestillingen fra Nye metoder, og ett som gjelder for en undergruppe av disse med umutert IGHV-gen.

I perioden 2019 – september 2022 fikk 1 311 pasienter med KLL førstelinjebehandling i norske sykehus (21). De fleste nydiagnostiserte pasientene med KLL er eldre og ikke egnet for FCR-behandling. I tillegg har pasienter med 17p-delesjon/ TP53-mutasjon allerede tilgang på behandling med BTK-hemmere (zanubrutinib, akalabrutinib og ibrutinib) og BCL2-hemmer (venetoklaks) ved første linje (5). Janssen har basert på en tidligere metodevurdering estimert at 36 pasienter er aktuelle for behandling med ibrutinib per år dersom man tar hensyn til totalpopulasjonen. Av disse, er det antatt at 22 pasienter har umutert IGHV-mutasjon. Medisinske fagekspert antar at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen og ca. 15 vil ha mutert IGHV-gen. Legemiddelverket juster opp anslagene til Janssen basert på innspill fra medisinsk fagekspert. Tabell 29 viser aktuelle pasienter dersom man tar hensyn til totalpopulasjonen og Tabell 30 viser nye pasienter per år dersom man tar hensyn til subgruppen med umutert IGHV-gen. Legemiddelverket mener at ingen pasienter er aktuelle for behandling med FCR dersom metoden blir innført fordi ibrutinib har mer gunstig administrasjon (oral versus intravenøs) og bivirkningsprofil enn FCR.

Tabell 29. Antall nye pasienter per år de første fem årene – totalpopulasjonen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med ibrutinib, dersom ibrutinib blir innført	40	40	40	40	40
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR dersom ibrutinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR dersom ibrutinib IKKE blir innført	40	40	40	40	40

Tabell 30. Antall nye pasienter per år de første fem årene – subgruppen med umutert IGHV-gen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med ibrutinib, dersom ibrutinib blir innført	25	25	25	25	25
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR dersom ibrutinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR dersom ibrutinib IKKE blir innført	25	25	25	25	25

5.1.2 Estimat av legemiddelutgift per pasient

Legemiddelutgiftene kan ikke enkelt hentes fra den den helseøkonomiske modellen siden den styres av makroer. Janssen har derfor beregnet legemiddelbruk per pasient per år ved å ta hensyn til hvilken helsetilstand pasientene er i. Legemiddelverket har heller valgt å basere beregningene basert på behandlingsvarighetskurven (se kapittel 3.1, figur 3) som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse for ibrutinib per pasient per år for de første fem årene etter behandlingsstart. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.), er udiskonterte og inkluderer ikke tilleggsmedisinerer eller administrasjonskostnader. Behandling med FCR har en begrensning på varighet på 6 behandlingssykluser a 6 uker, gitt andelen som er progresjonsfrie år 1 i modellen. Påfølgende behandling tar utgangspunkt i andelen pasienter som er i helsetilstanden PFS2, multiplisert med en årskostnad beregnet etter anbefalte doseringer. Merk at Legemiddelverket har brukt de samme legemiddelutgiftene for totalpopulasjonen og subgruppen med umutert IGHV-gen. Siden pasienter med umutert IGHV-gen har dårligere prognoser, vil nok de reelle utgiftene ved påfølgende behandling være høyere hos denne pasientgruppen. Legemiddelutgifter er presentert i tabellen under.

Tabell 31. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient for ibrutinib og FCR, samt påfølgende behandling. Maks. AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib som førstelinjebehandling	738 976	629 529	582 531	539 041	498 799
Påfølgende behandling med BR	3 815	7 267	9 526	10 876	11 590
Sum ibrutinib	742 791	636 795	592 057	549 917	510 388
FCR	192 217	0	0	0	0
Påfølgende behandling med venetoklaks eller akalabrutinib	60 044	136 115	207 120	266 845	313 235
Sum FCR	252 262	136 115	207 120	266 845	313 235

5.2 Budsjettkonsekvenser

Her presenteres budsjettvirkninger basert på maksimal AUP inkludert mva. for legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.2.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på estimat av pasienter presentert i 5.1.2 og estimat av legemiddelutgifter presentert i 5.2.1. Legemiddelverket vil presentere budsjetter basert på førstelinjebehandling alene og et budsjett som inkluderer både førstelinjebehandling og påfølgende behandling med de samme antagelsene som i hovedanalysen vår.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden basert på utgifter ved førstelinjebehandling alene er presentert i Tabell 32 for totalpopulasjonen og i Tabell 33 for subgruppen med umutert IGHV-gen. Budsjettvirkningene ved innføring av metoden basert på utgifter ved førstelinjebehandling og påfølgende behandling er presentert i Tabell 34 for totalpopulasjonen og i Tabell 35 for subgruppen med umutert IGHV-gen.

Tabell 32. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for førstelinje alene dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) - totalpopulasjonen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib blir besluttet innført	29 559 030	54 740 177	78 041 402	99 603 053	119 554 999
Ibrutinib blir ikke innført	7 688 699	7 688 699	7 688 699	7 688 699	7 688 699
Budsjettvirkning av anbefalingen	21 870 332	47 051 478	70 352 703	91 914 354	111 866 300

Tabell 33: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for førstelinje alene dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – subgruppen med umutert IGHV-gen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib blir besluttet innført	18 474 394	34 212 611	48 775 876	62 251 908	74 721 874
Ibrutinib blir ikke innført	4 805 437	4 805 437	4 805 437	4 805 437	4 805 437
Budsjettvirkning av anbefalingen	13 668 957	29 407 174	43 970 440	57 446 471	69 916 437

Tabell 34: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett forbehandling i førstelinje OG påfølgende* behandling dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – totalpopulasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib blir besluttet innført	29 711 632	55 183 449	78 865 718	100 862 408	121 277 948
Ibrutinib blir ikke innført	10 090 468	15 535 060	23 819 850	34 493 640	47 023 047
Budsjettvirkning av anbefalingen	19 621 164	39 648 390	55 045 868	66 368 768	74 254 901

*Påfølgende behandling etter ibrutinib er BR og påfølgende behandling etter FCR er venetoklaks eller akalabrutinib

Tabell 35: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett forbehandling i førstelinje OG påfølgende* behandling dersom ibrutinib blir innført til behandling av KLL i første linje (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) – subgruppen med umutert IGHV-gen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib blir besluttet innført	18 569 770	34 489 656	49 291 074	63 039 005	75 798 718
Ibrutinib blir ikke innført	6 306 543	9 709 412	14 887 406	21 558 525	29 389 404
Budsjettvirkning av anbefalingen	12 263 227	24 780 244	34 403 667	41 480 480	46 409 313

*Påfølgende behandling etter ibrutinib er BR og påfølgende behandling etter FCR er venetoklaks eller akalabrutinib

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret er estimert til:

- omtrent 126 millioner i beregninger der førstelinjebehandling alene inngår for totalpopulasjonen
- omtrent 70 millioner i beregninger der førstelinjebehandling alene inngår for subgruppen med umutert IGHV-gen
- omtrent 85 millioner i beregninger der førstelinjebehandling og påfølgende behandling inngår for totalpopulasjonen
- omtrent 47 millioner i beregninger der førstelinjebehandling og påfølgende behandling inngår for subgruppen med umutert IGHV-gen

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Statens legemiddelverk, xx-xx-2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Ingrid Bettum
Solveig Bryn
Ania Urbaniak
Saksutredere

Referanser

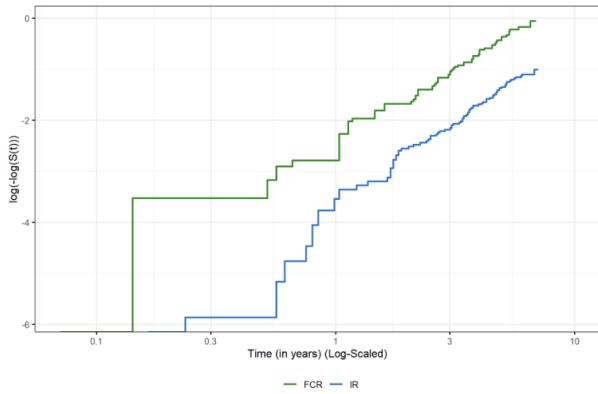
1. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paitta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-20.
2. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 28. august 2023). 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
4. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381(5):432-43.
5. Sykehusinnkjøp. Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2023 [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
6. (CHMP) CfMPfHU. Assessment report. Imbruvica - Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0059 23 July 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0059-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf].
8. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(4):319-32.
9. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-52.
10. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):969-80.
11. Fraser GAM, Chanan-Khan A, Demirkan F, Santucci Silva R, Grosicki S, Janssens A, et al. Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(13):3188-97.
12. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.
13. Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(5).
14. Hillmen P, Fraser G, Jones J, Rule S, O'Brien S, Dilhuydy MS, et al. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. *Blood*. 2015;126(23):2944-.

15. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
16. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* 2012;15(5):708-15.
17. Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:50.
18. Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. *Med Decis Making.* 2015;35(7):912-26.
19. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 18.10.2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>].
20. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering- Daratumumab som kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. 09-10-2017 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Darzalex_myelomatose%20i%20komb%20med%20borte+dex_2017.pdf].
21. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2023 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>].
22. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes.* 2018;16(1):204.

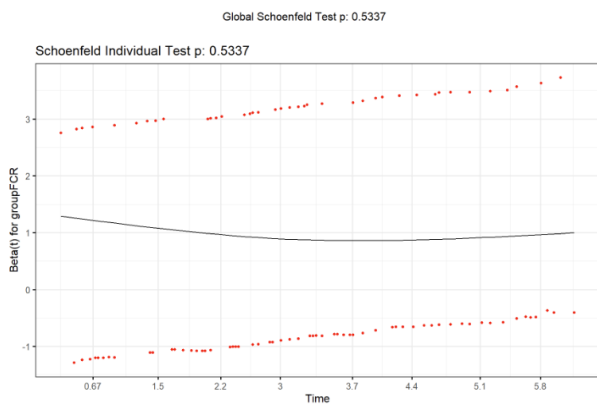
Appendiks 1: Undersøkelse av kurvetilpasning

ITT population (ECOG1912, median follow-up of 5.8 years)

