

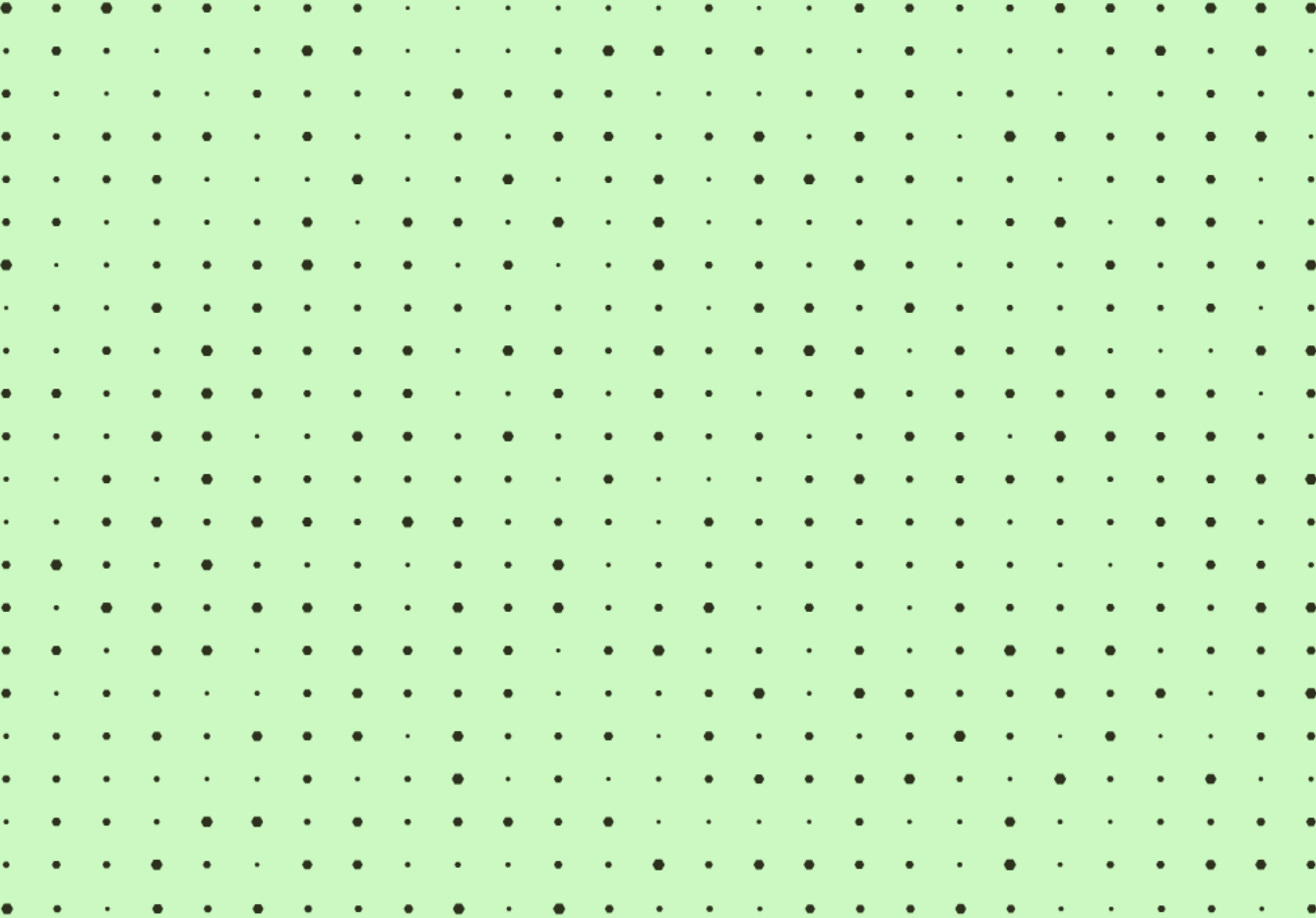
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto)

til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi

ID2022\_067

05.07.2024



## 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](https://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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin 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 DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP 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.

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

DMP 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 DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmeside ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddelet ibrutinib (Imbruvica) kombinert med venetoklaks (Venclyxto). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMP sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) / venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi.
Legemiddelfirma	Janssen
Preparat	Imbruvica og Venclyxto
Virkestoff	Ibrutinib og venetoklaks
ATC-kode	L01EL01 og L01XX52
Aktuell indikasjon	Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi*  *Det er kun kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks som er aktuell for denne metodevurderingen, i tråd med bestillingen
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.  Venetoklaks er en potent, småmolekylær hemmer av proteinet B-cellelymfom 2 (Bcl-2). Bcl-2 uttrykkes i store mengder i leukemiceller hvor det hjelper kreftcellene med å overleve lengre i kroppen (anti-apoptotisk). Venetoklaks blokkerer aktiviteten til Bcl-2, noe som fører til utstrakt celledød samt redusert vekst av kreftcellene.
Dosering	Ibrutinib gis som monoterapi 420 mg daglig i 3 sykluser a 28 dager, etterfulgt av 12 sykluser kombinert med venetoklaks. Startdosen på venetoklaks er 20 mg daglig i 7 dager etterfulgt av en gradvis økning over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	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.

Kommentar	Dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn av Janssen er ikke egnet til å vurdere samtlige pasienter som inngår i indikasjonsordlyden eller bestillingsordlyden (se kapittel 1.1.3 for mer informasjon). DMP har vurdert to pasientpopulasjoner, de som er egnet og de som er uegnet for behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) og som i norsk klinisk praksis er aktuelle for behandling med enten FCR eller bendamustin, rituksimab (BR).
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 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 vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge 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 diagnostetidspunktet for KLL er ca. 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er omtrent henholdsvis 40 og 55 pasienter som er egnet og uegnet for behandling med FCR og er aktuelle for behandling med ibrutinib + venetoklaks (I+V) i Norge. Dette ekskluderer pasienter med TP53 mutasjon, 11q- og 17p-delesjoner.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>De fleste pasientene med KLL er ikke behandlingstrengende ved diagnostetidspunktet. De to gruppene med pasienter som omfattes av denne metodevurderingen er definert i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer.</p> <p><u>Pasienter som kvalifiserer til behandling med FCR defineres slik:</u> Yngre (&lt;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.</p> <p><u>Pasienter som kvalifiserer til behandling med BR defineres slik:</u> Pasientgruppen inkluderer eldre (&gt;65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus og andre pasienter uegnet for FCR behandling (som kan anbefales behandling med BR).</p>

## Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av de helseøkonomiske analysene DMP har lagt til grunn	
Populasjon	<p>DMP har vurdert innsendt dokumentasjon for to populasjoner:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Egnet for FCR: Yngre (&lt;65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter</li> <li>2. Uegnet for FCR: Eldre (&gt;65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus</li> </ol> <p>Janssen sendte opprinnelig også inn en analyse av pasienter uegnet for FCR med betydelig komorbiditeter, men denne er ikke vurdert siden medisinske fagekspertene mener at disse ikke er aktuelle for behandling med I+V.</p>
Intervensjon	Ibrutinib kombinert med venetoklaks (I+V)
Komparator	<p>For populasjonene over er følgende komparatorer analysert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR)</li> <li>2. Bendamustin og rituksimab (BR)</li> </ol>
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	<p>Relativ effekt baserer seg på indirekte sammenligner hvor følgende kilder inngår:</p> <p>CAPTIVATE, en åpen enarmet fase II-studie.            ECOG1912, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie.            GLOW, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie.            ALLIANCE, en randomisert, kontrollert åpen fase II-studie.</p>
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende henholdsvis 39 og 30 år for analysene av egnet og uegnet populasjon.

DMP vurderer at innsendt analyse og forutsetningene som er lagt til grunn er svært usikre, særlig dokumentasjonen av relativ effekt, inklusjon av en etterfølgende behandlingslinje (PFS2) og modelleringen av totaloverlevelse (OS). DMP har nylig gjort en metodevurdering av ibrutinib som kontinuerlig monoterapi (ID2020\_035) som var basert på en RCT med den samme studien (ECOG1912) som komparator-arm i ITC for analysene av pasienter som er egnet for behandling med FCR. Denne metodevurderingen er brukt som støtte bl.a. i å estimere PFS og OS utover den perioden det finnes studiedata for. DMP har også validert andre antagelser opp mot metodevurderingen for ibrutinib (ID2020\_035). Støtte fra denne utredningen har vært avgjørende for at vi har valgt å presentere resultater fra den helseøkonomiske analysen av kombinasjonen med venetoklaks og ibrutinib for populasjonen som er egnet for FCR til tross for stor usikkerhet i innsendt dokumentasjon. DMP understreker at samme antagelser ikke nødvendigvis kan godtas i fremtidige metodevurderinger.

### Populasjon egnet for behandling med FCR

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Janssen og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført flere egne analyser for populasjonen som er egnet for behandling med FCR med utgangspunkt i den innsendte analysen. Fordi det er stor usikkerhet knyttet til modelleringen av effekt, har DMP valgt å presentere to hovedanalyser som er forskjellige i metoden for en indirekte sammenligning. En sammenligning er basert på I+V-populasjonen fra CAPTIVATE (ATT metode i analyse 1), og den andre er basert på FCR-populasjonen fra ECOG1912 (ATC metode i analyse 2). Vi kan ikke si hvilken som er mest sannsynlig da begge populasjonene er representative for norsk klinisk praksis, og begge

metodene er teknisk likeverdige. Det er i tillegg andre parametere DMP vurderer som usikre, blant annet type påfølgende behandling og andelen pasienter som mottar påfølgende behandling. Usikkerheten er ytterligere beskrevet i kapittel 4.1.3 og i *DMPs vurdering av usikkerhet*. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

DMPs analyse 1 basert på ATT metode (gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlet populasjon) for en indirekte sammenligning\*

	I+V	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 750 894	2 014 755	736 140
Totale QALYs	8,780	8,272	0,508
Totale leveår	11,387	10,906	0,482
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 449 102
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 527 733

\* hvor FCR-populasjonen ble justert for å tilpasses I+V-populasjonen

DMPs analyse 2 basert på ATC metode (gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollpopulasjon) for en indirekte sammenligning\*

	I+V	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 674 595	2 149 203	525 392
Totale QALYs	9,025	7,762	1,263
Totale leveår	11,683	10,287	1,396
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			415 911
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			376 390

\* hvor I+V-populasjonen ble justert for å tilpasses FCR-populasjonen

#### Populasjon uegnet for behandling med FCR

For uegnet populasjon har DMP valgt å ikke presentere resultater av den helseøkonomiske analysen fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene for populasjonen som er uegnet for FCR.

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

### DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) sammenlignet med kjemoimmunterapi (FCR eller BR) er dokumentert gjennom indirekte sammenlikninger (ITC) ved å bruke *propensity score* (PS) basert vektning. I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse i første behandlingslinje (PFS1), PFS i andre behandlingslinje (PFS2) og post-progresjon overlevelse (PPS). Totaloverlevelse (OS) brukes ikke direkte i den økonomiske modellen, men er modellert som en sum av tid brukt i hver av de ovennevnte tilstandene. Effektdata, data for påfølgende behandling, sikkerhet og helserelatert livskvalitet er basert på data fra de kliniske studiene CAPTIVATE, ECOG1912, GLOW, ALLIANCE (for PFS1) og RESONATE (for PFS2).

### *Populasjon egnet for behandling med FCR*

Dokumentasjon for relativ effekt ved PFS1 er basert på data fra den enarmede studien CAPTIVATE og FCR-armen fra ECOG1912. DMP har i sin hovedanalyse for pasienter egnet for FCR behandling valgt å tilpasse individuelle parametriske funksjoner til KM-data som innhentet i ITC-ene. To PS-analyser, ATT (hvor komparatorstudiepopulasjonen er justert for å samsvare med I+V-populasjonen) og ATC (hvor I+V-populasjonen er justert for å samsvare med komparatorpopulasjonen) produserte relative effektestimater som skilte seg vesentlig fra hverandre. For å reflektere forskjellen mellom ATT- og ATC-resultatene, og synliggjøre usikkerheten rundt det relative effektestimater, valgte DMP å presentere resultatene fra begge analysene og har derfor to likestilte hovedanalyser for pasienter egnet for FCR behandling.

I DMPs hovedanalyser estimeres det at pasienter som behandles med I+V i gjennomsnitt får 0,51 og 1,2 flere gode leveår (QALY) med henholdsvis ATT og ATC metoden sammenlignet med pasienter som behandles med FCR. I+V gjør at pasienter med KLL får en reduksjon av kreftceller som fører til en betydelig effekt i PFS og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten oppnås. Hvorvidt det gir en overlevelsesgevinst å behandle med I+V i førstelinje hos disse pasientene er uvisst, da dataene for OS er umodne. Ved tilgang på mer modne OS-data vil det uansett være vanskelig å isolere effekten av førstelinjebehandling, siden påfølgende behandling i begge behandlingsarmene vil påvirke totaloverlevelsen.

Kombinasjonsbehandling med I+V i aktuell metodevurdering er tidsbegrenset og med det kan pasientene tilbys tidsbegrenset behandling med mulighet for en behandlingsfri periode.

Pasienter som ble behandlet med FCR i ECOG1912 hadde en høyere frekvens av bivirkninger av grad 3-5 enn pasienter behandlet med I+V i CAPTIVATE. Måten bivirkninger er modellert påvirker resultatet av modellen og det er en uforholdsmessig større forskjell i bivirkninger i denne metodevurderingen enn det som ble rapportert i ID2020\_035. DMP legger i hovedsak til grunn de samme bivirkningsratene som Janssen i modellen, men legger til en frekvens av infeksjoner på 8,4 % i I+V-armen fra CAPTIVATE og på 9,1 % i FCR-armen.