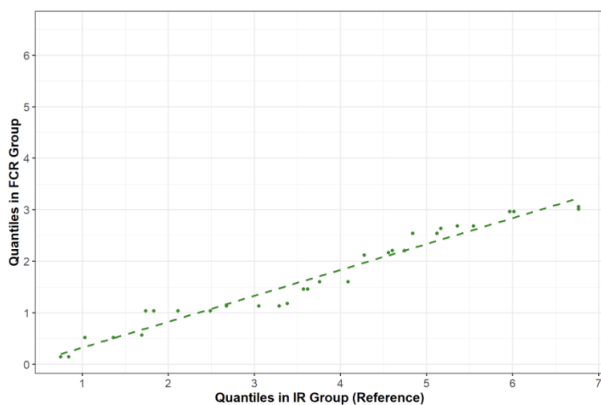
Progression-free survival



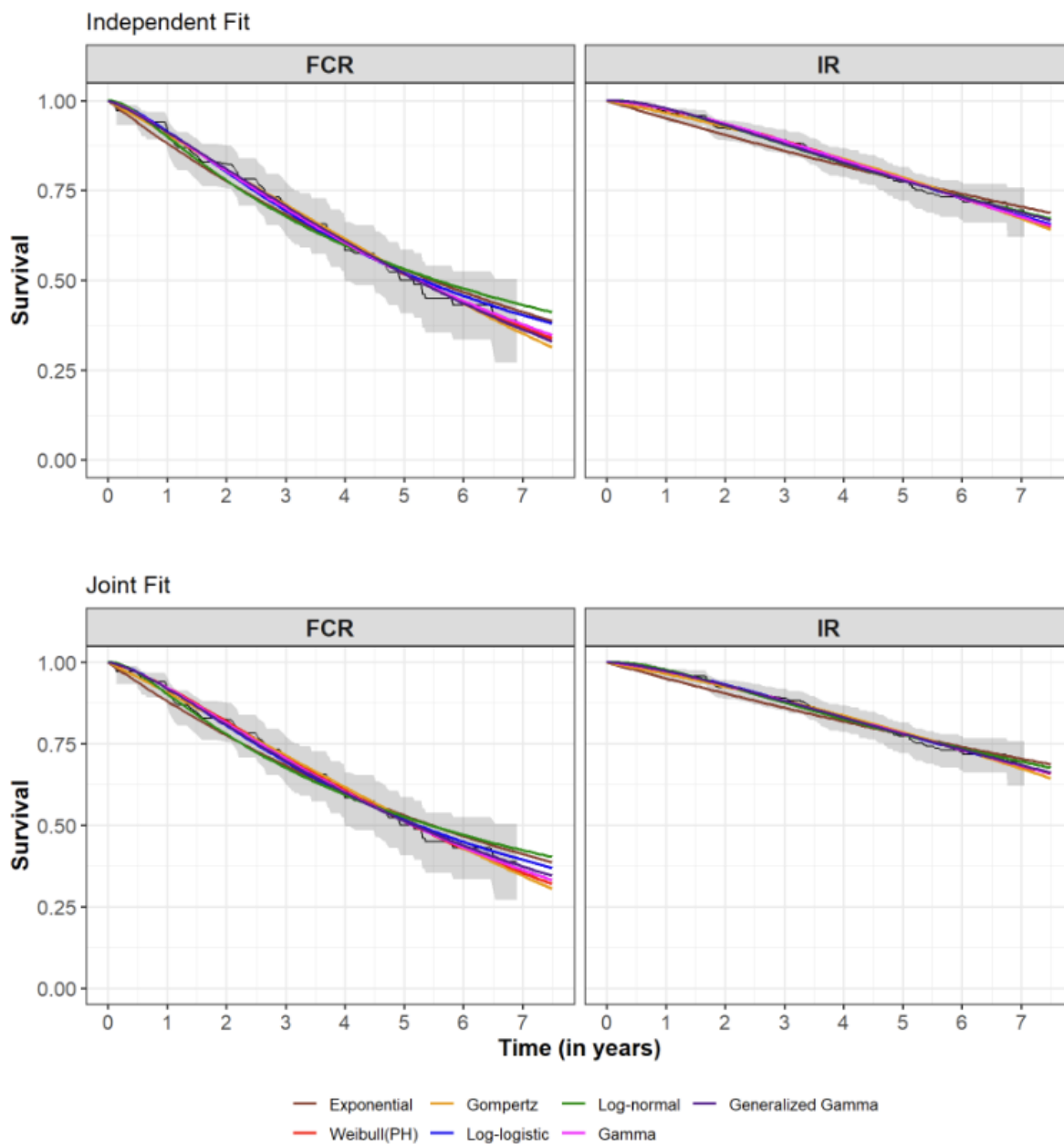
Figur 18 Log cumulative hazard plot. PFS-ITT



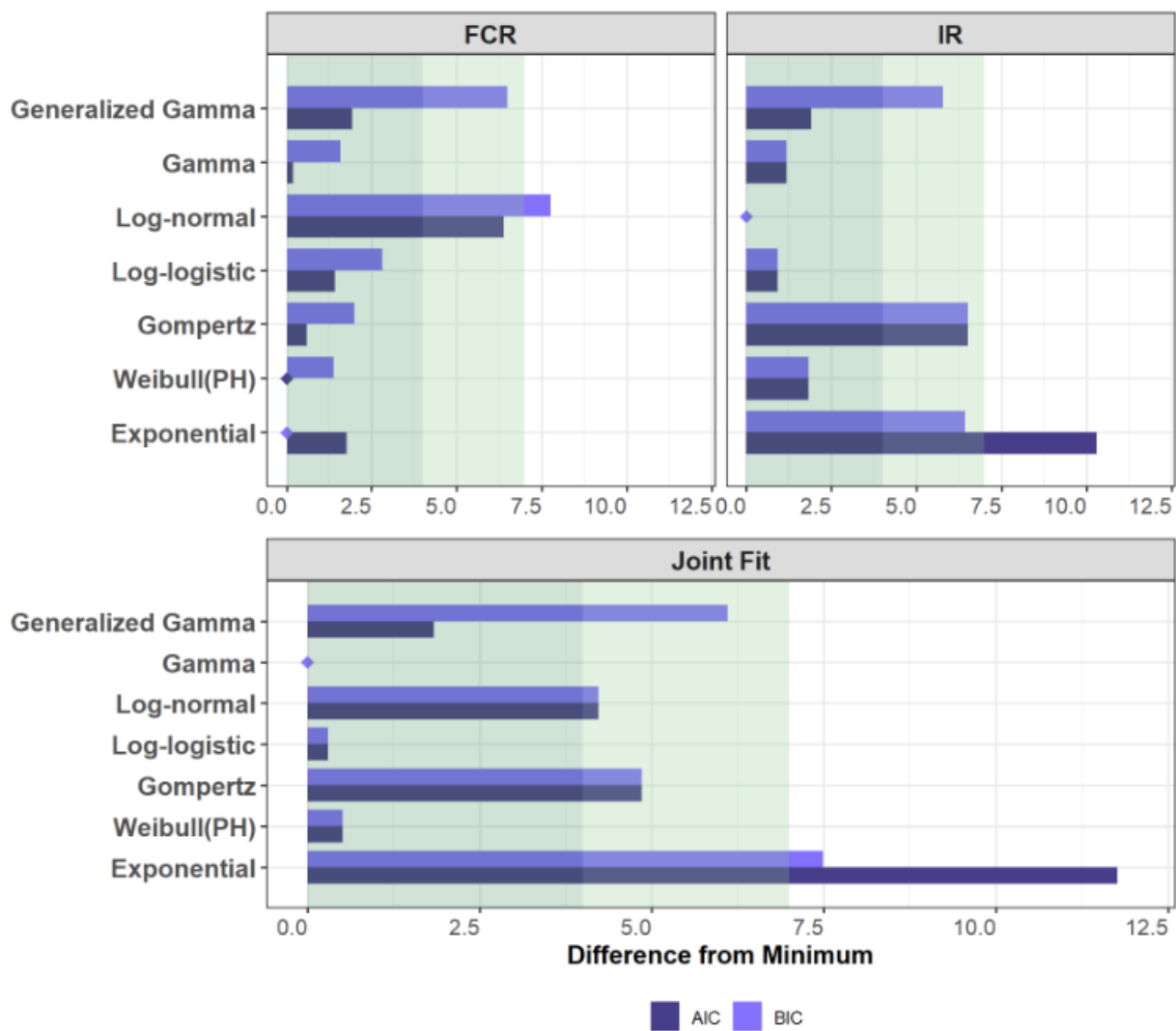
Figur 19 Schoenfeld residuals. PFS-ITT



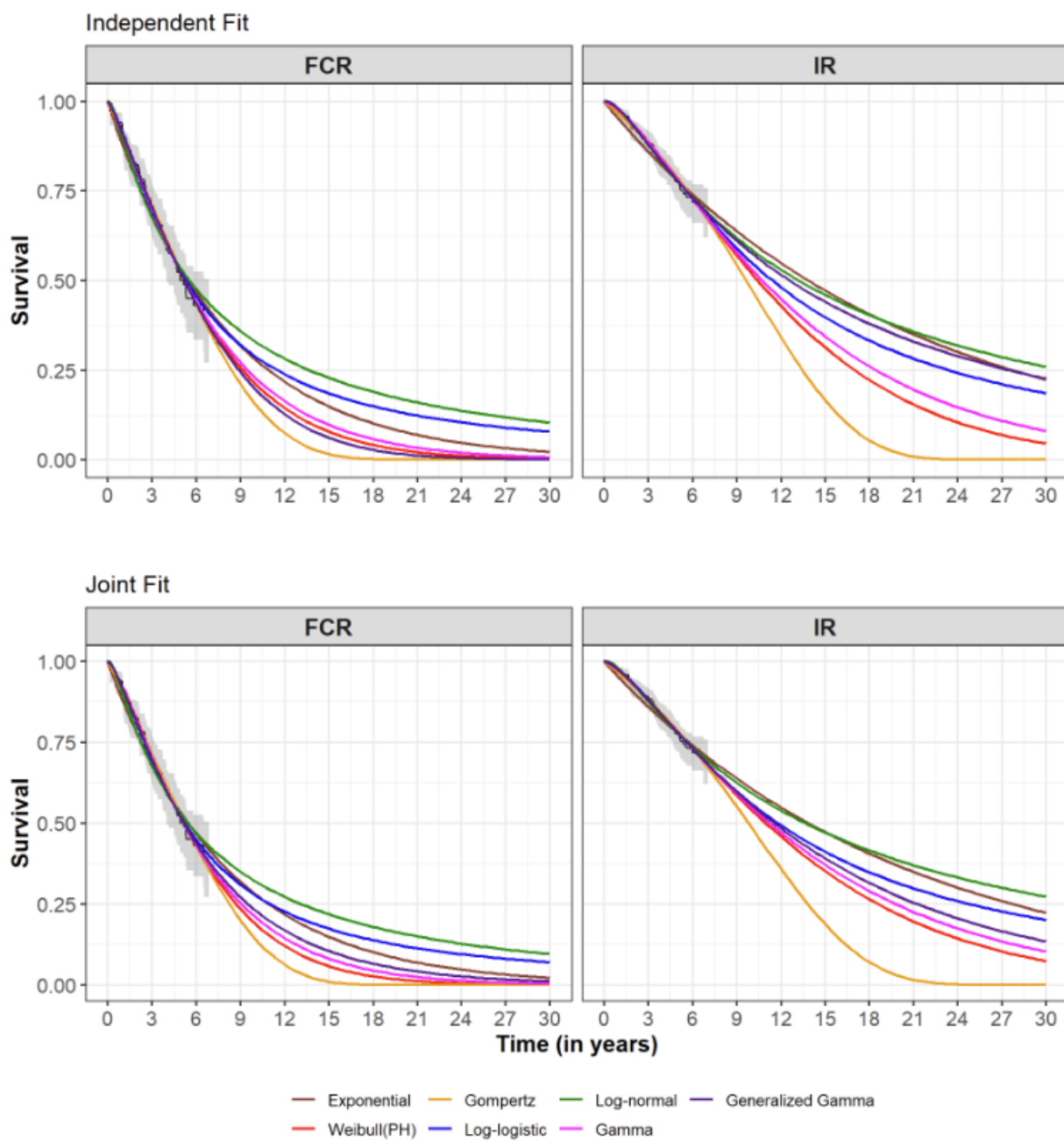
Figur 20 QQ plot. PFS-ITT



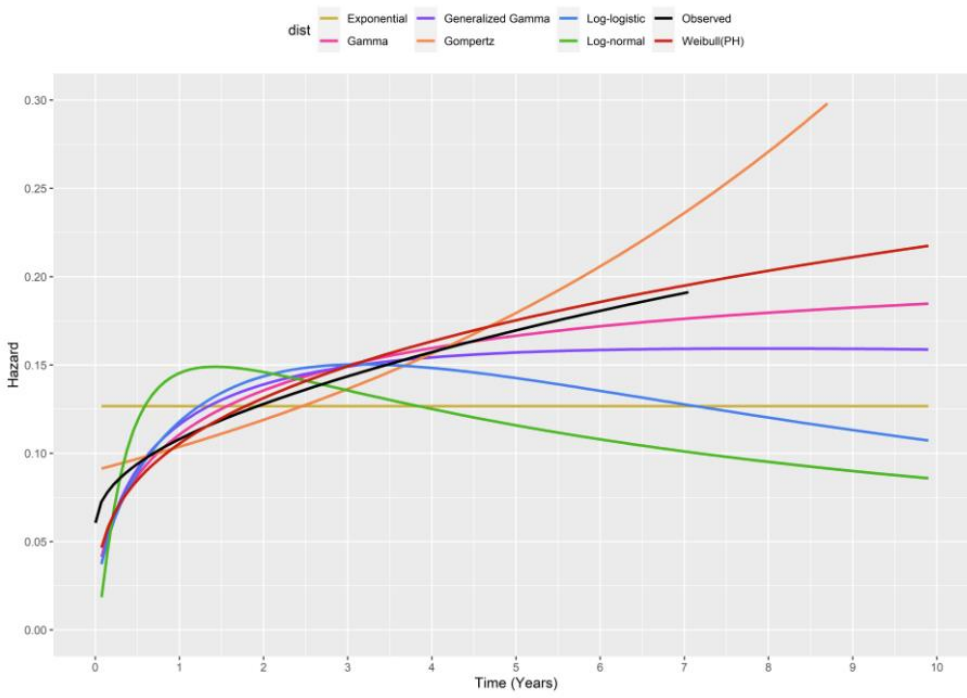
Figur 21 Parametric fit to KM data. PFS-ITT



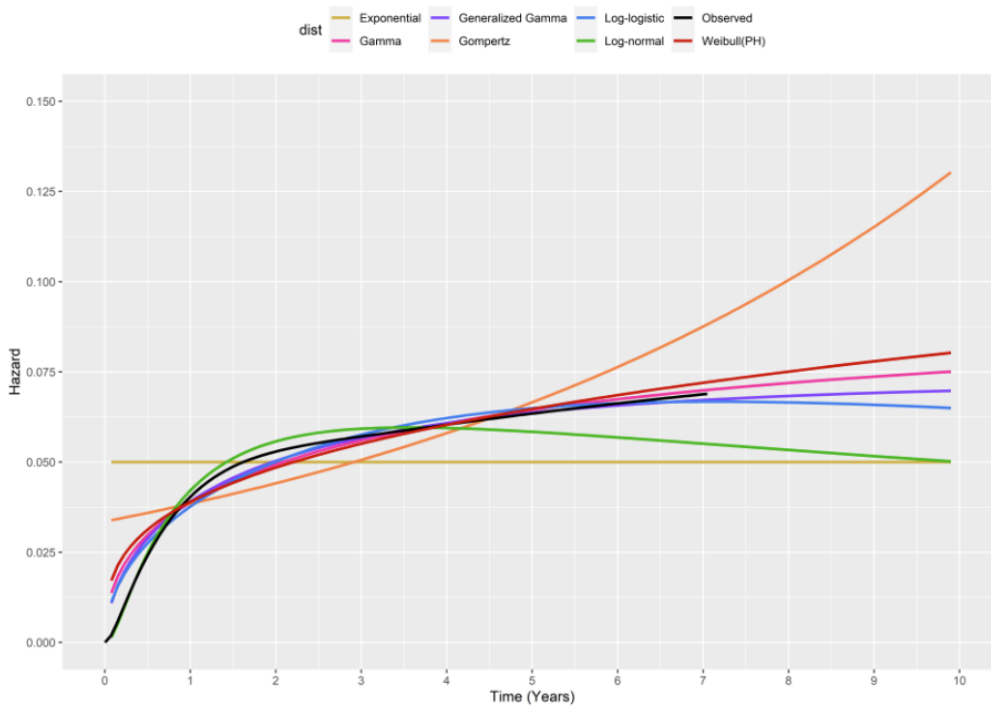
Figur 22 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. PFS-ITT



Figur 23 Long-term extrapolation with standard parametric functions. PFS-ITT

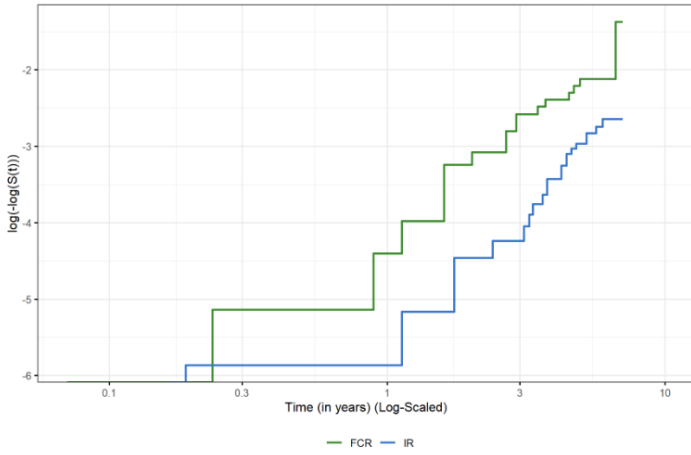


Figur 24 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. PFS-ITT

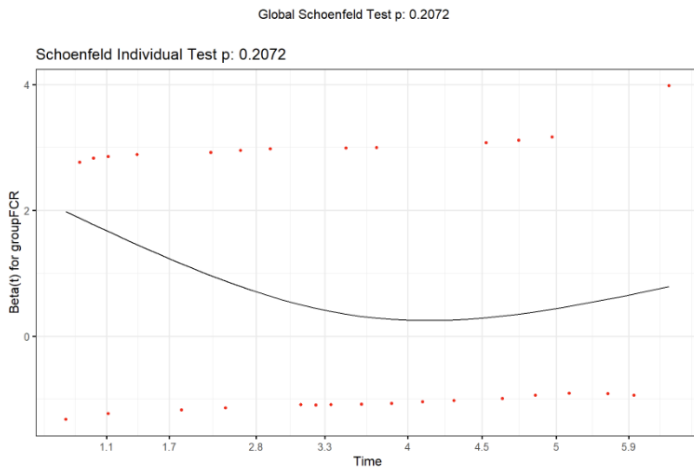


Figur 25 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. PFS-ITT

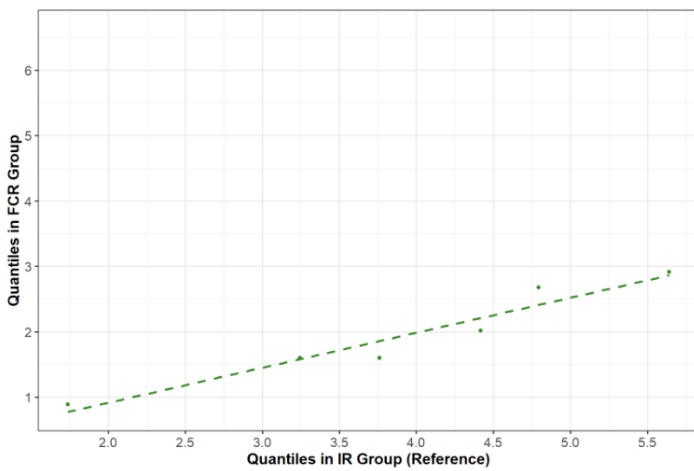
Overall survival



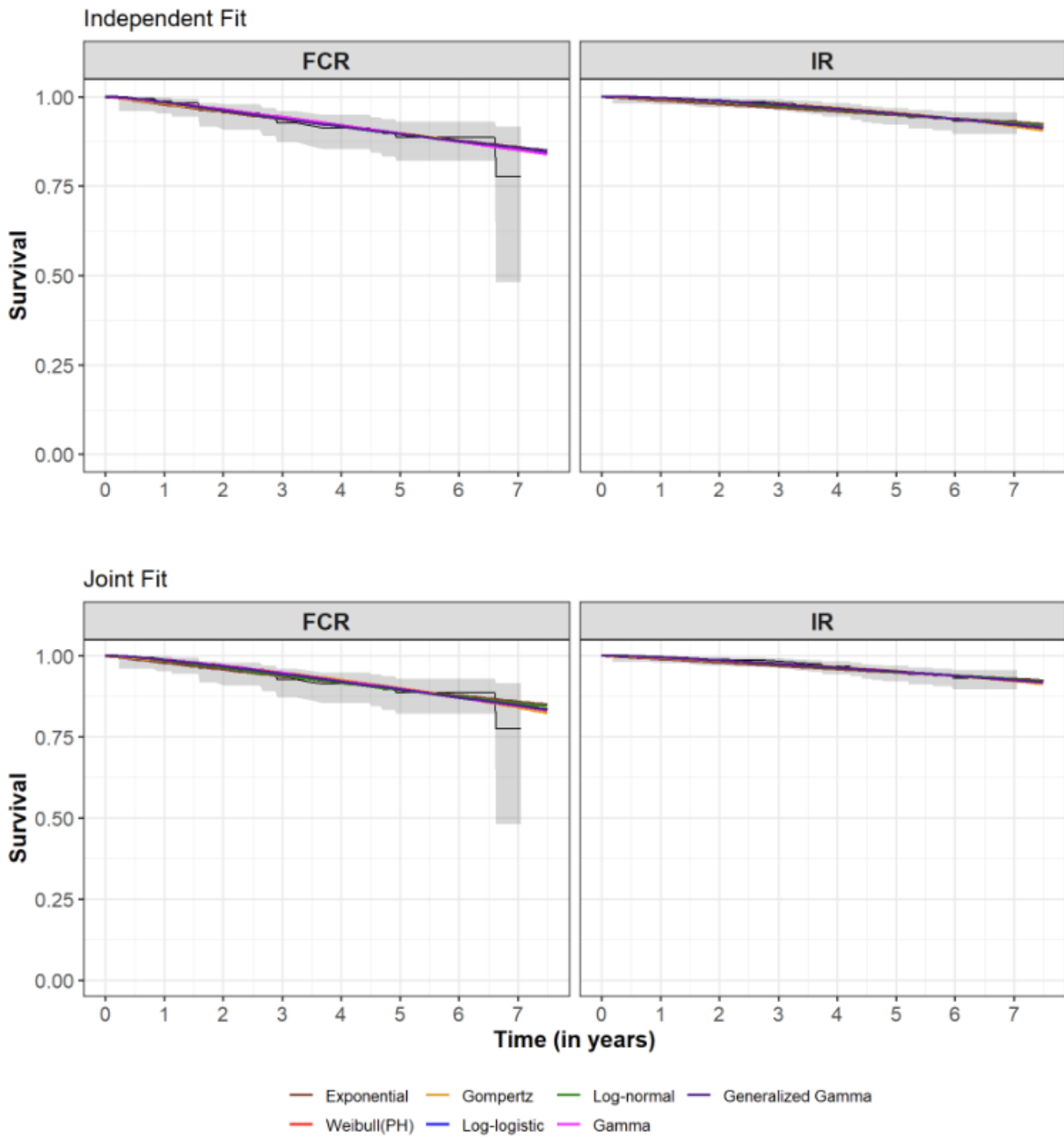
Figur 26 Log cumulative hazard plot. OS-ITT.