### **DMPs vurdering av ressursbruk:**

#### *Egnet populasjon*

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med I+V er om lag 100 000 NOK, som gir totale legemiddelkostnader per pasient på 1,3 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Til sammenligning er de totale legemiddelkostnadene for behandling med FCR om lag 200 000. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med legemiddelbehandling i 2. linje, administrasjon, håndtering av bivirkninger, monitorering og oppfølging samt kostnader ved livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med I+V er ca. 2,75 millioner NOK i analyse 1 og 2,67 millioner NOK i analyse 2 per pasient (diskontert). Dette er omtrent 740 000 NOK mer i analyse 1 og 525 000 NOK mer i analyse 2 per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med FCR.

DMP har estimert at merkostnad for I+V sammenliknet med FCR basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

- Analyse 1 basert på ATT-metoden for en indirekte sammenligning:  
1,45 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
1,53 millioner NOK per vunnet leveår
- Analyse 2 basert på ATC- metoden for en indirekte sammenligning:  
416 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
376 000 NOK per vunnet leveår



**DMPs vurdering av alvorlighet:***Egnet populasjon*

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at tidligere ubehandlet KLL for denne populasjonen behandlet med FCR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,3 QALYs basert på analyse 1 og 8,3 QALYs basert på analyse 2. Disse alvorlighetsberegningene er trolig overestimerte siden de er høyere enn APT på 4,3 QALYs beregnet i metodevurderingen med ibrutinib monoterapi (ID2020\_035). Alvorlighetsberegningene i ID2020\_035 var basert på bedre evidens av modellering av effekt og mer modne data.

**Vurdering av prioriteringskriteriene for uegnet populasjonen:**

DMP presenterer ikke analyser av pasienter uegnet for FCR som kan kvalifisere for behandling med BR fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. KM dataene for PFS i de indirekte analysene er svært umodne og ga ekstrapolering av I+V som var mer optimistisk enn i egnet populasjon, noe som ikke er plausibelt. En ytterligere begrensning av modellering av effekt i den uegnede populasjonen er stor avhengighet av PFS2, som gir store utsalg på resultatet (IKER) og er basert på usikre antagelser. Den modellerte OS-gevinsten kunne ikke støttes av ITC resultater, klinisk plausibilitet, eller gode eksterne kilder tilsvarende som for egnet populasjonen.

DMP har likevel gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene for populasjonen som er uegnet for FCR.

*Nytte*

Basert på de indirekte sammenligningene vurderer DMP at det er rimelig å anta en større gevinst i progresjonsfri overlevelse (PFS 1) av I+V sammenliknet med BR enn det som er blitt vist for I+V sammenliknet med FCR. I+V vil gi en klinisk relevant nytte i form av økt PFS1 for pasienter uegnet for FCR behandling, men hvor stor OS-gevinst dette vil medføre er usikkert.

*Ressursbruk*

For uegnet populasjon blir legemiddelkostnadene for I+V noe lavere på grunn av lavere doseintensitet. I Janssen sin grunnanalyse er de totale legemiddelkostnadene av I+V omtrent 1,2 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Til sammenligning er de totale legemiddelkostnadene av BR 170 000 NOK. DMP vurderer at behandling med I+V trolig vil føre til kostnadsbesparelser knyttet til etterfølgende behandling og oppfølging av sykdommen fordi færre pasienter vil progrediere eller progrediere senere, sammenliknet med behandling med BR.

*Alvorlighet*

DMP ikke har gått videre med den helseøkonomiske modellen for uegnet populasjon og har derfor ikke beregnet en APT for populasjonen som er uegnet for FCR. Sammenliknet med egnet populasjon har uegnet populasjon høyere gjennomsnittsalder ved diagnose (61 versus 71 år). Pasientene som er egnet for BR har høyere alder, men sannsynligvis også dårligere prognose knyttet til sykdomsforløp av KLL og komorbiditet. Disse to faktorene trekker i hver sin retning når det gjelder beregninger av alvorlighet og det er derfor vanskelig å konkludere om alvorlighet målt som APT vil være forskjellig fra pasientgruppen som er egnet for FCR.

Oppsummert mener DMP at det kan antas at nytten for pasienter uegnet for FCR i alle fall ikke er lavere enn den som er vist for pasienter egnet for FCR når det gjelder endepunktet PFS1, og kostnadene til behandling med I + V trolig er noe lavere i denne gruppen. Det er usikkerhet rundt beregningen av alvorlighet og tilhørende betalingsvillighet i saken, men gitt at man legger til grunn i en pragmatisk

tilnærming at alvorligheten ikke skiller seg vesentlig mellom populasjonene, er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare mellom de to populasjonene.

#### **DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk I+V ved behandling av ubehandlet KLL vil være

- omtrent 60 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.
- omtrent 75 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med FCR.

Budsjettberegningene er usikre og forenkede. Beregningene inkluderer ikke legemiddelkostnader ved påfølgende behandling eller administrasjonskostnader. Behandling med I+V vil føre til besparelser knyttet til legemiddelbehandling i andre linje sammenlignet med behandling med kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Det er usikkert hvordan påfølgende behandling påvirker budsjettberegningene. Medisinske fagekspertene er usikre på type og fordeling av påfølgende behandling, i tillegg er ikke alle pasienter som progredierer behandlingstrengende.

#### **DMPs vurdering av usikkerhet:**

##### *Egnet populasjon*

Det foreligger ikke studier som sammenligner I+V direkte med FCR. Relativ effekt ved PFS i første behandlingslinje (PFS1) er derfor basert på uankrede indirekte sammenligninger (ITC). Selv om ITC-ene er basert på data på pasientnivå fra CAPTIVATE og ECOG1912 og justert for alle tilgjengelige variabler, er ikke alle skjevheter justert for i analysene. CAPTIVATE hadde kun en studiearm, noe som kan føre til seleksjons-, klinisk utførelses- og/eller vurderingsskjevhet. Det åpne studiedesignet til ECOG1912, og bruken av utprøver-vurdert PFS (i motsetning til PFS vurdert av uavhengig komité), reduserer også kvaliteten på resultatene. I tillegg er analysene basert på kort oppfølgingstid og svært umodne data. De to ulike indirekte analysene utført med ATT metode og ATC metode gir svært ulike resultater. DMP har i denne saken valgt å presentere begge analyser for å illustrere hvor sensitive resultatene er basert på forskjeller i metoden for de to analysene.

##### *Behandling i andre linje (PFS2)*

Påfølgende behandling modelleres som en separat helsetilstand, PFS i andre behandlingslinje (PFS2), med ulik effekt avhengig av type behandling pasientene mottar. Valg av behandling ved PFS2 har derfor stor betydning for resultatene siden det har innvirkning på både kostnader og effekt. Data for påfølgende behandling i CAPTIVATE og ECOG1912 er begrenset, så effekten ved PFS2 er basert på eksterne studier. Pasienter som mottok ibrutinib som andrelinjebehandling i RESONATE studien, ble brukt som referansearm for å estimere effekt i PFS2. I RESONATE studien hadde majoriteten av pasientene i ibrutinib-armen mottatt tidligere behandling med alkylende legemidler, purinaloger og/eller anti-CD-20 antistoff, i kombinasjon kan dette være en relevant behandling i forhold til førstelinjesbehandling med FCR. De selekterte pasientene fra ibrutinib armen i denne studien hadde mottatt 1-2 tidligere behandlinger og hadde flere mutasjoner, og PFS2 referansearmen i modellen er derfor trolig underestimert. Dessuten hadde ikke pasientene mottatt verken FCR eller I+V som førstelinjebehandling som gjør at resultatene fra RESONATE ikke er direkte overførbare mht effekt i 2. linje i denne metodevurderingen.

Siden I+V er en ny kombinasjonsbehandling fagekspertene ikke har erfaring med, er også type påfølgende behandling i norsk klinisk praksis usikker. Fordi klinisk praksis er kompleks, synes fagekspertene det er

utfordrende å validere type og fordeling av påfølgende behandling i begge armer. Valg av påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatene og drar IKER i ulike retninger. I DMPs hovedanalyser mottar 20 % av pasientene BR og 80 % BTK-hemmer som kontinuerlig monoterapi ved progresjon etter behandling med I+V. En endring til at 100 % mottar BR fører til lavere nytte og lavere kostnader i I+V armen. Mens en endring til at alle pasientene blir rebehandlet med I+V fører til vesentlig lavere IKER siden det reduserer de inkrementelle kostnadene og øker nytten. I realiteten vil pasientene motta ulik behandling avhengig av når de får progresjon, komorbiditeter og funksjonsstatus.

Påfølgende behandling etter FCR er ikke like usikker som påfølgende behandling etter I+V siden fagekspertene har erfaring med FCR-behandling. I DMPs analyser mottar 65 % VR og 35 % BTK-hemmer som monoterapi etter behandling med FCR. En +/- 5% endring i denne fordelingen av etterfølgende behandling endrer IKER ca. +/- 150 000 i DMPs analyse 1 og ca. +/- 65 000 i DMPs analyse 2.

KLL er en kronisk sykdom pasientene kan leve lenge med uten behov for behandling, selv om de progredierer. Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at ikke alle pasientene trenger behandling ved progresjon, dvs. omtrent 40 % kan gå uten behandling selv om de har progrediert. I modellen vil pasienter som progredierer gå over til stadiet PFS2. Måten dette er modellert på gjør at helsetilstanden for pasienter som har progrediert, men som ikke behøver behandling enda tilsvarer helsetilstanden til en pasient som har en progresjon som er behandlingskrevende. I modellen fører det ikke til en plausibel pasientflyt når det antas at kun 60 % mottar påfølgende behandling i samsvar med klinisk praksis, siden de resterende pasientene som har progrediert, men ikke har behov for å starte ny behandling da beveger seg direkte til en helsetilstand med dårligere livskvalitet. DMP har derfor justert ned legemiddelkostnadene og justert opp nyttevektene ved PFS2 i en egen scenarioanalyse for å vise innvirkningen på resultatet ved at 40 % går ubehandlet ved progresjon. Dette scenariet gjør at IKER går opp omtrent 400 000 i analyse 1 og 200 000 i analyse 2.

OS er ikke modellert direkte basert på studiedata, men er en funksjon av de andre helsetilstandene i modellen. I modellen gir behandling med I+V bedre OS enn ved behandling med FCR, fordi det er forskjeller i PFS1. Det å anta at en PFS-gevinst oversettes til OS-gevinst er en sterk antagelse som ikke er underbygget av empiriske bevis. Siden KLL er en kronisk sykdom pasientene lever lenge med, er det ifølge medisinske fagekspertene ikke dokumentert forskjeller i OS mellom ulike behandlingsregimer. Det er ingen måte å validere om modellert OS er plausibel på siden data på OS fra CAPTIVATE og ECOG1912 fortsatt er umodne, på tross av relativt lang oppfølgingstid i de kliniske studiene. DMP kan ikke utelukke at modellert OS-gevinst er over- eller underestimert, noe som vil påvirke 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 PPS 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 i hvilken retning usikkerheten knyttet til helserelatert livskvalitet vil påvirke IKER.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>4</b>
<b>Metode</b> .....	<b>4</b>
<b>Sykdom</b> .....	<b>5</b>
<b>Helseøkonomisk analyse</b> .....	<b>6</b>
<b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden</b> .....	<b>7</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE OVER TABELLER</b> .....	<b>15</b>
<b>LISTE OVER FIGURER</b> .....	<b>17</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>19</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>21</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1 Oversikt over oppdraget</b> .....	<b>22</b>
1.1.1 Intervensjon.....	22
1.1.2 Oppdragsramme.....	22
1.1.3 Endring av oppdragsrammen .....	24
<b>1.2 Beskrivelse av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)</b> .....	<b>24</b>
<b>1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis</b> .....	<b>24</b>
<b>1.4 Forventet plassering av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) i behandlingsalgoritmen</b> .....	<b>25</b>
<b>2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier</b> .....	<b>27</b>
<b>2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>27</b>
2.3.1 Indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellom I+V og FCR (egnet populasjon).....	32
2.3.2 Indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellom I+V og BR (uegnet populasjon) .....	32
<b>3 ANALYSEMETODE OG PICO</b> .....	<b>34</b>
<b>3.1 Problemstilling</b> .....	<b>34</b>

<b>3.2</b>	<b>Helseøkonomisk modell .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3</b>	<b>Pasientpopulasjon .....</b>	<b>36</b>
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	36
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	42
3.3.3	DMPs vurdering.....	43
3.3.4	Norsk klinisk praksis .....	44
<b>3.4</b>	<b>Intervensjon .....</b>	<b>46</b>
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	46
3.4.2	DMPs vurdering.....	48
<b>3.5</b>	<b>Komparator .....</b>	<b>50</b>
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	50
3.5.2	DMPs vurdering.....	52
<b>3.6</b>	<b>Kliniske utfallsmål .....</b>	<b>54</b>
3.6.1	Relativ effekt .....	54
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser.....	77
3.6.3	Livskvalitet.....	79
<b>3.7</b>	<b>Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell.....</b>	<b>84</b>
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator .....	84
3.7.2	Administrasjons- og reisekostnader .....	86
3.7.3	Kostnader ved uønskede hendelser .....	87
3.7.4	Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell.....	88
<b>4</b>	<b>ANALYSERESULTATER.....</b>	<b>89</b>
<b>4.1</b>	<b>Kostnad-per-QALY analyse .....</b>	<b>89</b>
4.1.1	Firmaets grunnanalyse .....	89
4.1.2	DMPs hovedanalyser .....	89
4.1.3	Analyser av usikkerhet.....	91
<b>4.2</b>	<b>DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....</b>	<b>94</b>
<b>4.3</b>	<b>Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</b>	<b>95</b>
4.3.1	Kvantitativ beregning av alvorlighet for egnet populasjon .....	95
4.3.2	Kvalitativ vurdering av alvorlighet for uegnet populasjon .....	96
<b>5</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER .....</b>	<b>97</b>
<b>5.1</b>	<b>Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med ibrutinib + venetoklaks ved KLL i Norge .....</b>	<b>97</b>
5.1.1	Pasienter egnet for behandling med FCR.....	97
5.1.2	Pasienter uegnet for behandling med FCR.....	98
<b>5.2</b>	<b>Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....</b>	<b>98</b>
<b>5.3</b>	<b>Budsjettkonsekvenser .....</b>	<b>99</b>
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	99
<b>REFERANSER .....</b>	<b>101</b>	
<b>APPENDIKS 1: PÅGÅENDE KLINISK STUDIER.....</b>	<b>104</b>	