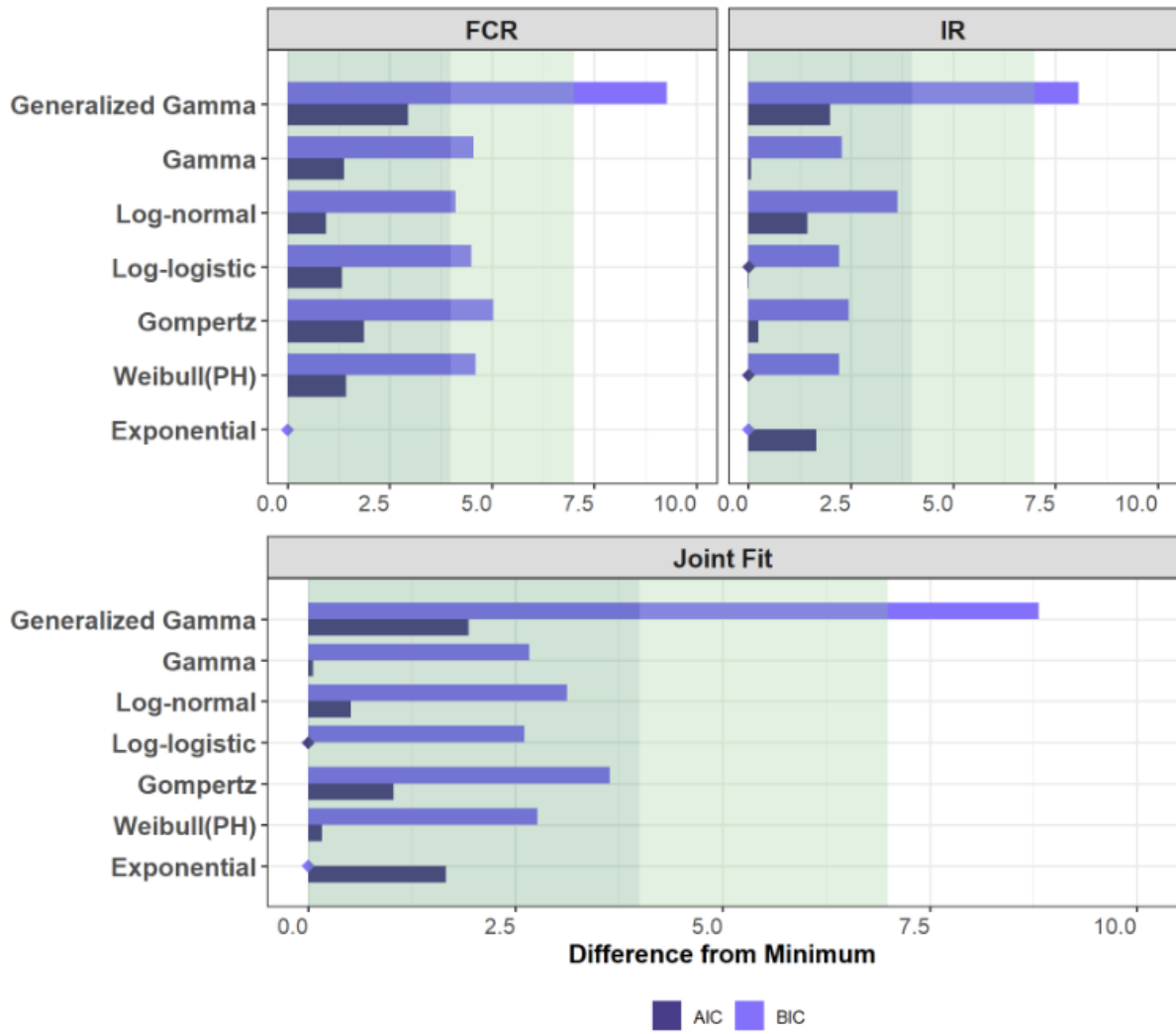
Figur 27 Schenfeld residuals. OS-ITT.



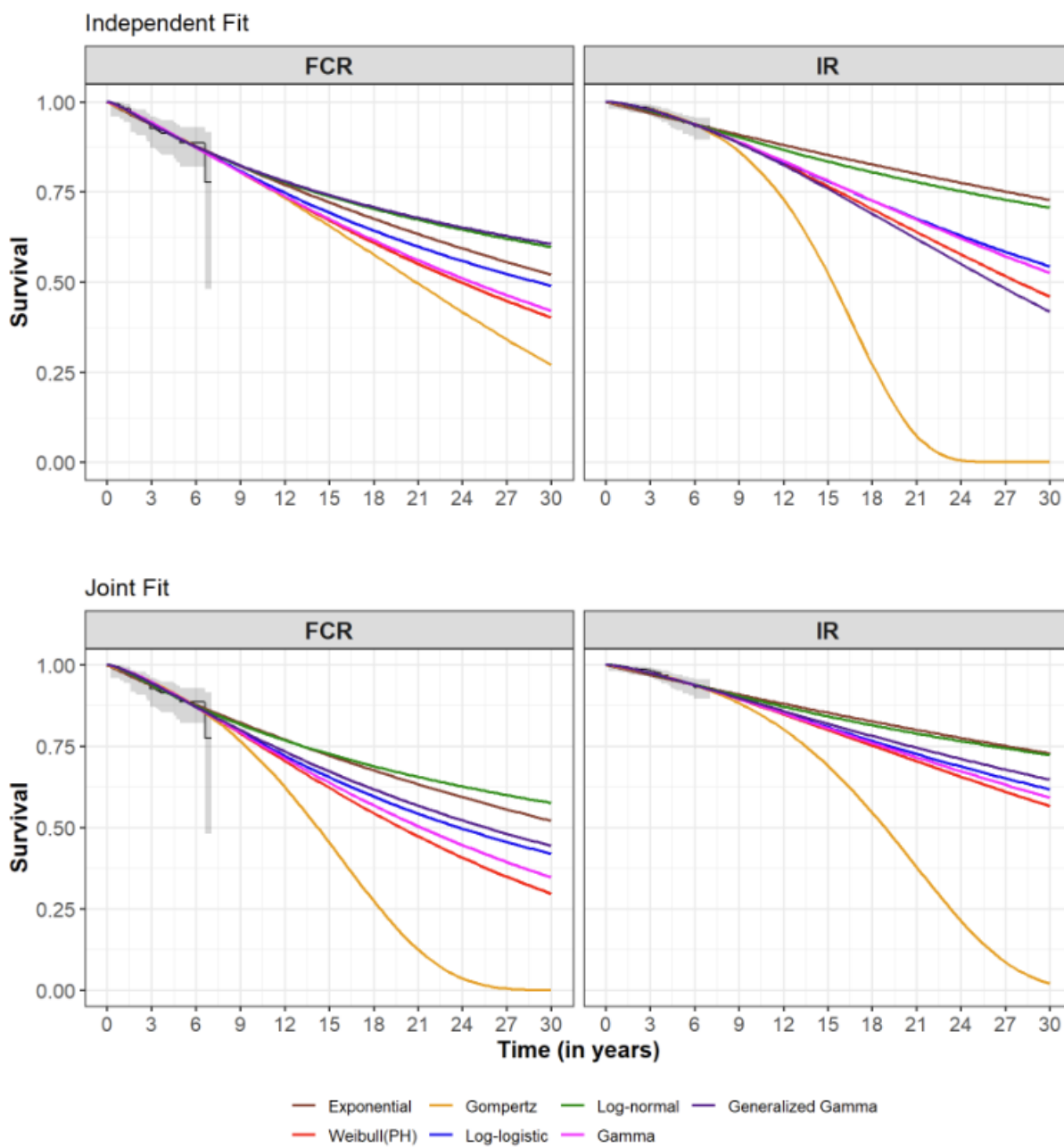
Figur 28 QQ plot. OS-ITT.



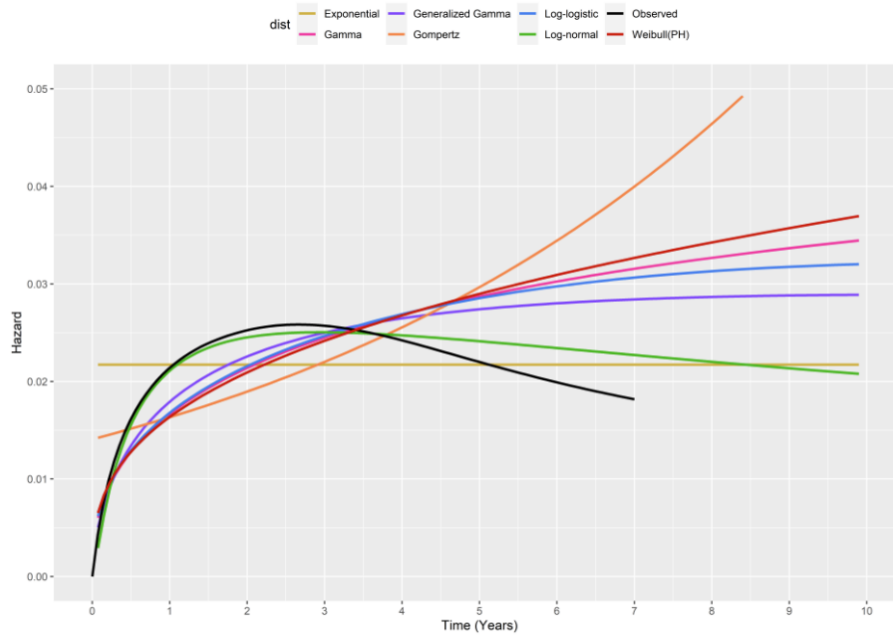
Figur 29 Parametric fit to KM data. OS-ITT



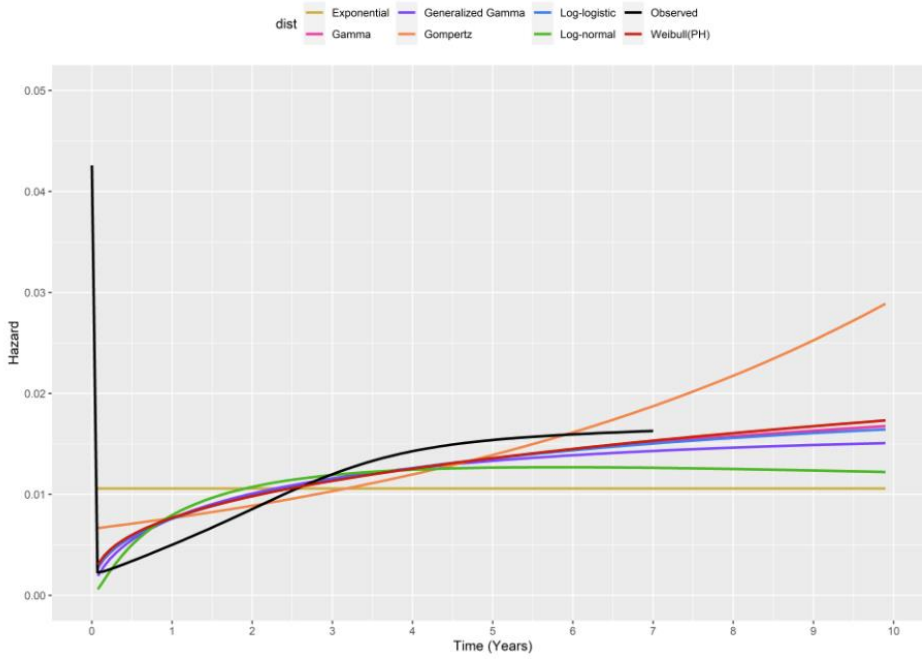
Figur 30 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. OS-ITT



Figur 31 Long-term extrapolation with standard parametric functions. OS-ITT



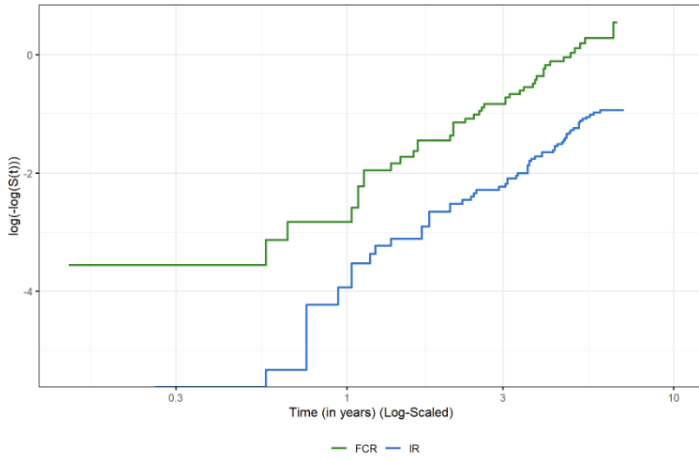
Figur 32 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. OS-ITT



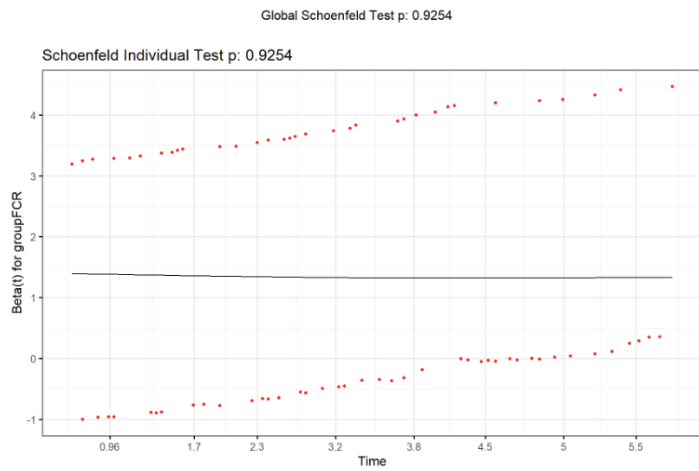
Figur 33 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. OS-ITT.

Unmutated IgHV population (ECOG1912, median follow-up of 5.8 years)

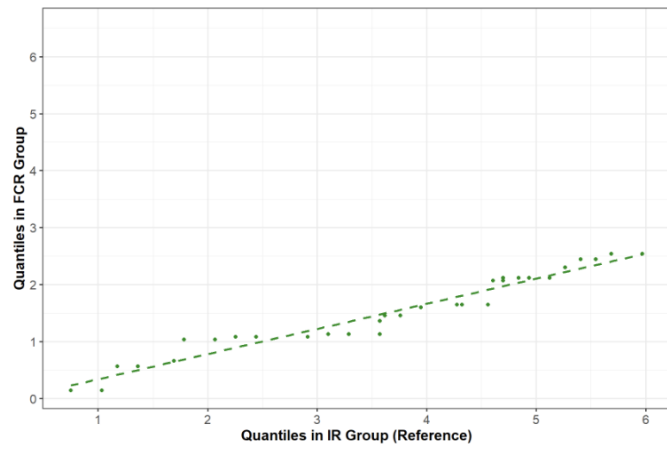
Progression-free survival



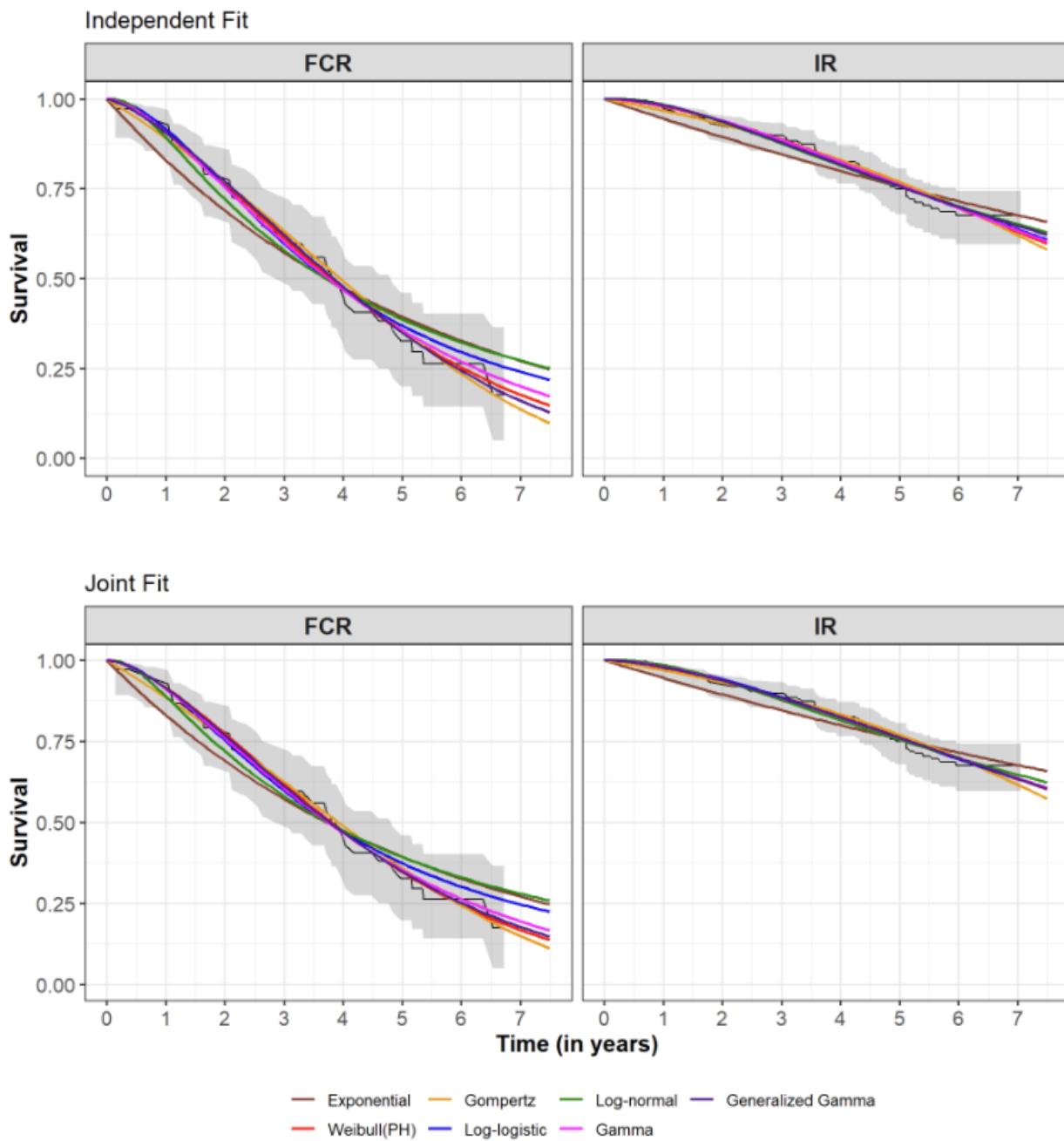
Figur 34 Log cumulative hazard plot. PFS-ulgHV.



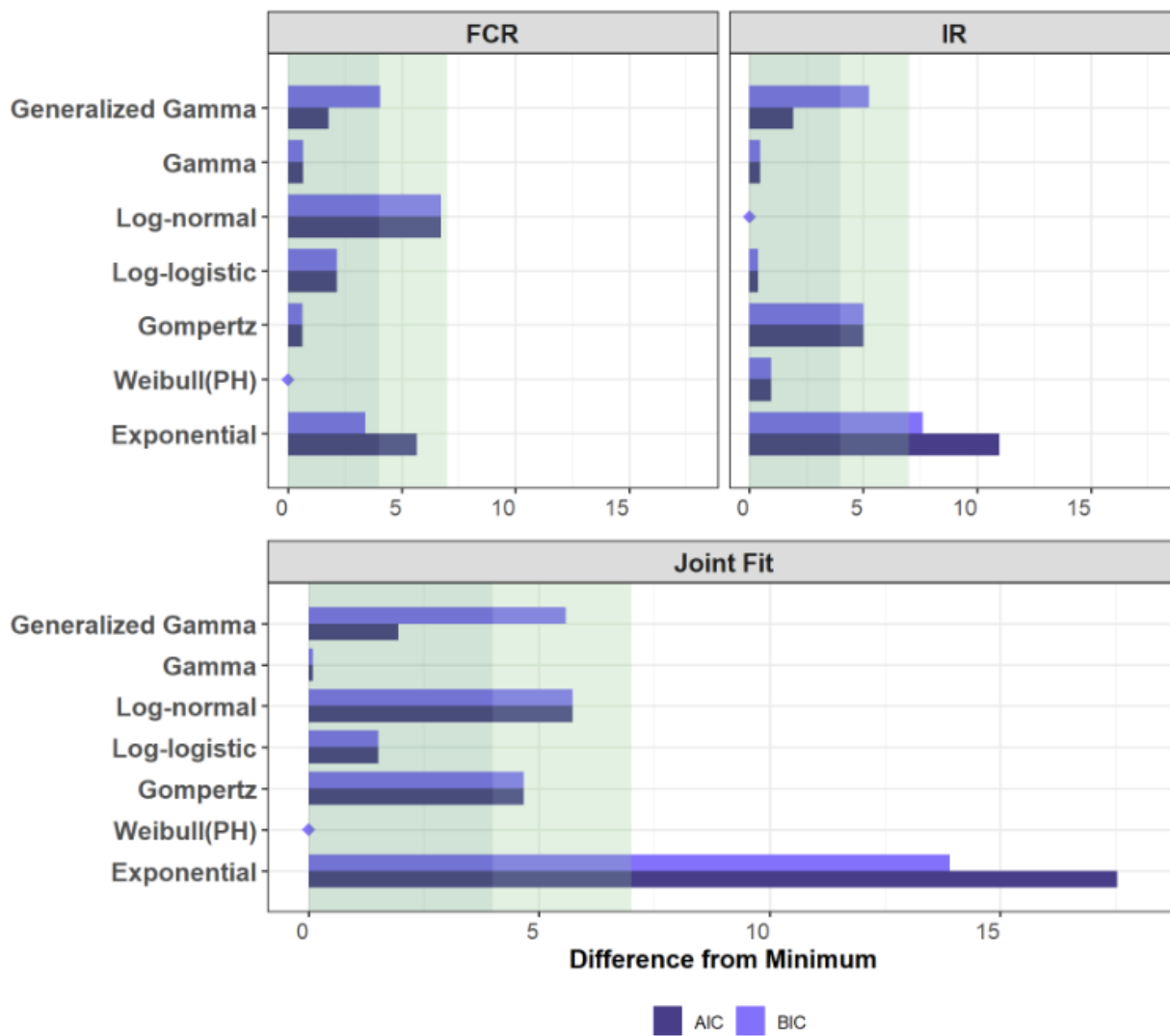
Figur 35 Schoenfeld residuals. PFS-ulgHV.