<b>APPENDIKS 2: LITTERATURSØK.....</b>	<b>106</b>
Search Methods and Data Sources .....	106
Study Selection .....	106
Summary of Evidence Base.....	109
<b>APPENDIKS 3: INDIRECT TREATMENT COMPARISON BETWEEN FIXED-TREATMENT DURATION I+V VS FCR (FIT POPULATION) .....</b>	<b>111</b>
<b>APPENDIKS 4: INDIRECT TREATMENT COMPARISON BETWEEN FIXED-TREATMENT DURATION I+V VS BR (UNFIT POPULATION) .....</b>	<b>128</b>
<b>APPENDIKS 5: UNDERSØKELSER AV PARAMETRISK KURVETILPASNING .....</b>	<b>143</b>
<b>APPENDIKS 6: RESONATE TRIAL SUBGROUP DATA.....</b>	<b>156</b>
<b>APPENDIKS 7: DOKUMENTASJON AV LIVSKVALITET .....</b>	<b>158</b>
<b>APPENDIKS 8: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....</b>	<b>159</b>
<b>VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>162</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....	22
Tabell 2. Innsendt dokumentasjon.....	23
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier for intervensjonen som er relevante for metodevurderingen ...	27
Tabell 4. Innsendt studie (ECOG1912) relevant for indirekte sammenligning (ref ID2020_035 ) .....	29
Tabell 5 Innsendt studie (Alliance) relevant for indirekte sammenligning .....	30
Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen .....	35
Tabell 7. Baseline karakteristika for totalpopulasjonen fra CAPTIVATE-FD-kohort og for non-del(17p) populasjonen (Kilde: Janssen).....	37
Tabell 8. Baseline karakteristika for pasienter uten del(17p) fra CAPTIVATE og pasienter fra FCR-armen in ECOG1912 studien som inngår i de indirekte sammenligningene før PS-justering. (Kilde: Janssen) .....	38
Tabell 9. Baseline karakteristika fra totalpopulasjonen i GLOW.....	40
Tabell 10. Sammenligning av pasientkarakteristika som inngår i den indirekte analysen fra GLOW og ALLIANCE studiene (kilde: innsendt dokumentasjon), før PS-justering. ....	41
Tabell 11. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. ....	43
Tabell 12. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: CAPTIVATE , innsendt dokumentasjon og preparatomtaler ).....	46
Tabell 13. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: GLOW studien , innsendt dokumentasjon, EPAR , preparatomtaler ).....	47
Tabell 14. Beskrivelse av behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR). Kilder: EGOG 1912-studien, innsendt dokumentasjon, preparatomtale og medisinske fagekspert. ....	50
Tabell 15. Beskrivelse av behandling med bendamustin og rituksimab (BR.) Kilder: ALLIANCE studien , preparatomtaler, medisinske fagekspert og innsendt dokumentasjon) .....	52
Tabell 16: I+V vs. FCR PFS resultater sammendrag av IPTW sammenlikning (kilde: Janssen).....	56
Tabell 17. Relativ effekt av I+V versus BR etter justering av populasjonene med IPTW (kilde: Janssen).....	58
Tabell 18 Janssens antagelser for modellering av PFS2 basert på RESONATE-studien .....	66
Tabell 19 Årlig dødelighet (AMR) under PFS1 brukt i den økonomiske modellen.....	70
Tabell 20 AMR i 2L PPS avledet fra ibrutinib-armen i undergruppen fra RESONATE med 1-2 tidligere behandlingslinjer.....	71
Tabell 21: Uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen.....	78
Tabell 22: Nyttvekter (EQ-5D-3L) fra GLOW for progresjonsfri overlevelse og progrediert sykdom .....	80
Tabell 23: Nyttvekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell.....	81
Tabell 24: Nyttetap knyttet til bivirkninger i innsendt modell.....	82
Tabell 25. Legemiddelpakninger som inngår i analysen. ....	84
Tabell 26. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....	85
Tabell 27. Kostnader for administrasjon og reise ved intravenøs behandling .....	86
Tabell 28. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i Janssen sin grunnanalyse .....	87
Tabell 29. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMPs analyse .....	87
Tabell 30: Kostnader knyttet til helsestadiene PS1, PFS2 og PPS, samt engangskostnader ved hendelser .	88
Tabell 31. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	89
Tabell 32. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	90
Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1, basert på KM-kurvene fra ITC-en med ATT estimand. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	91

Tabell 34: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2, basert på KM-kurvene fra ITC-en med ATC estimand. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	91
Tabell 35: Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 med ATT estimand basert på maksimal AUP uten mva....	92
Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs analyse 2 med ATC estimand basert på maksimal AUP uten mva. ..	92
Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). ....	95
Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger for egnet populasjon.....	98
Tabell 39. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger for uegnet populasjon.....	98
Tabell 40. Legemiddelutgifter per pasient for førstelinjebehandling hos egnet og uegnet populasjon. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	99
Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av ibrutinib + venetoklaks til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). <b>Egnet populasjon</b> .....	99
Tabell 42. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av ibrutinib + venetoklaks til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). <b>Uegnet populasjon</b> .....	100
Tabell 43. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer .....	143
Tabell 44 Patient Characteristics of RESONATE Trial 1-2 Prior Line Subgroup .....	156
Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	158
Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell .....	158



## Liste over figurer

Figur 1: Illustrasjon av modellstrukturen i den helseøkonomiske analysen sendt inn av Janssen. Forkortelser: PF 1L = progressionsfri ved første behandlingslinje, 2L PFS = progresjonsfri ved andre behandlingslinje; PFS = progresjonsfri overlevelse; PPS = overlevelse etter progresjon, tx = behandling ..	35
Figur 2: Kaplan-Meier kurver for PFS for ibrutinib + venetoklaks fra CAPTIVATE ved median oppfølgingstid 49,8 måneder (kilde: Janssen).	55
Figur 3: Kaplan-Meier kurver for PFS for ibrutinib vs FCR fra ECOG1912 ved median oppfølgingstid 70 måneder (Shanafelt et al., 2022).	55
Figur 4. Kaplan-Meier plot av utprøver vurdert PFS fra GLOW studien (46 måneder oppfølging) (kilde: Janssen)	57
Figur 5 Janssens grunnanalyse for populasjon egnet for FCR. FCR PFS1-ekstrapolering med Weibull basert på ITT-populasjonen fra ECOG1912 (70 måneders data). HR på 0,44 ble brukt på FCR-ekstrapolering til å modellere I+V. I+V KM kurver fra ITT-populasjonen fra CAPTIVATE (55,7m datakutt) og ATC-vektede kurver legges til for validering.	59
Figur 6 FCR PFS1 ekstrapolering med Weibull basert på ATC-veid populasjon fra ECOG1912 (48 måneders data). HR på 0,44 ble brukt på FCR-ekstrapolasjonen til å modellere I+V. I+V ATC-vektet kurve legges til for validering. Populasjon egnet for FCR.	60
Figur 7 Janssens grunnanalyse. I+V PFS1-ekstrapolering med eksponentiell basert på ITT-populasjonen fra GLOW (52 måneders data). HR på 3,45 (=1/0,29) brukt på I+V-ekstrapoleringen for å modellere BR. BR ITT KM-kurve fra ALLIANCE var ikke tilgjengelig i den økonomiske modellen. BR ATC-kurver fra ALLIANCE, Obi+Chl ITT KM-kurver fra GLOW og ATT-vektede kurver er lagt til for validering. Populasjon uegnet for FCR.	61
Figur 8 DMPs hovedanalyse for ATC-estimand: lognormal for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide PFS-kurver. Populasjon egnet for FCR.	62
Figur 9 DMPs scenario for ATC-estimand: Loglogistisk for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide kurver. Populasjon egnet for FCR.	63
Figur 10 DMPs hovedanalyse for ATT estimand: lognormal for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATT- vektede PFS-kurver. Populasjon egnet for FCR.	64
Figur 11 KM-kurve fra ibrutinib-armen i RESONATE og parametriske kurver	67
Figur 12 Modellert PFS2 i I+V- og komparator-armen. Populasjon egnet for FCR (øverst) og uegnet populasjon (nederst). Janssens grunnanalyse.	67
Figur 13: Sammenligning av OS KM-kurver mellom I+V (CAPTIVATE, 49,8m datakutt) og FCR (ECOG1912, 38,7m datakutt) før PS-justering. Pasienter med del17p eller de som ikke mottok et studiemedikament ble ekskludert. Pasienter med manglende data ble også ekskludert.	69
Figur 14: Sammenligning av OS KM-kurver mellom I+V (GLOW, 34,1m datakutt) og BR (ALLIANCE, 38m datakutt) før PS-justering. Pasienter med del17p eller de som ikke mottok et studiemedikament ble ekskludert. Pasienter med manglende data (bortsett fra manglende IGHV-mutasjonsstatus) ble også ekskludert.	70
Figur 15 Janssens grunnanalyse: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.	71
Figur 16 Janssens grunnanalyse: OS modellert i populasjonen uegnet for FCR. KM-kurver for I+V fra GLOW (ITT populasjon, 52m datakutt) er lagt til for validering.	72
Figur 17 DMPs hovedanalyse-ATT estimand: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.	73
Figur 18 DMPs hovedanalyse-ATC estimand: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.	73

Figur 19 Langsiktige resultater av ALLIANCE (13). .....	74
Figur 20 Oppsummering av modellering av PFS1 og OS i DMPs analyse 1. Uavhengig parametrisering av PFS1 KM kurver basert på ATT-analysen, egnet populasjon. ....	75
Figur 21 Oppsummering av modellering av PFS1 og OS i DMPs analyse 2. Uavhengig parametrisering av PFS1 KM kurver basert på ATC-analysen, egnet populasjon. ....	75
Figur 22 Oppsummering av PFS1 og OS modellering i Janssens grunnanalyse. HR på 3,45 (=1/0,29) brukt på I+V-ekstrapoleringen for PFS1 for å modellere BR. Uegnet populasjon.....	76
Figur 23: EQ-5D-3L nyttevekter samlet inn i GLOW på studiens målepunkter. Forkortelser: DE = sykdomsevaluering; PD = progressiv sykdom; UK = Storbritannia .....	79
Figur 24: Andelen pasienter som gjennomførte EQ-5D spørreskjema ved hvert planlagte målingstidspunkt i GLOW. Forkortelser: DE = sykdomsevaluering; I+V = ibrutinib + venetoklaks; Clb+Ob = obinutuzumab + chlorambucil; PD = progrediert sykdom .....	80
Figur 25: Janssen sine beregninger av antall pasienter aktuelle for budsjettberegningene .....	97
Figur 26 PARAMETRIC MODELS OVERLAYING THE OBSERVED INV PFS KM DATA FOR FCR FROM ECOG1912 WITH AND WITHOUT CAPPING FOR UK GENERAL POPULATION MORTALITY*. ....	144
Figur 27 I+V PFS Capped by UK GPM Derived from the HR vs. FCR Reference Curve (ATC analyses). ....	145
Figur 28 E1912 FCR and IR: Smoothed hazard plot PFS for ITT population (n=175).....	145
Figur 29 CAPTIVATE FD ATT individual fit .....	146
Figur 30 I+V (CAPTIVATE FD non del17p with no missing covariates) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATT .....	146
Figur 31 ECOG1912 FCR ATT individual fit .....	147
Figur 32 FCR(ECOG1912) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATT .....	147
Figur 33 CAPTIVATE FD ATC individual fit .....	148
Figur 34 I+V (CAPTIVATE FD no del17p with no missing covariates) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC .....	148
Figur 35 ECOG1912 FCR ATC individual fit .....	149
Figur 36 FCR(ECOG1912) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC .....	149
Figur 37 OBSERVED INV PFS DATA EXTENDED FOLLOW-UP (46M) OF THE GLOW TRIAL. ....	150
Figur 38 PARAMETRIC MODELS OVERLAYING THE OBSERVED INV-ASSESSED PFS KM DATA FOR I+V. ....	150
Figur 39 GLOW I+V and Chlorambucil + Obinutuzumab (C+O): Smoothed hazard plot PFS for I+V ITT population (n=106) and for GLOW C+O ITT population (n=105) .....	151
Figur 40 I+V GLOW ATT individual fit.....	152
Figur 41 I+V (GLOW) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS (ATT).....	152
Figur 42 ALLIANCE BR ATT individual fit.....	153
Figur 43 BR (ALLIANCE) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS (ATT) .....	153
Figur 44 I+V GLOW ATC individual fit.....	154
Figur 45 I+V (GLOW) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC .....	154
Figur 46 ALLIANCE BR ATC individual fit .....	155
Figur 47 BR (ALLIANCE) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC.....	155

## Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	02-08-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	15-02-2023
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	27-03-2023
Saken tildelt saksutredere	23-10-2023
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	17-01-2024
Rapport ferdigstilt	05-07-2024
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	506 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	148 dager  Fra 16-11-2023 til 15-12-2023 (Parametriske funksjoner og statistiske tilpasninger iht. DMPs Retningslinjer) Fra 20-12-2023 til 08-03-2024 (Ytterligere parametriske tilpasninger) Fra 18-03-2024 til 02-04-2024 (Korrigere feil i modelleringen) Fra 23-04-2024 til 26-04-2024 (Avklaring av hvilke datakutt som er brukt i ITC-ene) Fra 23-05-2024 til 14-06-2024 hos firma for gjennomlesning
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	<b>358 dager</b>
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	250 dager

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Hoa Thi Tuyet Tran	Akershus Universitetssykehus HF, Avdeling for Blodsykdommer
Emadoldin Feyzi	St. Olavs Hospital, Avdeling for blodsykdommer

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Solveig Bryn	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Johanne Bettum	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## 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
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
PPS	Overlevelse etter progressjon
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SLL	Småcellet lymfocytært lymfom
TTD	Behandlingsvarighet

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib kombinert med venetoklaks har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med (rituksimab eller obinutuzumab eller) venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi
<b>Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder</b>	Kombinasjonen finnes ikke fra før, en rekke andre beslutninger for ibrutinib og venetoklaks som monoterapi eller i andre kombinasjoner foreligger.
<b>Virkningsmekanisme</b>	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.  Venetoklaks er en potent, småmolekylær hemmer av proteinet B-cellelymfom 2 (Bcl-2). Bcl-2 uttrykkes i store mengder i leukemiceller hvor det hjelper kreftcellene med å overleve lengre i kroppen (anti-apoptotisk). Venetoklaks blokkerer aktiviteten til Bcl-2, noe som fører til utstrakt celledød samt redusert vekst av kreftcellene.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Ibrutinib gis som monoterapi 420 mg daglig i 3 sykluser a 28 dager, etterfulgt av 12 sykluser kombinert med venetoklaks. Startdosen på venetoklaks er 20 mg daglig i 7 dager etterfulgt av en gradvis økning over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. Begge administreres som tabletter.

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 02-08-2022. Bestillingen gjelder kun kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks. Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab er metodevurdert etter bestilling ID2020\_035 (for pasienter som er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab)).

Tabell 2. Innsendt dokumentasjon

Oversikt over innsendt dokumentasjon		
<b>Bestilling</b>	ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) / venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi	
<b>Analysetype(r)</b>	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO innsendt av firma		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
<b>Populasjon</b>	<p>Pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Indikasjonsordlyden er bred og består av flere undergrupper som kan skilles fra hverandre basert på forventet komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Egnet for FCR: Yngre (&lt;65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter</li> <li>2. Uegnet for FCR: Eldre (&gt;65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus</li> <li>3. Uegnet for FCR: Eldre (&gt;65–70 år) pasienter med betydelig komorbiditeter</li> </ol> <p>Populasjonen slik den står i indikasjonsordlyden og i bestillingsteksten innebefatter også pasienter med ulike subgrupper med genetiske variasjoner som har kjent prognostisk/prediktiv betydning (som del(17p)/TP53, del(11q) og IGHV-gen mutasjonsstatus)</p>	Kapittel 3.3
<b>Intervensjon</b>	Ibrutinib kombinert med venetoklaks begrenset til ett års behandlingsvarighet	Kapittel 3.4
<b>Komparator</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR)</li> <li>2. Bendamustin og rituksimab (BR)</li> <li>3. Klorambucil + obinutuzumab (ChI+Ob)</li> </ol>	Kapittel 3.5
<b>Utfallsmål</b>	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	Kapittel 3.6

Relativ effekt baserer seg på indirekte sammenligner utført med propensity score (PS) vekting hvor følgende studier inngår:

- CAPTIVATE, en åpen enarmet fase II-studie som undersøkte ibrutinib kombinert med venetoklaks hos 167 pasienter med tidligere ubehandlet KLL.
- ECOG1912, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie som undersøkte ibrutinib i kombinasjon med rituksimab sammenliknet med FCR hos 529 pasienter med tidligere ubehandlet KLL.
- GLOW, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie undersøkte ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks sammenliknet med klorambucil kombinert med obinutuzumab hos 211 pasienter med tidligere ubehandlet KLL.
- ALLIANCE, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie som undersøkte ibrutinib kombinert med rituksimab og ibrutinib med BR hos 547 pasienter med tidligere ubehandlet KLL.

Studiene er beskrevet i kapittel 2.1

### 1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Bestillingsordlyden «Ibrutinib (*Imbruvica*) / venetoklaks (*Venclyxto*) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi» er omfattet av indikasjonsordlyden, men sistnevnte er bredere og inkluderer også behandling med ibrutinib monoterapi eller ibrutinib i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff. Bestillingen omfatter flere undergrupper som kan skilles fra hverandre og som behandles ulikt i norsk klinisk praksis. Den helseøkonomiske modellen som er sendt inn av Janssen inkluderer ikke pasienter med ubehandlet KLL med den genetiske variasjonen del(17p) siden disse var ekskludert fra flere av de innsendte studiene. Pasienter med del(17p) responderer dårlig på behandling med kjemoimmunterapi, og i norsk klinisk praksis behandles denne gruppen med signalveishemmere og foretrukket behandling defineres av onkologianbudet (1). Pasientgruppen omfattes imidlertid av bestillingen, og i noen av de kliniske studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen undersøkes effekten av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) også hos pasienter med del(17)p. DMP har ikke vurdert om behandling med I+V i del(17p) subgruppen oppfyller prioriteringskriteriene. DMP viser til vurderinger gjort i andre land hvor I+V sammenliknes med ibrutinib i kombinasjon med obinutuzumab (2) .

Dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn av Janssen inkluderer pasienter med andre genetiske variasjoner, inkludert pasienter med del(11q). Disse pasientene behandles i norsk klinisk praksis med signalveishemmere i likhet med del(17p). DMP har gjort sine helseøkonomiske analyser basert på det dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn av Janssen, men bemerker at del(11q) populasjonen ikke er sammenliknet mot riktig komparator. DMP har ekskludert kostnader for del(11q) fra budsjettberegningene, da de kliniske fagekspertene har bemerket at disse pasientene har tilstrekkelig tilbud om behandling per i dag og ikke ansees som en relevant gruppe å behandle med I+V. Hvorvidt denne behandlingen oppfyller prioriteringskriteriene er ikke belyst i denne vurderingen.

Janssen har sendt inn flere analyser med ulike komparatorer. DMP har vurdert relevansen av disse i kapitlene under.

## 1.2 Beskrivelse av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. 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, sykdommen er kronisk og 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).

Denne metodevurderingen omhandler pasienter med ubehandlet, behandlingstrengende KLL. Aktuelle subpopulasjoner som er omfattet av metodevurderingen beskrives i kapitlene under.

## 1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis

Behandlingsretningslinjer for pasienter med KLL er hentet fra «Handlingsprogram for maligne blodsykdommer» (3). Disse er under revisjon. Stadielinndeling etter Binet eller Rai separerer pasientene i tre grupper med ulike prognoser. 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. Ved valg av behandling skal IGHV-mutasjonsstatus og del(17p)/TP53-mutasjonsstatus legges til grunn og dessuten pasient-relaterte faktorer som ko-medisinerings, komorbiditet, pasientens preferanser, tilgang på medikamenter og pasientens evne til å gjennomføre behandlingen som planlagt. For ordens skyld er pasienter med del(17/p) mutasjon ikke inkludert i denne metodevurderingen og vil derfor ikke bli nevnt ytterligere her.

Handlingsprogrammet beskriver behandlingsanbefalinger for behandlingstrengende pasienter med ubehandlet KLL, inndelt i følgende populasjoner:

#### Egnet for FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab)

- Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR når behandlingsmålet er livsforlengelse (evidensgrad A). FCR behandling er beskrevet i kapittel 3.5. Samtidig står det i Handlingsprogrammet at den samme pasientgruppen bør behandles med ibrutinib, men inntil det foreligger et vedtak hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er FCR behandlingsvalget (evidensgrad A). Det ble nylig besluttet av Beslutningsforum (ID2020\_035) at metoden ikke innføres. Innspill fra medisinske fageksperter tilsier at FCR er mest relevant å gi til yngre pasienter med mutert IGHV. Fagekspertene kommenterer også at hos pasienter med umutert IGHV er det ønskelig med behandling med signalveishemmere, men dette er per i dag ikke innført i norsk klinisk praksis.

#### Uegnet for FCR

- Eldre (> 65-70 år) pasienter med god funksjonsstatus som er uegnet for FCR behandles med bendamustin og rituksimab (BR) (evidensgrad A) i norsk klinisk praksis.
- Eldre (> 65-70 år) pasienter med betydelig komorbiditet behandles i dag med klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff (evidensgrad A). Handlingsprogrammet sier at disse pasientene bør behandles med BTK- eller BCL-2 hemmer, men at dette foreløpig ikke er innført i norsk klinisk praksis.

For pasienter med residiv etter førstelinjebehandling bør behandlingen først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å ha behov for behandling. Valg av behandling i andrelinje vurderes individuelt. Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling. Dette bekreftes også av medisinske fageksperter, men de påpeker samtidig at rebehandling med FCR ikke er aktuelt. Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 3 år etter førstelinjebehandling med kjemoterapi bør behandles med BTK-hemmer, PI3K-hemmer eller venetoklaks, eventuelt med tillegg av anti-CD20 antistoff (evidensgrad A). Yngre pasienter kan også vurderes for allogen stamcelletransplantasjon ved primær resistens sykdom eller kort tid (< 12 måneder) til andrelinje behandling.

## **1.4 Forventet plassering av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) i behandlingsalgoritmen**

Hvis ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks, begge målrettede behandlinger, innføres i norsk klinisk praksis til førstelinjebehandling av KLL er det forventet at kjemoimmunregimene som benyttes i dag (FCR, BR) vil fortrenkes som førstelinjebehandling.

**DMPs konklusjon om komparator**

Med utgangspunkt i de to subpopulasjonene egnet for FCR og uegnet for FCR med god funksjonsstatus vurderer DMP at relevante komparatorer er henholdsvis FCR og BR. For pasienter uegnet for FCR og med betydelig komorbiditet er klorambucil i kombinasjon med anti-CD20 antistoff en aktuell komparator. Som omtalt i kapittel 3.3, vurderer DMP at sistnevnte populasjon ikke er aktuell for behandling med I+V .

## 2 Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Janssen har gjennomført systematiske litteratursøk (SLR) i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

#### DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Janssen har gjennomført SLR, DMP anser søket som tilstrekkelig  
Se Appendiks 2 for vurdering av litteratursøk.

### 2.2 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Janssen har utført en evidenssyntese for pasientpopulasjonene egnet for FCR og pasientpopulasjonen uegnet for FCR (eldre pasienter med god funksjonsstatus) siden det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator på nåværende tidspunkt. Evidenssyntesen er basert på litteratursøk beskrevet i Appendiks 2, med følgende PICO'er:

#### Populasjon egnet for behandling med FCR

- Pasientpopulasjon: Voksne pasienter (<65 – 70 år) med tidligere ubehandlet KLL/SLL og uten vesentlige komorbiditeter
- Intervensjon: Ibrutinib + Venetoklaks
- Komparator: FCR
- Utfallsmål: PFS, OS

#### Populasjon uegnet for behandling med FCR

- Pasientpopulasjon: Eldre (>65–70 år) pasienter med tidligere ubehandlet KLL og god funksjonsstatus
- Intervensjon: Ibrutinib + Venetoklaks
- Komparator: Bendamustin og rituksimab (BR)
- Utfallsmål: PFS, OS

### 2.3 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier for intervensjonen som er relevante for metodevurderingen

PCYC-1142 (CAPTIVATE) studien	
Studie ID	NCT02910583
Design	<p>2-kohort, fase 2 studie</p> <p>De to kohortene var som følger:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimal residual disease (MRD) kohort: randomisert, blindet (MRD kohorten undersøker etterfølgende behandling med ulike strategier for behandling etter I+V, randomiseringen definerer behandlingen etter I+V, se <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> for detaljert design)</li> <li>- Fixed duration (FD) kohort: enarmet</li> </ul>

	<b>Det er kun den enarmede FD kohorten som ligger til grunn for MT og som er relevant for metodevurderingen.</b>
Studielokasjon	Global
Populasjon (FD kohorten)	<p><u>Viktige inklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KLL/SLL diagnostisert i tråd med iwCLL* kriterier</li> <li>• Aktiv sykdom som krever behandling i tråd med iwCLL kriterier</li> <li>• Målbar nodal sykdom</li> <li>• Voksne <math>\geq 18</math> år og <math>\leq 70</math> år</li> <li>• ECOG 0-2</li> </ul> <p><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere behandling av KLL/SLL</li> <li>• Kjent eller mistanke om Richter's syndrom</li> </ul> <p>n = 159 («all-treated»)</p>
Intervensjon	Ibrutinib gis som monoterapi 420 mg daglig i 3 sykluser a 28 dager, etterfulgt av 12 sykluser i kombinasjon med venetoklaks. Startdosen på venetoklaks er 20 mg daglig i 7 dager etterfulgt av en gradvis økning over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. Begge administreres som tabletter.
Primært endepunkt	Utprøver vurdert komplett respons (CR/CRi) rate
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse (PFS), Varighet av respons (DOR), Minimal residual disease (MRD) negativitet, totaloverlevelse (OS), uønskede hendelser
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 49,8 måneder
Datakutt	<p>Primæranalyse: desember 2020 (median oppfølging 27,9 måneder)</p> <p>Senere datakutt for utvidet oppfølging: oktober 2021 (median oppfølging 38,7 måneder).</p> <p>Dato for senere datakutt med median oppfølging 49,8 måneder er ikke oppgitt.</p>
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, FD kohorten.
<b>CLL3011 (GLOW) studien</b>	
Studie ID	NCT03462719
Design	Randomisert, åpen, fase 3 studie
Studielokasjon	Global studie, men relativt få (N = 1-8) pasienter fra hvert land/studiested
Populasjon	<p><u>Viktige inklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere ubehandlet KLL <math>\geq 65</math> år eller</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-64 år med CIRS-score (kumulativ skår for sykdomsbyrde) &gt; 6 eller CrCL (kreatin-clearance) &lt; 70 mL/min</li> <li>• Diagnostisert i tråd med iwCLL* kriterier</li> <li>• Målbar nodal sykdom, definert som minst en lymfeknute &gt; 1,5 cm</li> <li>• ECOG 0-2</li> </ul> <p><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienter med 17p-delesjon eller kjent TP53-mutasjon</li> <li>• Tidligere antileukemi behandling</li> <li>• CNS involvering eller mistanke om Richter's syndrom</li> </ul> <p>Pasientene ble stratifisert etter IGHV status (mutert, ikke mutert, ukjent) og del11q status (ja eller nei).</p> <p>n = 211</p>
Intervensjon	Ibrutinib gis som monoterapi 420 mg daglig i 3 sykluser a 28 dager, etterfulgt av 12 sykluser i kombinasjon med venetoklaks. Startdosen på venetoklaks er 20 mg daglig i 7 dager etterfulgt av en gradvis økning over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg. Begge administreres som tabletter.
Komparator	Klorambucil + obinutuzumab (ChIOb)
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) målt ved IRC og basert på iwCLL* retningslinjer.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), Minimal residual disease (MRD) i beinmarg, komplett responsrate (CR), livskvalitet (HRqOL), uønskede hendelser
Observasjonstid	Median oppfølging 46 måneder
Datakutt	Primæranalyse: februar 2021 (median oppfølging 27,7 måneder)  Senere datakutt for utvidet oppfølging: august 2021 (median oppfølging 34,1 måned) Januar 2022 (median oppfølging 38,9 måneder) Tidspunkt for siste tilgjengelige datakutt (46 måneder) er ikke oppgitt
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja for populasjonen som er uegnet for behandling med FCR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eldre (&gt;65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus (komparator BR)</li> <li>• Eldre (&gt;65–70 år) pasienter med betydelig komorbiditeter</li> </ul>

\*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria

Tabell 4. Innsendt studie (ECOG1912) relevant for indirekte sammenligning (ref ID2020\_035 (4))

ECOG1912	
Studie ID	NCT02048813
Design	Randomisert (2:1), kontrollert, åpen, fase 3 studie.