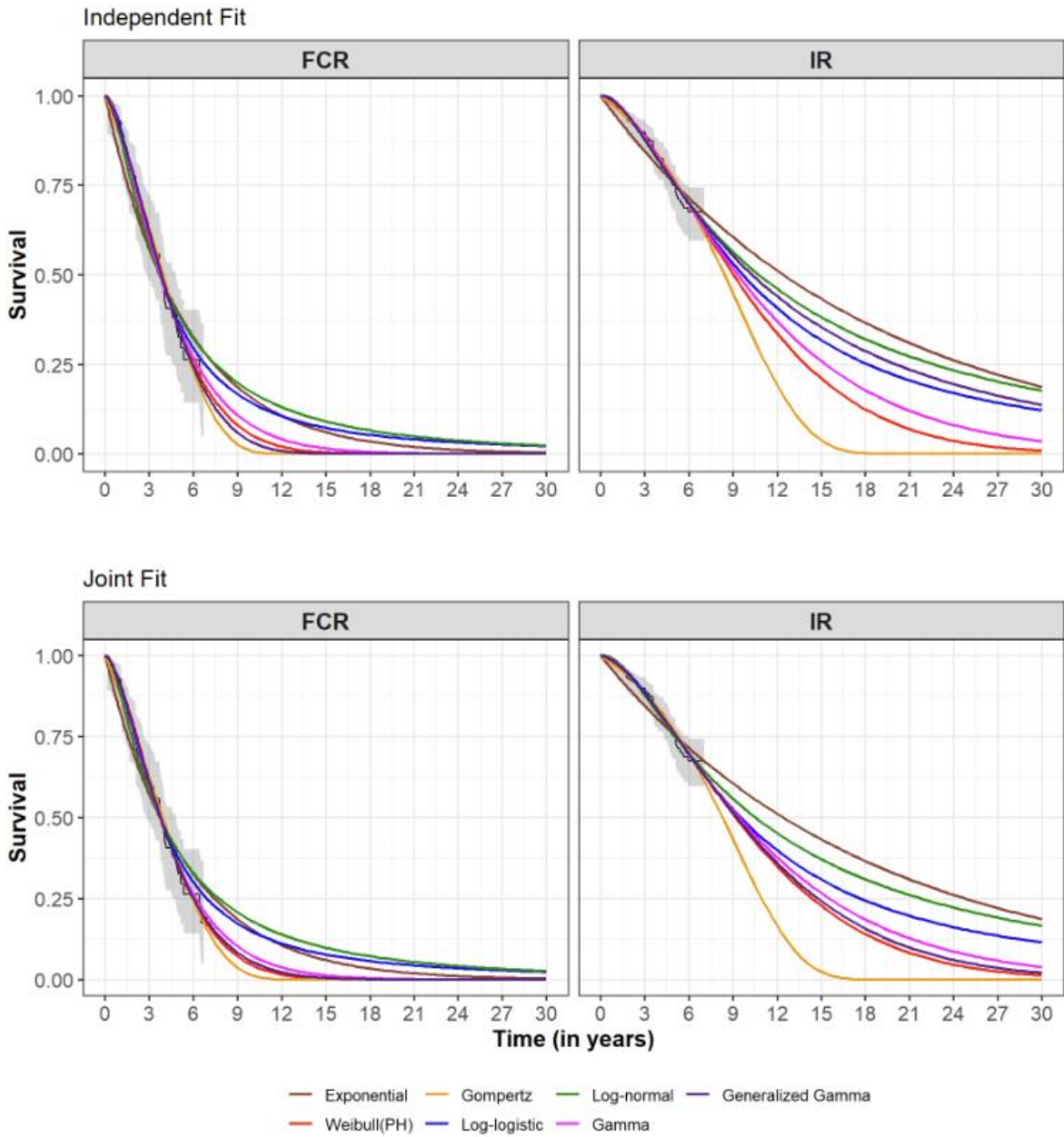
Figur 36 QQ plot. PFS-ulgHV.



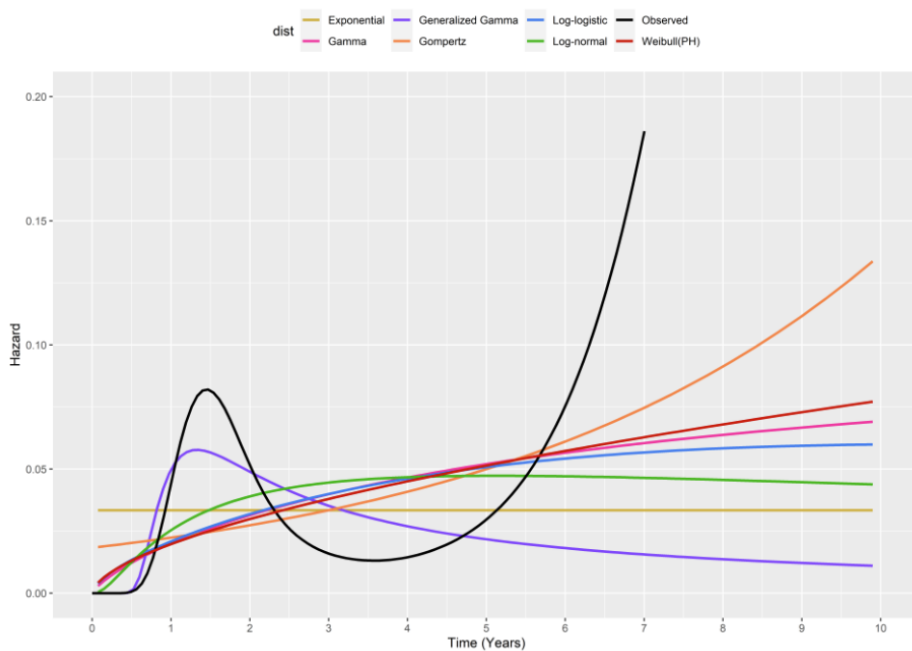
Figur 37 Parametric fit to KM data. PFS-ulgHV.



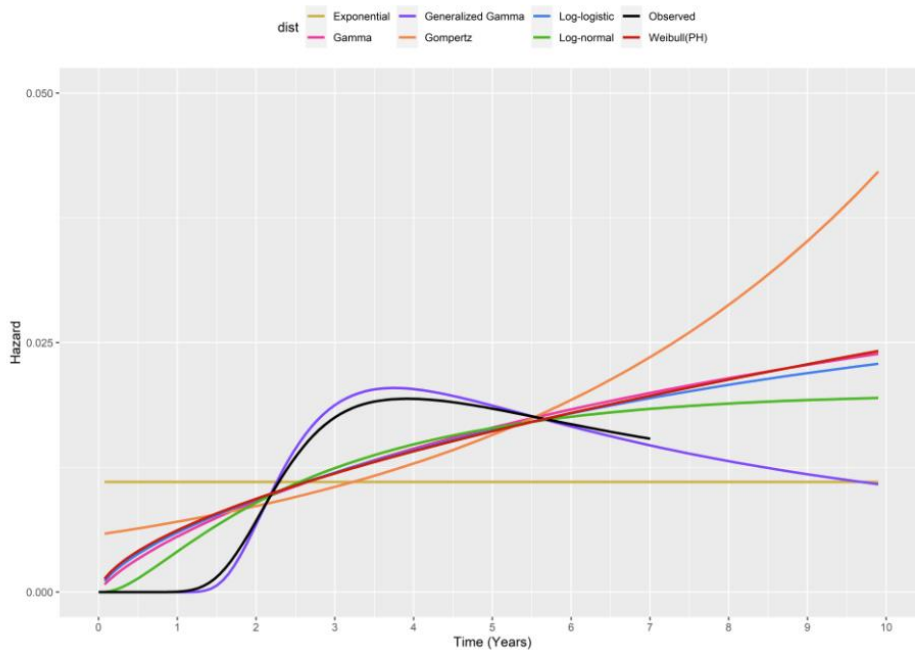
Figur 38 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. PFS-ulgHV.



Figur 39 Long-term extrapolation with standard parametric functions. PFS-ulGHV.

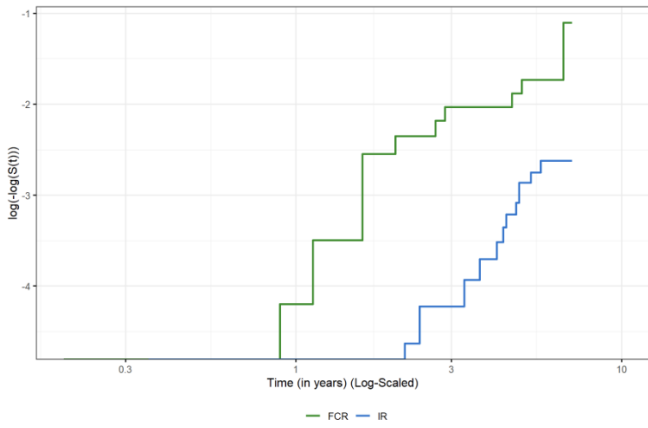


Figur 40 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. PFS-ulgHV.

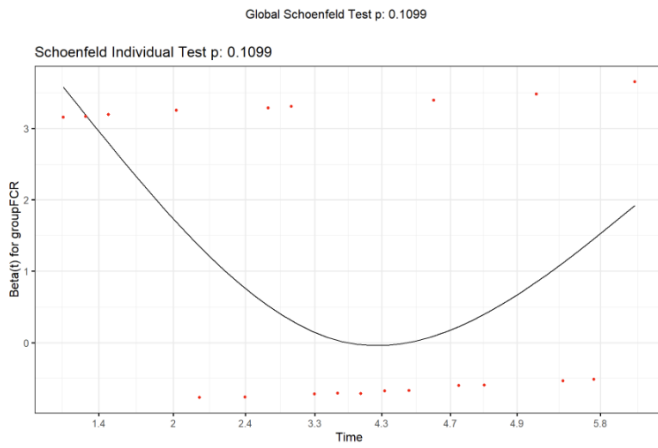


Figur 41 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. PFS-ulgHV.

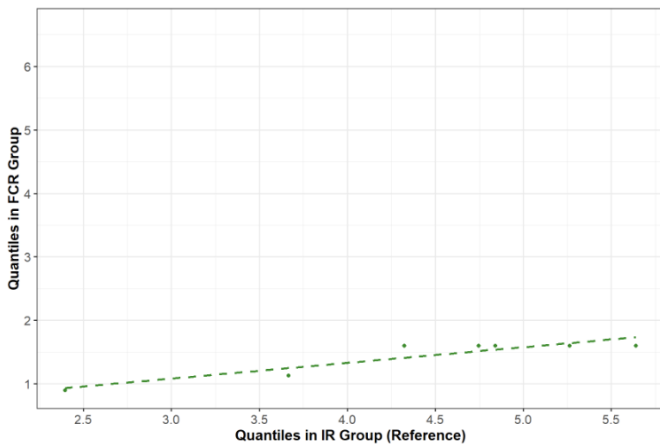
Overall survival



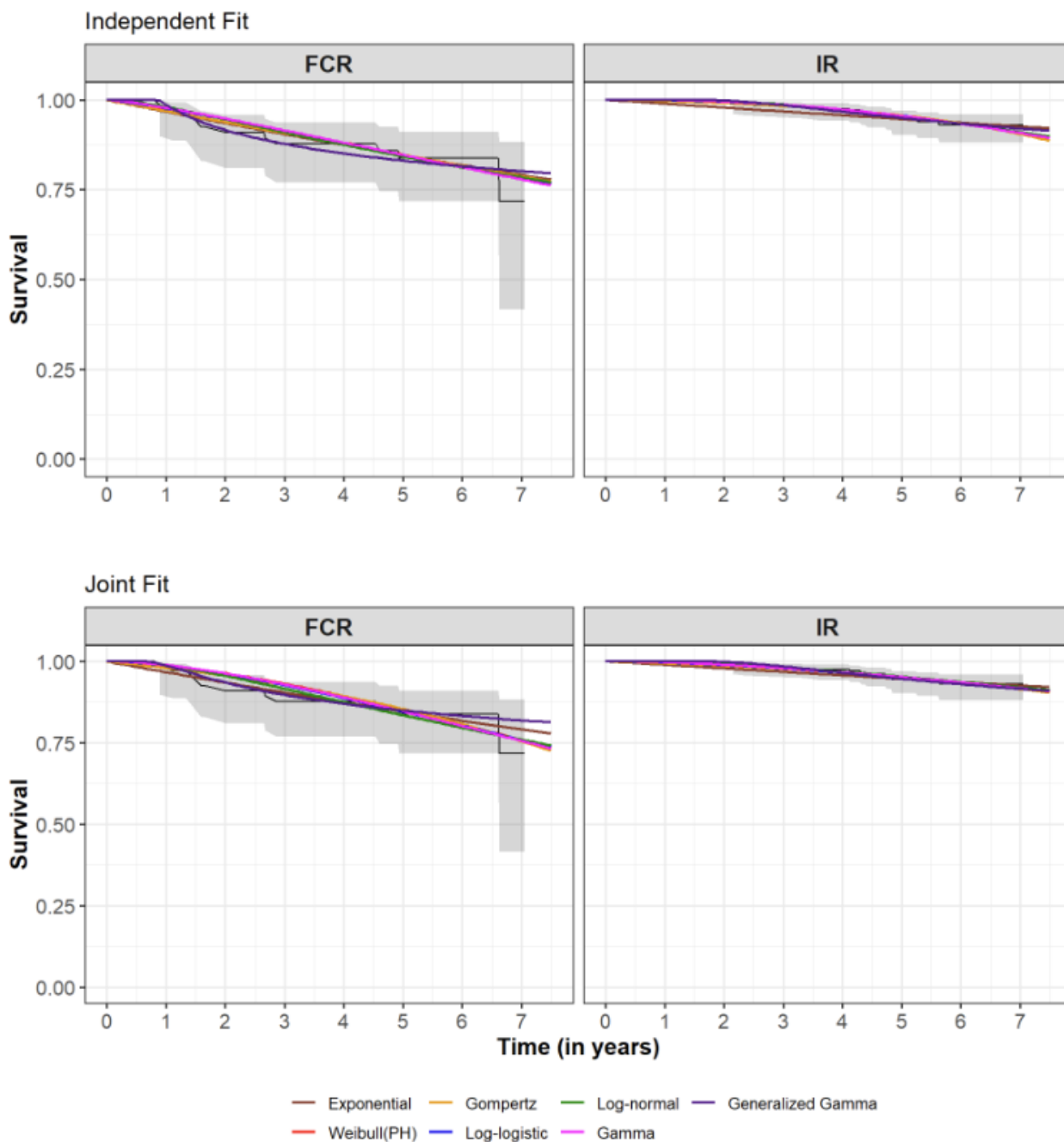
Figur 42 Log cumulative hazard plot. OS-ulgHV.



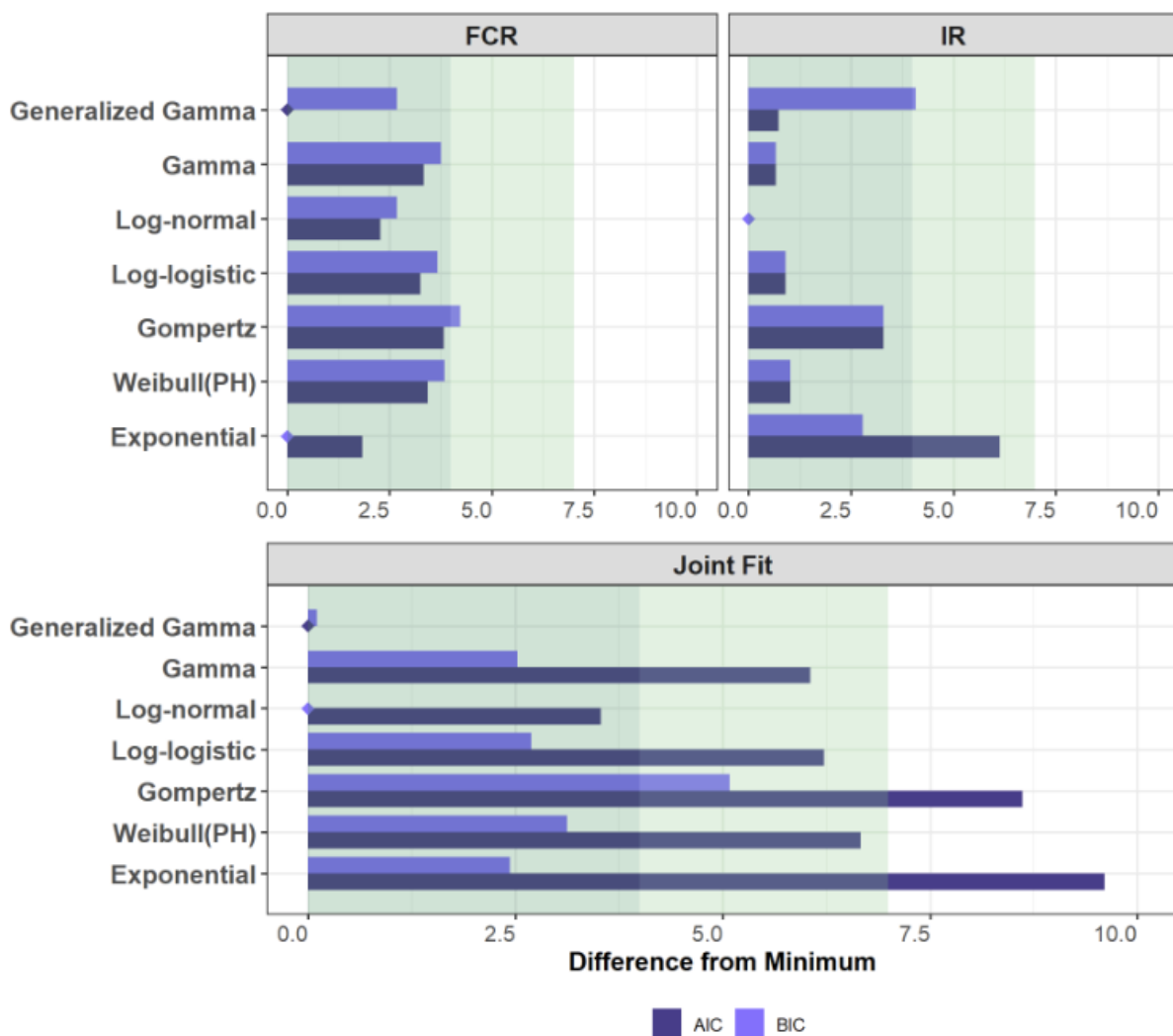
Figur 43 Schoenfeld residuals. OS-ulgHV.



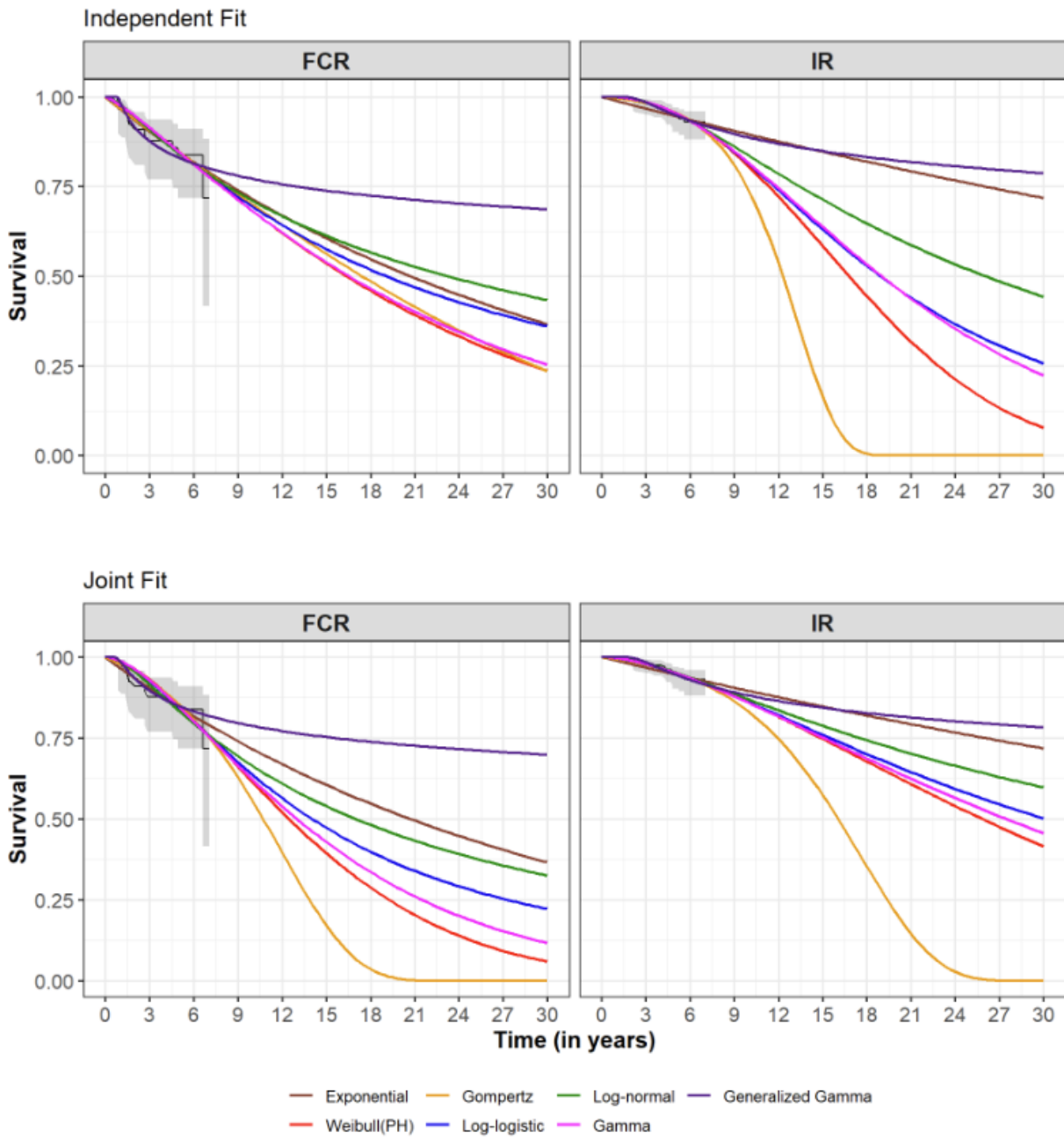
Figur 44 QQ plot. OS-ulgHV.