Studielokasjon	Global
Populasjon	<p><u>Viktige inklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere ubehandlede KLL pasienter</li> <li>• ≤70 år</li> </ul> <p><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasienter med del17p</li> </ul> <p>Pasientene var stratifisert etter alder (&lt;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.</p> <p>n = 529</p>
Intervensjon	Ibrutinib–rituksimab (ikke relevante for denne metodevurderingen)
Komparator	Fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR) 6 sykluser. Se ID2020_035 (4) for behandlingsregime  n=175.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS), utprøver vurdert
Viktige sekundære endepunkter	OS, definert som tid fra randomisering død (uansett årsak)
Observasjonstid	70 måneder (5)
Datakutt	Langtids oppfølgingsdata, august 2021, studien er estimert avsluttet 31.12.2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, studien (komparator arm) er benyttet i indirekte sammenligning med intervensjonsarmen i CAPTIVATE studien.

Tabell 5 Innsendt studie (Alliance) relevant for indirekte sammenligning

A041202 (ALLIANCE) studien (6)	
Studie ID	NCT01886872
Design	Randomisert (1:1:1), åpen, fase 3 studie
Studielokasjon	USA og Canada
Populasjon	<p><u>Viktige inklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 65 år eller</li> <li>• Diagnostisert i tråd med iwCLL* kriterier</li> <li>• Intermediær eller høy-risiko RAI stadium</li> <li>• ECOG 0-2</li> </ul> <p><u>Viktige eksklusjonskriterier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidligere behandling for KLL</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ingen historikk med Richter's syndrom</li> </ul> <p>Pasientene ble stratifisert etter ZAP70 metyleringsstatus (umetylert vs metylert), RAI stadium (intermediær vs høy) og del(17p) eller del(11q) status (ja/nei)</p> <p>n = 547</p>
Intervensjon	Ibrutinib pluss rituksimab (ikke relevante for denne metodevurderingen) n = 183
Komparator	<p>Arm 1: Bendamustin i kombinasjon med rituksimab. 90 mg/m<sup>2</sup> bendamustin administreres intravenøst på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus. 375 mg/m<sup>2</sup> rituksimab administreres intravenøst dagen før dag 1 i syklus 1 og deretter 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i syklus 2-6.</p> <p>Arm 2: Ibrutinib monoterapi (ikke relevant for denne metodevurderingen)</p>
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) målt ved IRC og basert på iwCLL* retningslinjer.
Viktige sekundære endepunkt	Totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR)
Observasjonstid	Median oppfølging 55 måneder (38 måneders datakutt benyttes i ITC)
Datakutt	Ikke oppgitt
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Nei, studien (komparator arm 1) er benyttet i indirekte sammenligning med intervensjonsarmen i GLOW studien.

\*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria

Det er flere pågående fase 3 studier i førstelinje KLL med kombinasjonen I+V, de fleste med tillegg av obinutuzumab (se Appendiks 1). Det pågår også studier av andre BTK-hemmere kombinert med venetoklaks. Ingen av disse studiene har direkte påvirkning på denne metodevurderingen.

#### DMPs vurdering

Den enarmede studien CAPTIVATE og den randomiserte fase 3 studien GLOW ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V), og er vurdert av EMA. Komparator i GLOW studien er relevant for subpopulasjon som er uegnet for FCR og med betydelig komorbiditet. For populasjonen som er egnet for FCR og populasjonen uegnet for FCR med god funksjonsstatus har Janssen sendt inn en evidenssyntese (indirekte sammenligning) for å etablere relativ effekt (kapittel 2.2) hvor relevant komparator er hentet fra ECOG1912 (FCR-arm for egnet) og ALLIANCE studien (BR-arm for uegnet). DMP vurderer at data fra CAPTIVATE, GLOW, ECOG1912 og ALLIANCE kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3 og Appendiks 3 og 4.

### **2.3.1 Indirekte behandlingsammenligning (ITC) mellom I+V og FCR (egnet populasjon)**

Beskrivelsen av ITC-en basert på *propensity score* (PS)-metodikk og den fullstendige vurderingen av ITC-en er presentert i Appendiks 3.

ITC mellom I+V og FCR er basert på den enarmede CAPTIVATE-studien og den åpne, randomiserte ECOG1912-studien. Valget av ECOG1912 var basert på tilgjengelighet av data på pasientnivå, og støttes av DMP. Det bemerkes imidlertid at andre identifiserte studier kunne vært en god kilde til FCR-data. Den enarmede utformingen av CAPTIVATE-studien er den største begrensningen til ITC, ettersom skjevheter knyttet til designet ikke kan elimineres via PS-metodikk. Det åpne designet til ECOG1912, og bruken av utprøver-vurdert PFS (i motsetning til en uavhengig revisjonskomité (IRC)-vurdert PFS), reduserer også kvaliteten av resultatene. Janssen har valgt å benytte et tidlig datakutt på grunn av datatilgjengelighet, noe som er kjent argumentasjon, men som samtidig gir en begrensning i datagrunnlaget for ITC-en. Bare 31/117 (26,50%) i I+V-armen og 37/104 (35,58%) i FCR-armen opplevde PFS-hendelsen før PS-justering (Base Case Populasjon), noe som anses som lavt og fører til ganske usikre estimater av relativ effekt.

DMP konkluderer med at forutsetningene bak PS-analysen (positivitets-, overlappings- og balanseforutsetningene) er oppfylt. Før PS-vekting var det noen forskjeller i pasientkarakteristikker mellom FCR- og I+V-gruppene. PS-distribusjonene hadde moderat *common support* (dvs. overlapping). Etter vekting var overlappen i PS-fordelinger betydelig, noe som gjenspeiles i god kovariatbalanse mellom gruppene på tvers av alle estimatene. Ekskludering av pasienter med manglende kovariatverdier reduserte utvalgsstørrelsen, men det fjernet også pasienter med ekstreme PS-verdier (på grunn av manglende data) og gjorde det mulig å oppnå en enda bedre balanse i pasientkarakteristikker. DMP godtar Janssens grunnanalyse-populasjon for ITC-en.

For å kunne sammenlikne populasjonene i en indirekte sammenlikning må populasjonene justeres/matches for å kunne vurdere relativ behandlingseffekt mellom de to studiene. Når intervensjonspopulasjonen (her I+V fra CAPTIVATE) er referansepopulasjonen og kontrollpopulasjonen (her FCR fra ECOG1912) justeres for å ligne intervensjonspopulasjonen, er den estimerte effekten (dvs. estimand) ATT (gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlet populasjon). Når kontrollpopulasjonen er referansepopulasjonen, er estimanden ATC (gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollpopulasjonen). I tilfeller hvor begge populasjonene er referansepopulasjoner, er estimanden ATO (gjennomsnittlig behandlingseffekt i den kombinerte/totale populasjonen).

Tre analyser under hhv. ATT-, ATC- og ATO-estimandene ble utført og produserte forskjellige HR-er for PFS på mellom 0,44 (ATC) til 0,56 (ATT) for grunnanalyse populasjonen. Janssen valgte ATC-estimand basert på metodisk konsistens med hvordan PFS-behandlingseffekten brukes i CUA-modellen. Spesifikt brukes en hasard ratio, HR (som avledet fra ITC), på referansekurven til FCR på grunn av de mer modne dataene sammenlignet med I+V. Men siden proporsjonal hasard, PH, ikke ser ut til å holde, og følgelig bruk av en HR-basert modellering ikke er hensiktsmessig, anses ikke valget av ATC-estimand som berettiget. DMP velger å modellere behandlingseffekten direkte fra KM-kurvene under ATC- og ATT-estimatorene for å reflektere usikkerheten rundt den relative effekten. ATO-estimandet ble også vurdert, men tapet i prøvestørrelsen er betydelig og ITC-resultatene mindre pålitelige.

### **2.3.2 Indirekte behandlingsammenligning (ITC) mellom I+V og BR (uegnet populasjon)**

Beskrivelsen av ITC-en basert på *propensity score* (PS)-metodikk og den fullstendige vurderingen av ITC-en er presentert i Appendiks 4.



ITC mellom I+V og BR er basert på de åpne randomiserte studiene GLOW og ALLIANCE. Valget av ALLIANCE var basert på tilgjengeligheten av data på pasientnivå, som støttes. Det bemerkes imidlertid at andre identifiserte studier kunne vært en god kilde til BR-data. ITC var basert på utprøver-vurdert PFS som er problematisk i åpne studier på grunn av risikoen for skjevhet. PFS vurdert av IRC var tilgjengelig i GLOW (men ikke i ALLIANCE), og det ga lignende PFS-rater som utprøver-vurdert PFS. DMP godtar utprøver-vurdert PFS på grunn av konsistens på tvers av studiene. I tillegg hadde Janssen kun tilgang til det tidligere datakuttet for ALLIANCE, og for å justere oppfølgingstidene mellom studiene, valgte Janssen et tilsvarende datakutt for GLOW. DMP foretrekker de mest oppdaterte dataene for ITC, men anerkjenner argumentene fra Janssen. Bare 14/73 (19,18 %) i I+V-armen og 50/144 (34,72 %) i BR-armen opplevde PFS-hendelsen før PS-justering (Base Case Populasjon), noe som anses som lav og fører til ganske usikre estimater av relativ effekt.

DMP konkluderer med at forutsetningene bak PS-analysen (positivitets-, overlappings- og balanseforutsetningene) er oppfylt. Før PS-vekting var det noen forskjeller i pasientkarakteristikker mellom I+V- og BR-gruppene. PS-distribusjonene hadde moderat *common support* (dvs. overlapping). Etter vekting var overlappingen i PS-fordelinger betydelig, noe som gjenspeiles i god kovariatbalanse mellom gruppene under alle estimatene. Eksklusjonen av pasienter med manglende kovariatverdier i BR-gruppen reduserte utvalgsstørrelsen noe. Den fjernet også pasienter med ekstreme PS-verdier (på grunn av manglende data) og gjorde det mulig å oppnå en enda bedre balanse i pasientkarakteristikker. DMP godtar Janssens grunnanalyse-populasjon for ITC-en.

Tre analyser under hhv. ATT-, ATC- og ATO-estimandene ble utført og produserte forskjellige HR-er for PFS på mellom 0,21 (ATC) til 0,29 (ATT) for grunnanalyse-populasjonen. Janssen valgte ATT-estimand basert på metodisk konsistens med hvordan PFS-behandlingseffekten brukes i CUA-modellen. Spesifikt brukes en HR (som avledet fra ITC) på referansekurven til I+V, da dette er den relevante behandlingen. Men siden proporsjonal hasard, PH, ikke ser ut til å holde, og følgelig bruk av HR-basert modellering ikke er hensiktsmessig, anses ikke valget av ATT-estimand som berettiget. DMP velger å modellere behandlingseffekten direkte fra KM-kurvene under ATC- og ATT-estimatorene for å reflektere usikkerheten rundt den relative effekten. ATO-estimandet ble også vurdert, men tapet av prøvestørrelsen er betydelig og ITC-resultatene er mindre pålitelige.

### 3 Analysemetode og PICO

Janssen har levert dokumentasjon der ibrutinib + venetoklaks (I+V) sammenlignes med følgende komparatorer og pasientgrupper:

1. Egnet for FCR: Fludarabin, syklofosfamid, rituksimab (FCR) hos yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter
2. Uegnet for FCR: Bendamustin + rituksimab (BR) hos eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus
3. Uegnet for FCR: Klorambucil + obinutuzumab (ChIOb) hos eldre (>65–70 år) pasienter med betydelig komorbiditeter (som kan anbefales behandling med klorambucil i kombinasjon med et CD20 antistoff)

DMP har kun valgt å presentere resultatene fra den helseøkonomiske modellen for den første populasjonen, pasienter egnet for FCR. For den andre populasjonen, pasienter uegnet for FCR med god funksjonsstatus, har DMP vurdert PICO og presentert budsjett. Resultater fra den helseøkonomiske analysen er ikke presentert fordi den samlede usikkerheten er for stor. For pasienter uegnet for FCR med betydelig komorbiditeter har DMP ikke vurdert PICO eller presentert helseøkonomiske resultater siden disse ifølge medisinske fagekspertene ikke er aktuelle for behandling med I+V.

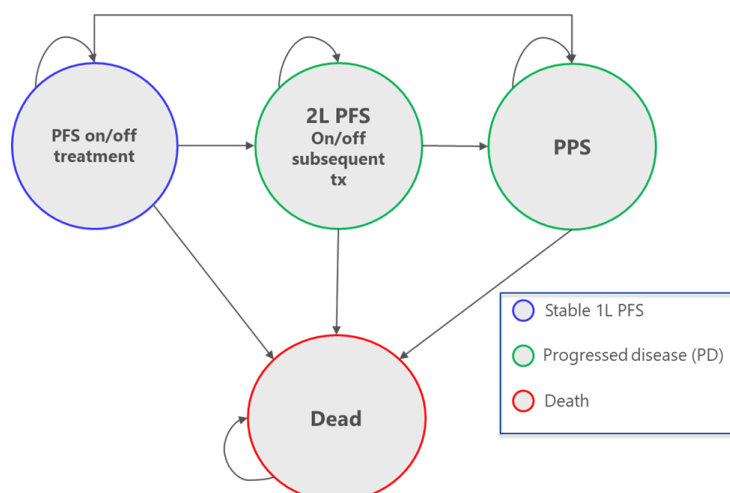
#### 3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av I+V, har Janssen levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner I+V med komparatorene og pasientgruppene listet over. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av KLL.

#### 3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en partition survival model (PSM), også kalt en areal under kurven 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 I+V eller en av de tre komparatorene, FCR, BR eller OB. 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 (post progresjon overlevelse, PPS)*: Pasienter som progredierer på andrelinjebehandling går over til PPS 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: PF 1L = progressionsfri ved første behandlingslinje, 2L PFS = progresjonsfri ved andre behandlingslinje; PFS = progresjonsfri overlevelse; PPS = overlevelse etter progresjon, tx = behandling

Tabell 6. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Semi-Markov partitioned survival model
Halvsyklusjustering	Nei
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, 39 år for yngre pasienter i god fysisk form og 30 år for eldre pasienter

I den helseøkonomiske modellen inngår PFS1 og PFS2 som utfallsmål for relativ effekt. Det er ikke antatt effekt på OS, men OS er avhengig av modelleringen av PFS1 og PFS2. Siden det ikke finnes direkte sammenlignende studier, er effektdata i den helseøkonomiske modellen basert på indirekte sammenligninger. I analysen av yngre pasienter inngår effektdata for PFS1 fra studiene CAPTIVATE og ECOG1912, mens analysen av de eldre pasientene er basert på studiene GLOW og ALLIANCE. De respektive indirekte sammenlignende er omtalt i Appendiks 3 og Appendiks 4. De kliniske effektdataene for PFS1 er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver både uavhengig og avhengig av hverandre. Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen for PFS1: Eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, log-logistisk, log-normal og Weibull. For PFS2 er det ikke mulig å endre på framskrivning. Effekten ved PFS2 er basert på hasard ratioer applisert på en referansekurve basert på ibrutinib armen i RESONATE-studien for både I+V og FCR populasjoner. Se kapittel 3.6.1 for mer informasjon om relativ effekt.

Janssen sin generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene for PFS2, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 5.

### DMPs 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 gjør at resultatene er svært sensitive for valg av behandling når pasientene har progrediert på førstelinjebehandling. Som omtalt i kapittel 3.6 er antagelsene ved PFS2 svært usikre. Pasientflyten til PFS2 gjenspeiler ikke norsk klinisk praksis fordi ikke alle pasienter har behandlingskrevende progresjon. I modellen vil pasienter som progredierer gå rett over til stadiet PFS2, måten dette er modellert på gjør at den helsetilstanden som tilskrives en del (ca. 40 %) av disse pasientene tilsvarer en helsetilstand som har lavere livskvalitet enn det de faktisk opplever. DMP vurderer at modellen er unødvendig kompleks og dette bidrar til at den er vanskelig å validere. Antagelsene for effekt er lite fleksible og vanskelig å endre på, dette er delvis løst ved at Janssen har ettersendt flere modeller som ble korrigert for feil.

DMP har nylig gjort en metodevurdering av ibrutinib som kontinuerlig monoterapi (ID2020\_035 (4)) basert på samme studie for komparatorarmen i analysene gjort på populasjonen egnet for behandling med FCR (ECOG1912). Siden helsegevinsten som ble vist i ID2020\_035 kan støtte opp om den relative effekten som vises i egnet populasjonen i denne vurderingen (behandling med signalveishemmere sammenliknet med behandling med FCR i sammenliknbare populasjoner), har vi valgt å presentere resultater fra den helseøkonomiske analysen for denne populasjonen.

#### **DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell**

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er suboptimal for å belyse kostnadseffektiviteten av I+V til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet KLL på grunn av kompleksitet og sensitivitet i PFS2. Mangelen på transparens fører til usikkerhet knyttet til resultatene i analysen.

Analyseperspektivet og diskonteringen er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Det er akseptabelt at halvsykluskorrigering ikke er benyttet siden sykluslengden er relativt kort. Janssen har på forespørsel av DMP levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

### **3.3 Pasientpopulasjon**

Metoden som foreligger for tidligere ubehandlede pasienter med KLL, er basert på en bred indikasjon for behandling med I+V som omfatter flere ulike pasientgrupper som i dag får ulike standardbehandlinger (komparator). Janssen har i sin innsendelse delt pasientpopulasjonen i tre undergrupper som delvis samsvarer med definerte pasientpopulasjoner ifra handlingsprogrammet. Pasientene kategoriseres etter hvorvidt de er egnet eller uegnet for behandling med FCR. Pasienter uegnet for FCR deles videre i to undergrupper basert på hvilken behandling de får per i dag (komparator). De innsendte pasientpopulasjonene er definert i kapittel 3.1.

I de følgende kapitlene vil disse pasientpopulasjonene presenteres separat da det ligger ulike analyser til grunn for de ulike gruppene.

#### **3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon**

##### **3.3.1.1 Pasienter egnet for FCR: yngre (<65–70 år) i god form og uten vesentlig komorbiditeter**

Yngre pasienter med få komorbiditeter og som ansees som egnet for fulldose FCR regnes som «fit» i de kliniske studiene som legges til grunn i Janssens analyser, generelt er dette pasienter uten del(17p), CIRS score  $\leq 6$ , CrCl  $\geq 70$  mL/min og ECOG PS  $< 2$ .

For pasienter som er egnet for FCR behandling, er den innsendte kliniske dokumentasjonen basert på data fra fast behandlingsvarighet (FD)-kohorten i CAPTIVATE-studien, (intervensjon) og ECOG1912 (komparator). Siden CAPTIVATE er en studie uten komparatorarm, har Janssen utført en ITC med intervensjonsarm fra CAPTIVATE-FD kohorten og komparatorarm fra ECOG1912 studien. For beskrivelse av studiene, se kapittel 2 og for en beskrivelse av den indirekte sammenlikningen, se Appendiks 3.

Pasienter med del(17p) var inkludert i CAPTIVATE-studien, men er ekskludert i de helseøkonomiske analysene, i ECOG1912 var pasienter med del(17p) ekskludert. Tabell 7 viser baseline karakteristika for ITT populasjonen og non-del(17p) populasjonen fra CAPTIVATE-FD-kohorten.

Tabell 7. Baseline karakteristika for totalpopulasjonen fra CAPTIVATE-FD-kohort og for non-del(17p) populasjonen (Kilde: Janssen)

	All included patients (n = 159)	Non-del(17p) populasjon (n = 136)
<b>Median alder (min, maks)</b>	60 (33-71)	59,5 (33-71)
<b>Andel menn, n (%)</b>	106 (67)	88 (64,7)
<b>RAI stadium III-IV, n (%)</b>	44 (28)	34 (25)
<b>Høyrisiko faktorer, n (%)</b>		
Umutert IGHV, n (%)	89 (56)	78 (57,4)
Del(17p)/TP53 mutasjon, n (%)	27 (17)	7 (5,1)
Del(17p), n (%)	20 (13)	0(0)
Del(11q), n (%)	28 (18)	28 (20,6)
Kompleks karyotype, n (%)	31 (19)	25 (18,4)
<b>Cytopeni, n (%)</b>	54 (34)	45 (33,1)
Absolutt neutrofil tall $\leq 1,5 \times 10^9/L$ , n (%)	13 (8)	12 (9,6)
Hemoglobin nivå $\leq 11g/dL$ , n (%)	37 (23)	30 (22,1)
Platetall $\leq 100 \times 10^9/L$ , n (%)	21 (13)	18 (13,2)
<b>Lymfeknute diameter <math>\geq 5</math> cm, n (%)</b>	48 (30)	44 (32,4)
<b>Absolutt lymfocytt telling (ALC), median (min, maks)</b>	70 (1-503)	73 (1-429)
ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ , n (%)	120 (75)	105 (77,2)

I totalpopulasjonen fra CAPTIVATE-FD hadde 13% av pasientene del(17p) og ble ekskludert fra de indirekte sammenlikningene. 17 % hadde del(17p)/TP53 mutasjon, pasienter med TP53 har i likhet med del(17p) dårlig prognose ved behandling med FCR. I ECOG1912 studien er det en andel pasienter hvor det mangler data for TP53 status, Janssen har derfor valgt å beholde disse pasientene i pasientpopulasjonen som er brukt i de indirekte sammenlikningene. Umutert IGHV-gen ble identifisert hos 57 % av pasientene uten del(17p). I tillegg hadde 28 (21 % i non-del(17p) populasjonen) av pasientene i studien del(11q),

disse pasientene har også dårlig prognose ved behandling med FCR. I non-del(17p) populasjonen var det 136 pasienter og det er disse som er benyttet i de indirekte sammenligningene.

Av 175 pasienter som ble randomisert til FCR behandling i ECOG1912 studien var det 158 pasienter som hadde mottatt minst en dose med studielegemiddel og som er inkludert i de indirekte sammenlikningene. For ytterligere informasjon om baseline karakteristika for ITT populasjonen i ECOG1912 studien henvises det til Shanafelt 2019 (7). I datasettet fra ECOG1912 studien som er benyttet fra Janssen, er det 158 pasienter.

Tabell 8. Baseline karakteristika for pasienter uten del(17p) fra CAPTIVATE og pasienter fra FCR-armen in ECOG1912 studien som inngår i de indirekte sammenligningene før PS-justering. (Kilde: Janssen)

	CAPTIVATE FD Uten del(17p) I + V (n = 136)	ECOG-1912 Uten del(17p) (n = 158)
<b>Alder</b>		
<65 år	71 %	89 %
≥ 65 år	29 %	11 %
<b>Andel menn</b>		
	65 %	70 %
<b>ECOG status</b>		
0	71 %	60 %
≥1	29 %	39 %
<b>11q delesjon</b>		
Ja	21 %	21 %
Nei	79 %	79 %
<b>Cytopeni ved baseline</b>		
	33 %	47 %
<b>Kreatinin clearance</b>		
<60 ml/min	4 %	8,2 %
60 -<70 ml/min	14 %	8,2 %
≥70 ml/min	82 %	83,5 %
<b>RAI stadium</b>		
0-II	73,5 %	58,9 %
III-IV	25 %	41,1 %
ukjent	0 %	4 %
<b>β2-mikrotubulin</b>		

≤3,5 mg/L	55 %	52 %
>3,5 mg/L	34 %	48 %
Ukjent	11 %	0 %
<b>Bulky sykdom</b>		
Ja (≥5 cm)	68 %	61 %
Nei	32 %	35 %
Ukjent	0 %	4 %
<b>IGHV status</b>		
Umutert	57,4 %	42,4 %
Mutert	40,4 %	27,2 %
Ukjent	2,3 %	30,4 %
<b>TP53 mutert</b>		
Ja	5 %	3 %
Nei	95 %	79 %
Ukjent	0 %	18 %

Janssen konkluderer med at pasientene hadde sammenliknbar alder i CAPTIVATE og ECOG1912, selv om det var flere pasienter i CAPTIVATE studien som var ≥65 år (29 % vs 11 %). Pasientene i CAPTIVATE-studien hadde bedre funksjonsstatus og færre tilfeller av avansert sykdom (pasienter med Rai stadium 3/4). Det er flere pasienter med dokumentert umutert IGHV-gen i CAPTIVATE populasjonen, men det bemerkes at det mangler data på IGHV-mutasjonsstatus på mer enn 30 % av pasientene i ECOG1912. Det mangler også data på TP53 mutasjonsstatus for 18 % av pasientene i ECOG1912. I likhet med CAPTIVATE-studien hadde 21 % av pasientene i ECOG1912-studien del(11q), disse pasientene har dårlig prognose ved behandling med FCR.

For å estimere relativ effekt for PFS i første behandlingslinje, ble det gjort en sammenlikning av individuelle pasient nivå data (IPD) for I+V fra CAPTIVATE-studien (FD-kohorten) og for FCR fra ECOG1912 studien.

### 3.3.1.2 Pasienter uegnet for FCR

For pasienter som er uegnet for FCR behandling, er den innsendte kliniske dokumentasjonen basert på data fra GLOW studien, en fase 3 studie som sammenligner I+V vs klorambucil + obinutuzumab (ChI + O) (se kapittel 2.1). Janssen definerer populasjonen uegnet for FCR som pasienter ≥ 65 år eller mellom 18 og 64 år med betydelig komorbiditeter (CIRS >6 og/eller CrCl <70 mL/min) og mener pasientene i GLOW studien stemmer overens med denne definisjonen.

Tabell 9 beskriver pasientpopulasjonen i GLOW studien. Denne studien ligger til grunn for I+V i de innsendte indirekte sammenligningene av begge pasientpopulasjonene definert som uegnet for FCR. For gruppen med eldre pasienter med god funksjonsstatus er analysen basert på en indirekte sammenligning mellom I+V armen i GLOW studien og BR armen fra ALLIANCE studien (se Appendiks 3 og 4). For eldre pasienter med betydelige komorbiditeter benyttes data fra GLOW studien direkte i analysen.