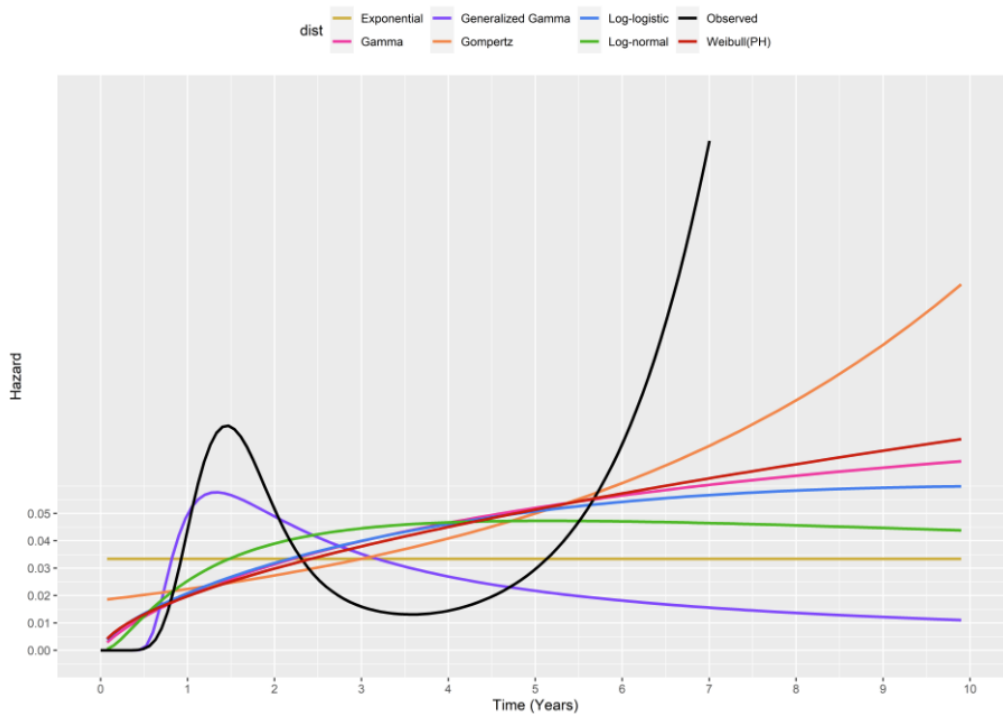
Figur 45 Parametric fit to KM data. OS-ulgHV.



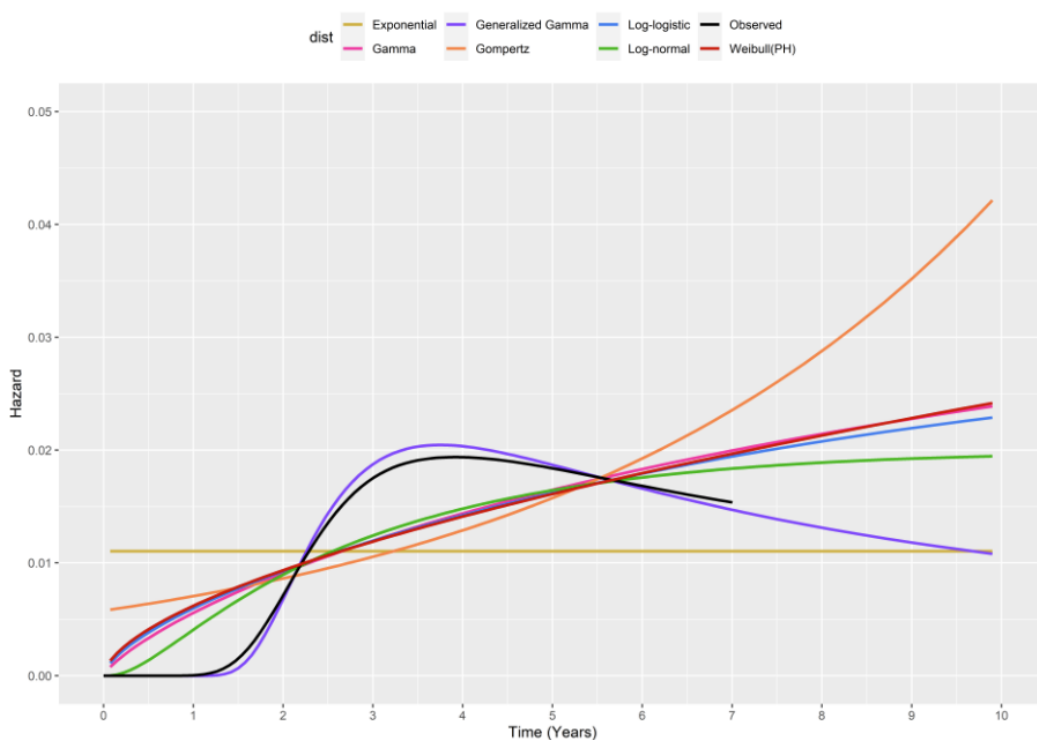
Figur 46 Mathematical fit: plot of deviance from minimum. OS-ulGHV.



Figur 47 Long-term extrapolation with standard parametric functions. OS-ulgHV.

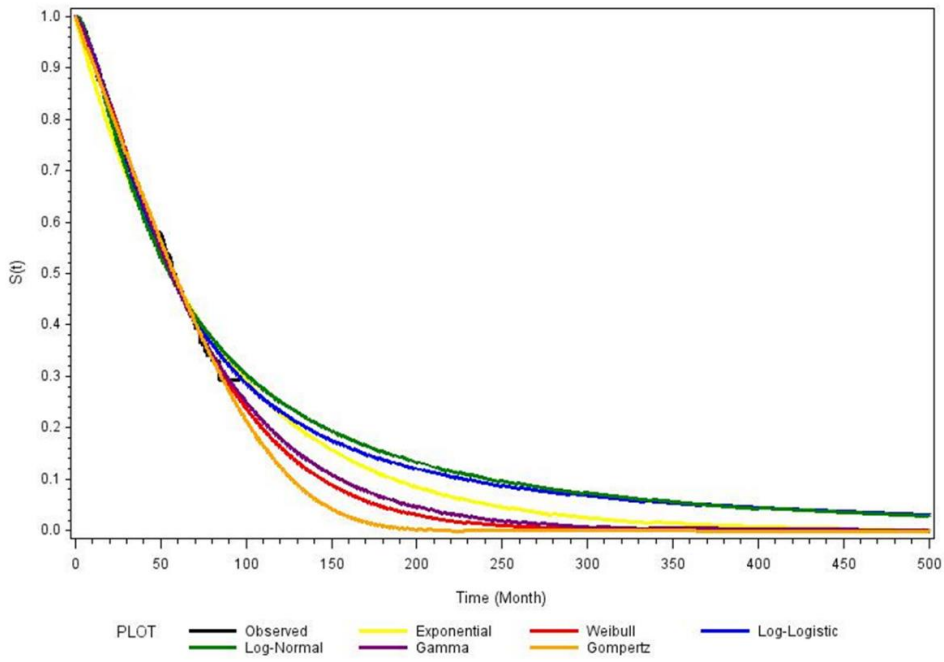


Figur 48 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- FCR. OS-ulgHV.

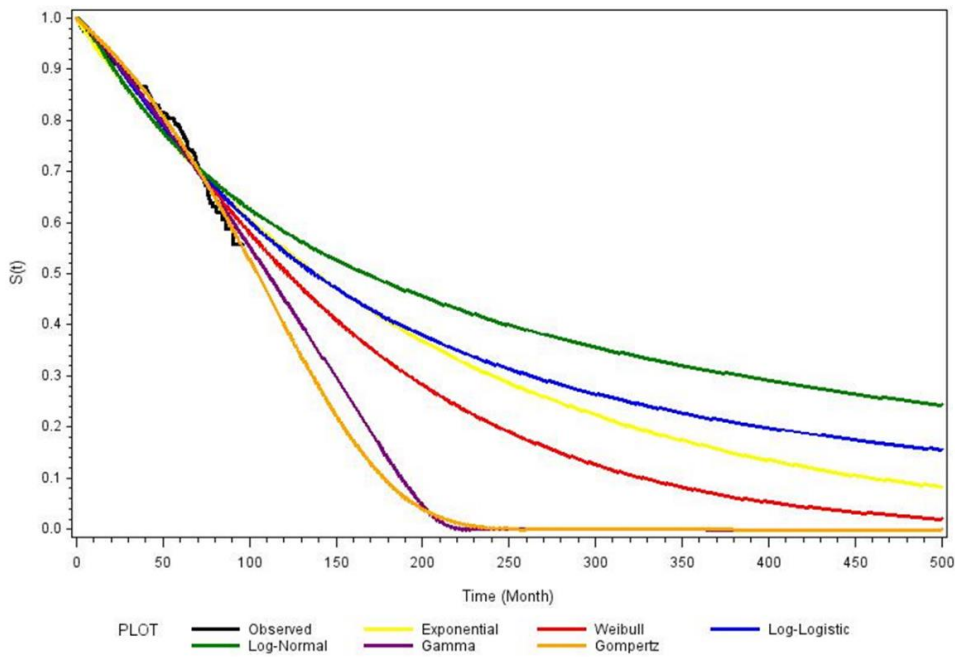


Figur 49 Predicted vs observed smoothed hazard plot. Joint fit- IR. OS-ulgHV.

Ekstrapoleringen av FCR-armen fra CLL8-studien basert på en 6-års oppfølgingstid



Figur 50 Long-term FCR PFS parametric fittings-CLL8



Figur 51 Long-term FCR OS parametric fittings- CLL8

Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med FCR. 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 $A = 61$ år. Kilde for alder er en vektet gjennomsnittsalder av pasienter som mottok fludarabin i 2016-2019 iht. Reseptregisteret, innsendt av Janssen, og i samsvar med innspill fra medisinske fagekspertene.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA} = 18,8$ QALYs. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre¹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)². Tabell 10 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 $P_A = 14,5$ QALYs for totalpopulasjonen og $P_A = 12,3$ QALYs for subgruppen med umutert IGHV-gen. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

¹ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

² Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 36. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Totalpopulasjonen	Subgruppen med umutert IGHV-gen
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,8	18,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,5	12,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	4,3	6,5

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 sentralbyrå³ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁴ for den generelle befolkningen med de publiserte normtallene til Stavem et al⁵. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁶, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁷.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (22), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{8/9} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt⁹ av rådata fra Stavem et al¹⁰. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹¹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

³ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁴ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁶ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

⁸ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

⁹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁰ Stavem- personlig kommunikasjon

¹¹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.