Tabell 9. Baseline karakteristika fra totalpopulasjonen i GLOW (8)

	I+V (n = 106)	ChI + O (n = 105)
<b>Median alder (min, maks)</b>	71 (47-93)	71 (57-88)
≥ 75 år, n (%)	35 (33)	37 (35,2)
<b>Andel menn, n (%)</b>	59 (55,7)	63 (60,0)
<b>ECOG status 1-2, n (%)</b>	71 (67,0)	66 (62,9)
<b>Diagnose, n (%)</b>		
CLL	96 (90,6)	101 (96,2)
SLL	10 (9,4)	4 (3,8)
<b>CIRS skår (maks, min)</b>		
>6	74 (69, 8)	61 (58,1)
<b>Median CrCL (maks, min), mL/min</b>	66,5 (34,0–168,1)	63,2 (32,3–180,9)
<b>RAI stadium III-IV, n (%)</b>	55 (57,3)	53 (52,5)
<b>Forhøyet LDH</b>	35 (33,0)	51 (48,6)
<b>Bulky sykdom</b>		
≥ 5 % n (%)	41 (39,0)	38 (36,2)
≥ 10 % n (%)	0	4 (3,8)
<b>IGHV status</b>		
Mutert IGHVa, n (%)	27 (25,2)	27 (25,7)
Umutert IGHVa, n (%)	55 (51,9)	54 (51,4)
Ukjent IGHV status, n (%)	24 (22,6)	24 (22,9)
<b>11q deleksjon, n (%)</b>	20 (18,9)	18 (17,1)
<b>TP53 mutert, n (%)</b>	7 (6,6)	2 (1,9)



### Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus

Pasientgruppen inkluderer eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus og andre pasienter uegnet for FCR behandling (som kan anbefales behandling med BR).

For å kunne etablere relativ effekt i denne populasjonen, dvs. pasientgruppen som kvalifiserer for behandling med BR, har Janssen gjort en indirekte sammenligning mellom selekterte pasienter fra I+V armen fra GLOW studien og relevant komparator som er BR og hentet fra ALLIANCE studien (6). Beskrivelse og DMPs vurdering av den indirekte sammenligningen er beskrevet i Appendiks 3 og baserer seg på individuelle pasientdata fra de to studiene. Pasientpopulasjonen som utgjorde Janssens grunnanalyse er definert som pasienter uten del(17p), som fikk minst en dose studiebehandling i tillegg til definerte eksklusjonskriterier (Appendiks 3). Antall pasienter og pasientkarakteristika som inngikk i analysen er presentert i tabellen under.

Tabell 10. Sammenligning av pasientkarakteristika som inngår i den indirekte analysen fra GLOW og ALLIANCE studiene (kilde: innsendt dokumentasjon), før PS-justering.

	GLOW I + V (n = 73)	ALLIANCE BR (n = 155)
<b>Alder</b>		
65 - <75 år	26 %	32 %
70 - < 75	40 %	30 %
≥ 75 år	34 %	26 %
<b>Andel menn</b>	49 %	67 %
<b>ECOG status</b>		
0	34 %	55,5 %
≥1	66 %	44,5 %
<b>11q delesjon</b>		
Ja	20,5 %	20 %
Nei	79,5 %	79 %
Ukjent	0 %	1 %
<b>Cytopeni ved baseline</b>	58 %	61 %
<b>Kreatinin clearance</b>		
<60 ml/min	37 %	32 %
60 -<70 ml/min	20,5 %	23 %
≥70 ml/min	42, 5 %	45 %
<b>RAI stadium</b>		

0-II	44 %	50 %
III-IV	56 %	50 %
<b>β2-mikrotubulin</b>		
≤3,5 mg/L	29 %	33 %
>3,5 mg/L	71 %	65 %
Ukjent	0 %	2 %
<b>Laktat dehydrogenase (LDH)</b>		
Normal	64 %	59 %
Forhøyet	36 %	41 %
<b>IGHV status</b>		
Umutert	49 %	38 %
Mutert	30 %	30 %
Ukjent	21 %	32 %
<b>TP53 mutert</b>		
Ja	5,5 %	5 %
Nei	94,5 %	91 %
Ukjent	0 %	4 %

### Eldre (>65–70 år) pasienter med betydelig komorbiditeter

For populasjonen som består av eldre (>65–70 år) pasienter med betydelig komorbiditeter (anbefalt behandling er klorambucil i kombinasjon med et CD20 antistoff), benyttet Janssen data fra GLOW studien direkte i den helseøkonomiske analysen.

### 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Parametere for pasientkarakteristikker i den helseøkonomiske modellen er basert på ECOG1912 og GLOW for henholdsvis populasjon egnet for FCR og uegnet for FCR, og vist i tabellen under.

Tabell 11. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Populasjon egnet for FCR	Kilde	Populasjon uegnet for FCR	Kilde
Startalder (år)	61 år	Et gjennomsnitt av alderen hos pasienter som mottok FCR iht. Reseptregisteret	71 år	Median alder fra GLOW studien
Andel menn (%)	67,3 %	ECOG1912 studien, Shanafelt 2022	57,8 %	GLOW studien
Kroppsvekt (kg)	88,3	ECOG1912 studien	77,0	GLOW studien
Kroppsareal (m <sup>2</sup> )	2,06	ECOG1912 studien	1,87	GLOW studien

### 3.3.3 DMPs vurdering

Medisinske fageksperter mener at både yngre pasienter (<65-70 år) og eldre (>65-70 år) pasienter med behandlingstrengende KLL og god funksjonsstatus er aktuelle for behandling med I+V, men at eldre pasienter (>65-70 år) med vesentlig komorbiditet ikke vil være aktuelle for behandling med metoden på grunn av bivirkningsprofilen. Sistnevnte samsvarer med pasientgruppen som i henhold til handlingsprogrammet i dag behandles med klorambucil i kombinasjon med et anti-CD20 antistoff i norsk klinisk praksis, eventuelt andre behandlingsalternativer som kan tolereres av pasientgruppen. Basert på disse innspillene vurderer DMP at det ikke er hensiktsmessig og/eller relevant å gjøre en helseøkonomisk analyse av denne pasientgruppen og vil ikke belyse denne populasjonen ytterligere i denne metodevurderingen. DMP vil videre presentere og vurdere følgende populasjoner:

- Egnet for FCR: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter
- Uegnet for FCR: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus

Medisinske fageksperter bekreftet at pasientkarakteristikkene fra de kliniske studiene for de aktuelle populasjonene stort sett er overførbare til pasienter i norsk klinisk praksis. Det største avviket mellom de kliniske studiene og norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene, er at de to studiene (CAPTIVATE og GLOW) inkluderte pasienter med del(11q). Pasientene med del(11q) har i likhet med pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon allerede tilgang på BTK-hemmer eller BCL-2 hemmer i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene anser pasientpopulasjonen med del(11q) som tilstrekkelig behandlet i norsk klinisk praksis i dag, og ikke som en del av de aktuelle populasjonene for kombinasjonsbehandling med I+V. DMP bemerker at pasienter med del(11q) har dårligere effekt av kjemoimmunterapi og at inklusjon av denne gruppen sannsynligvis bidrar til å øke forskjeller i relativ effekt.

Pasienter med del(17p) ble ekskludert fra de indirekte sammenligningene for begge populasjonene (egnet og uegnet), noe som er i tråd med norsk klinisk praksis hvor disse pasientene i dag behandles med signalveishemmere (BTK- og BCL-2-hemmere). Pasienter med del(11q) og TP53 mutasjon derimot, ble inkludert i de indirekte sammenligningene. Andelen av del(11q) var omtrent den samme i studiene (18 % i CAPTIVATE versus 22 % i ECOG1912 og 19 % i GLOW versus 18 % i ALLIANCE) og del(11q) ble brukt som en justeringsfaktor i de indirekte analysene, DMP påpeker likevel at del(11q) er en effektmodifiserende faktor som kan påvirke estimatet på relativ effekt. Andelen pasienter med TP53 mutasjon var lav (3-5 %) i alle studiene og vil derfor ikke påvirke størrelsen på relativ effekt i vesentlig grad.

IGHV mutasjonsstatus er en prognostisk faktor hos pasienter med KLL. I ECOG1912 manglet det målinger av IGHV-mutasjonsstatus hos ca. ¼ av pasientene i totalpopulasjonen. I FCR armen hadde 25 % og 40 % av

pasientene henholdsvis mutert og umutert IGHV-gen og 34 % ukjent IGHV status. Til sammenligning var det 40 % og 57 % av pasientene i CAPTIVATE som hadde henholdsvis mutert og umutert IGHV-gen og 2 % med ukjent IGHV status. IGHV var en faktor det ble justert for i de indirekte sammenligningene, men de manglende dataene på IGHV-status i ECOG1912 medfører likevel at estimatet på relativ effekt kan være skjevfordelt i ukjent retning. I pasientkarakteristikkene før justering av den indirekte sammenligningen var det 21 % og 32 % som hadde ukjent IGHV i henholdsvis GLOW og ALLIANCE. Dette kan også medføre skjevheter i estimater for relativ effekt i «uegnet for FCR» pasientgruppen i ukjent retning.

Gjennomsnittsalder ved diagnostisering av KLL er i overkant av 70 år. Pasienter som er egnet for behandling med FCR i norsk klinisk praksis er yngre og Janssen har, basert på gjennomsnittstall fra Reseptregisteret, benytte en startalder i modellen på 61 år. Startalderen i CAPTIVATE studien var median 60 år og selv om gjennomsnitt og median presenterer litt ulike parametere mener DMP det er rimelig, også basert på innspill fra medisinske fageksperter å legge til grunn det samme som Janssen i sin hovedanalyse. For den eldre populasjonen som er uegnet for FCR behandling, legger Janssen til grunn samme startalder som i GLOW studien, dvs. 71 år. Basert på innspill fra medisinske fageksperter mener DMP at tilsvarende alder er overførbart til uegnet populasjon i norsk klinisk praksis.

Endringer av vekt og kroppsareal har lite å si for resultatene av analysen, og DMP har derfor valgt å beholde disse verdiene uten å ha undersøkt dem inngående.

#### **DMPs konklusjon om pasientpopulasjon**

DMP legger hovedsakelig til grunn det samme som Janssen i sine hovedanalyser, men har ikke vurdert den eldre populasjonen med vesentlige komorbiditeter siden den, basert på innspill fra medisinske fageksperter, ikke er aktuell for behandling med I+V. Denne gruppen vil ikke bli belyst ytterligere videre i rapporten.

Pasienter med del(11q) og TP53 mutasjon omfattes av indikasjonsordlyden og er inkludert i de kliniske studiene som ligger til grunn for analysene av relativ effekt. Disse pasientene blir per i dag ikke behandlet med kjemoimmunterapi i norsk klinisk praksis. DMP bemerker at inklusjon av disse pasientene i analysene kan påvirke estimatet på relativ effekt.

Det var en stor andel manglende data for IGHV-mutasjonsstatus. Pasienter med ukjent IGHV-status ble ikke ekskludert fra ITC-analysen for å forhindre en stor reduksjon i utvalgsstørrelse. Selv om ITC-analysen delvis justerte for IGHV-mutasjonsstatusen, gjensto problemet med en ukjent IGHV-status, noe som fører til stor usikkerhet i ukjent retning.

### **3.3.4 Norsk klinisk praksis**

DMP har vært i dialog med norske medisinske fageksperter for å avklare relevante aspekter ved de ulike populasjonene av pasienter med behandlingstrengende tidligere ubehandlet KLL i norsk klinisk praksis. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (3) definerer aktuelle populasjoner som delvis er i tråd med innsendelsen til Janssen. Anbefalt behandling for disse pasientene er ifølge handlingsprogrammet kjemoimmunterapi når behandlingsmålet er lengst mulig behandlingsfritt intervall. Yngre pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet bør behandles med FCR når behandlingsmålet er livsforlengelse. Eldre pasienter med god funksjonsstatus kan behandles med BR (bendamustine + rituksimab), de øvrige pasientene, de med lavest funksjonsstatus, kan tilbys klorambucil kombinert med et anti-CD20 antistoff.

Medisinske fagekserter bekrefter at de tre pasientpopulasjonene, som beskrevet i kapittel 3.3.1 med tilhørende behandlingsregimer er i all hovedsak er representative for norsk klinisk praksis. Videre anslår de gjennomsnittsalder på omtrent 60 år for egnet populasjon og omtrent 70 år for uegnet populasjon.

## 3.4 Intervensjon

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

#### 3.4.1.1 Egnet for FCR: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter

Tabell 12. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: CAPTIVATE (9), innsendt dokumentasjon og preparatomtaler (10, 11))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ibrutinib 420 mg daglig som monoterapi i 3 sykluser (1 syklus er 28 dager), etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib kombinert med venetoklaks. Venetoklaks 20 mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig.	Ibrutinib 420 mg daglig  Venetoklaks 20 mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig.	Ibrutinib 420 mg daglig Venetoklaks 20 mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig Begge i henhold til de respektive preparatomtalene og forventet bruk i klinisk praksis.
Administrasjonsform	Oral	Oral	Oral
Behandlingsvarighet	Kombinasjonsbehandlingen har en fast behandlingsvarighet på inntil 12 behandlingssykluser. Median behandlingsvarighet i CAPTIVATE var 13,8 måneder (0,5-24,9).	Kombinasjonsbehandlingen gis så lenge pasientene er i helsestadiet PFS1, inntil en varighet på 12 (+3) sykluser.	Ibrutinib gis som monoterapi i 3 sykluser (1 syklus er 28 dager), etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib pluss venetoklaks.
Relativ doseintensitet (%)	Ibrutinib: 95,4 % Venetoklaks: 93,1 %	Ibrutinib: 95,4 % Venetoklaks: 93,1 %	Fagekspertene mener doseintensitetene fra studiene er overførbare til klinisk praksis
Premedisinering og/eller samtidig behandling	17,6 % av pasientene hadde høy risiko for tumorlysesyndrom (TLS) og mottok TLS profylakse. Full tilgang til støttebehandling, inkludert transfusjon av blod og blodprodukter, antibiotika, kvalmestillende, når hensiktsmessig.	17,6 % av pasientene mottar TLS profylakse som krever sykehusinnleggelse.	Profylakse mot TLS anbefales hos pasienter i varierende grad etter tumormasse. Fagekspertene synes andelen fra studien praksis er overførbare til klinisk praksis.
Påfølgende behandling	38 % (22/58) mottok ibrutinib monoterapi 31 % (18/58) hadde ikke startet påfølgende behandling 12 % (7/58) mottok annen behandling 10 % (6/58) mottok rebehandling med I+V	80 % av pasientene mottar ibrutinib og 20 % mottar BR	Påfølgende behandling vurderes individuelt og fagekspertene synes det er utfordrende å gi estimater for klinisk praksis.

### 3.4.1.2 Uegnet for FCR: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus

Tabell 13. Karakteristikk ved intervensjon (Kilder: GLOW studien (8), innsendt dokumentasjon, EPAR (12), preparatomtaler (10, 11))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ibrutinib 420 mg daglig som monoterapi i 3 sykluser (1 syklus er 28 dager), etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib kombinert med venetoklaks.  Venetoklaks 20 mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig.	Ibrutinib 420 mg daglig  Venetoklaks 20mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig	Ibrutinib 420 mg daglig  Venetoklaks 20 mg daglig, titrert opp til en vedlikeholdsdose på 400 mg daglig  Begge i henhold til de respektive preparatomtalene.
Administrasjonsform	Oral	Oral	Oral
Behandlingsvarighet	Kombinasjonsbehandlingen har en fast behandlingsvarighet på inntil 12 behandlingssykluser. Median behandlingsvarighet i GLOW var 13,8 måneder (0,7-14,7) og 11,04 måneder (0,9-11,8) for hhv. Ibrutinib og venetoklaks.	Kombinasjonsbehandlingen gis så lenge pasientene er i helsestadiet PFS1, med en maksimal varighet på 12 (+3) sykluser.	Ibrutinib gis som monoterapi i 3 sykluser (1 syklus er 28 dager), etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib pluss venetoklaks.
Relativ doseintensitet (%)	Ibrutinib: 91,0 % Venetoklaks: 89,9 %	Ibrutinib: 91,0 % Venetoklaks: 89,9 %	Ifølge medisinske fageksperter er relativ doseintensitet er ventet å være lavere i klinisk praksis, og fagekspertene antar omtrent 50 % for kombinasjonen.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	46,2 % av pasientene hadde høy eller medium risiko med CrCl<80 mL/min for tumorlysesyndrom (TLS) og mottok TLS profylakse som krevde sykehusinnleggelse. Full tilgang til støttebehandling, inkludert transfusjon av blod og blodprodukter, antibiotika, kvalmestillende, når hensiktsmessig.	46,2 % av pasientene mottar TLS profylakse som krever sykehusinnleggelse.	Profylakse mot TLS anbefales hos pasienter i varierende grad etter tumormasse. Fageksperter synes andelen fra studien praksis er overførbar til klinisk praksis.
Påfølgende behandling	4 pasienter mottok påfølgende systemisk behandling i studien ved median oppfølging 27,7 måneder.	80 % av pasientene mottar ibrutinib og 20 % mottar BR	Behov for påfølgende behandling vurderes individuelt og fagekspertene synes det er utfordrende å gi estimater for klinisk praksis.

### 3.4.2 DMPs vurdering

#### *Premedisinering eller samtidig behandling*

De medisinske fagekspertene anslår at andelen pasienter som mottar TLS profylakse som krever sykehusinnleggelse fra studiene er i samsvar med klinisk praksis for både egnet og uegnet populasjon. Modelleringen av TLS er forenklet siden pasientene med ulik størrelse på tumormasse skal behandles ulikt etter preparatmtalen. DMP mener at forenklingen er rimelig siden sykehusinnleggelser er av større betydning for kostnader enn lav og medium tumormasse der TLS profylakse gis på poliklinikk før og etter den første doseringen. Dessuten gir endringer av andelen pasienter som mottar TLS profylakse lite utslag på resultatet, så DMP mener at det ikke er hensiktsmessig å vurdere dette inngående.

Janssen har ikke inkludert premedisinering eller samtidig medisinering ut over TLS profylakse i modellen. I GLOW og CAPTIVATE var det full tilgang til støttebehandling, inkludert transfusjon av blod og blodprodukter, antibiotika og kvalmestillende, når hensiktsmessig. DMP antar at støttebehandling vil være av omtrent den samme betydningen i både intervensjons- og komparatorarmen, og derfor ikke undersøkt dette nærmere.

#### *Behandlingsvarighet*

I flere studier som undersøker BTK-hemmere i kombinasjon med venetoklaks, evalueres respons på behandlingen ved å måle MRD (measurable residual disease/målbart restsykdom) for å vurdere om/når behandlingen kan avsluttes eller om pasienten eventuelt skal fortsette på BTK-monoterapi etter kombinasjonsbehandling. I CAPTIVATE-studien ble pasientene inndelt i flere ulike kohorter for å undersøke forskjellige strategier med behandling av I+V eventuelt etterfulgt av ibrutinib monoterapi. Medisinske fagekspertene DMP har kontaktet mener at det er relevant å behandle pasienter med tidsbestemt behandling uten å måle MRD og at mange pasienter kan ha noe restsykdom uten at dette fører til progresjon som krever ytterligere behandling. Siden effektdata tar utgangspunkt i studiepopulasjoner som ikke mottar behandling etter endt studiebehandling, mener DMP at behandlingsvarigheten fra studiene CAPTIVATE og GLOW er overførbart til henholdsvis egnet og uegnet populasjon i norsk klinisk praksis. Det vil si at alle pasientene slutter på behandlingen med I+V etter 12 sykluser (+3 initielle sykluser med ibrutinib monoterapi).

Siden behandlingen av I+V er tidsbestemt, er det ikke nødvendig med ekstrapolering av behandlingsvarighet. For modellering av behandlingsvarighet ved andrelinjebehandling får pasientene som er i PFS2 behandlingen så lenge de forblir i denne helsetilstanden. Dette har stor innvirkning på resultatene dersom pasientene får behandling som ikke er tidsbegrenset. I modellen er det antatt at alle pasientene mottar fulldosebehandling med I+V så lenge de er i helsetilstanden PFS1, justert for med relativ doseintensitet fra studien. Dette kan ha underestimert legemiddelforbruket siden henholdsvis 77,4 % og 96,1 av pasientene i populasjonene uegnet og egnet for FCR fullførte studiebehandlingen i I+V armen. Samtidig er relativ doseintensitet brukt som en konstant faktor fra behandlingsstart, mens de fleste pasientene som ble dosejustert og sluttet på behandling heller vil gjøre dette utover studieperioden. Dette kan ha overestimert legemiddelforbruk. DMP velger å beholde Janssen sin modellering av behandlingsvarighet.

#### *Relativ doseintensitet*

Fagekspertene mener at relativ doseintensitet fra CAPTIVATE er overførbart til egnet populasjon. For pasientgruppen som er uegnet for FCR mener fagekspertene at flere pasienter vil doseredusere behandling med I+V enn estimatet på relativ doseintensitet fra GLOW-studien indikerer. DMP vet ikke hva effekten av I+V er ved en lavere doseintensitet, og beholder den relative doseintensitet på omtrent 90 % i egen hovedanalyse. Vi vil presentere en scenarioanalyse som viser den relative doseintensiteten fagekspertene mener er representativ for klinisk praksis på 50 %.



### *Påfølgende behandling*

Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling i CAPTIVATE og GLOW var svært lav. Siden påfølgende behandling blir modellert som en separert helsetilstand (PFS2) der effekt er avhengig av type behandling (se kapittel 3.6.1), har endringer i påfølgende behandling stor innvirkning på resultatet i analysen, både for kostnader og nytte. Som hovedregel foretrekker DMP at behandlingen som ligger til grunn for effekt fra studien samsvarer med modelleringen av påfølgende behandling for å sikre intern validitet, men Janssen har brukt eksterne kilder for å modellere effekten av påfølgende behandling i begge analysene. Det finnes begrenset data på påfølgende behandling fra studiene. DMP sin vurdering vil derfor basere seg på ekstern validitet, dvs. hva slags behandling pasientene er ventet å motta i norsk klinisk praksis, i denne saken. Det er imidlertid utfordrende siden fagekspertene synes det er vanskelig å gi gode tall på antagelser på gruppenivå for påfølgende behandling i begge populasjoner. Det tas individuelle valg for påfølgende behandling som baseres på kontraindikasjoner, komorbiditeter og eventuelle resistensmekanismer og mutasjoner. Dersom det har gått flere år siden behandlingen, kan det være aktuelt med re-behandling med I+V. Mange pasienter som progredierer har umutert IGHV og hos dem er det aktuelt med BTK-hemmere som monoterapi. Fagekspertene trakk også frem at progresjon kan oppstå inntil 5-6 år etter avsluttet behandling og at ikke alle som progredierer behøver behandling. I modellen er det antatt at alle pasienter som progredierer mottar påfølgende behandling.

Janssen har lagt til grunn samme type og fordeling av påfølgende behandling i begge analysene (egnet og uegnet populasjon). Janssen mener det er rimelig at de fleste pasientene mottar påfølgende behandling med ibrutinib monoterapi fordi det var en del av protokollen til CAPTIVATE og GLOW, samtidig som de har basert fordeling i modellen på antagelser fra norske behandlingsretningslinjer. Siden data fra studiene på påfølgende behandling er begrenset, mener DMP at studieprotokollene er mindre relevante. Basert på Handlingsprogrammet og innspill fra medisinske fagekspert aksepterer DMP Janssen sin grunnanalyse der 20 % mottar BR og 80 % mottar monoterapi med BTK-hemmere.

DMP endrer imidlertid modelleringen av kostnader fra BTK-hemmeren ibrutinib til akalabrutinib, som er rangert som førstevalg i gjeldende anbud. For effekt, legger DMP til grunn den samme effekten basert på vurderingene til spesialistgruppen tilknyttet onkologianbudet som er satt opp av Sykehusinnkjøp som anser BTK-hemmerene som likeverdige. Det er viktig å påpeke at tilgjengelige valg av påfølgende behandling vil også være avhengig av føringer i beslutning. Per i dag er det for eksempel lagt en begrensning der det ikke er tillatt å bruke venetoklaks kombinert med rituksimab etter behandling med BTK-hemmer, men visa versa er tillatt. DMP vil derfor gjøre en scenarioanalyse med BR som påfølgende behandling siden dette vil belyse dagens føringer fra anbudet, men hverken medisinske fagekspert eller handlingsprogrammet anser BR som det mest relevante valget i denne settingen. Re-behandling med I+V kan heller ikke utelukkes som påfølgende behandling, særlig hos pasienter som har fått residiv flere år etter endt behandling. DMP vil vise et scenario der alle pasientene mottar re-behandling med I+V. Siden vi ikke vet hva effekten av re-behandling med I+V er, er det i dette scenariet antatt at effekten er den samme som effekten av monoterapi med BTK-hemmere. I realiteten vil noen pasienter motta annen type behandling, men DMP velger å beholde modelleringen av påfølgende behandling forenklet siden fagekspert synes det var utfordrende å gi konkrete andeler for påfølgende behandling og PFS2 er en kompleks helsetilstand i modellen.

I modellen er det antatt at alle pasientene mottar påfølgende behandling ved progresjon. I klinisk praksis vil imidlertid mange pasienter som har progrediert følges i en lengre periode uten behov for påfølgende behandling. Medisinske fagekspert anslår at dette vil gjelde omtrent 40 % av pasientene. Dersom man endrer fra at 100 % mottar påfølgende behandling til 60 % i modellen, vil de resterende pasientene bevege seg til helsetilstanden med dårligst helse, PPS. Det er ikke plausibelt, og det hadde vært mer realistisk om disse pasientene forble i helsetilstanden PFS1 som modellerer en bedre livskvalitet. Siden modellen ikke reflekterer effekten hos pasientene som oppfyller kriterier for progresjon men ikke har behov for behandling, beholder DMP Janssen sin antagelse om at alle som progredierer mottar

påfølgende behandling. Vi vil imidlertid vise et scenario som justerer ned kostnadene ved PFS2 med 40 % og justerer livskvaliteten opp (60 % i tråd med nytten ved PFS2 og 40 % i tråd med nytten ved PFS1).

### DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men har endret på følgende:

-Kostnader av BTK-hemmeren akalabrutinib fremfor ibrutinib ved påfølgende behandling. Effekten er sammenliknbar.

Siden det er usikkerhet knyttet til hva slags type påfølgende behandling pasientene er ventet å få i norsk klinisk praksis, vil vi presentere følgende scenarioanalyser:

-Ingen pasienter mottar signalveishemmere, dvs. at 100 % av pasientene mottar BR

-Alle pasientene får re-behandling med I+V.

-Justering av kostnader og livskvalitet som vil reflektere at 60 % mottar påfølgende behandling i begge behandlingsarmer.

## 3.5 Komparator

### 3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

#### 3.5.1.1 Eget for FCR: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter

Tabell 14. Beskrivelse av behandling med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR). Kilder: EGOG 1912-studien, innsendt dokumentasjon, preparatomtale og medisinske fagekspertter.

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
<b>Dosering (hver syklus er 28 dager)</b>			
Fludarabin	Alle sykluser: 25 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 i en	40 mg/m <sup>2</sup> (=70 mg) dag 1-3 i syklus 1-6	40 mg /m <sup>2</sup> 5 dager hver syklus eller 25 mg/m <sup>2</sup>
Syklofosfamid	Alle sykluser: 250 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3	Alle sykluser: 250 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3	250 mg/m eller 250 mg/m <sup>2</sup> i 100 mL
Rituksimab	Syklus 1: 50 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 325 mg/m <sup>2</sup> dag 2 Påfølgende sykluser: 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1	Syklus 1: 50 mg/m <sup>2</sup> dag 1, 325 mg/ m <sup>2</sup> dag 2 Påfølgende sykluser: 500 mg/m <sup>2</sup> dag 1	1. syklus: 375 mg/m <sup>2</sup> 2.-6. syklus: 500 mg/m <sup>2</sup> per syklus
<b>Administrasjonsform</b>			
Fludarabin	Intravenøs	Oralt	Oralt
Syklofosfamid	Intravenøs	Oralt	Oralt
Rituksimab	Intravenøs	Intravenøs	Intravenøs
<b>Behandlings- varighet</b>	Inntil 6 sykluser	Alle 6 behandlingssykluser	Iht. fagekspertter i en annen metodevurdering gjennomfører ikke alle pasienter hele kuren med FCR, et fåtall avslutter pga. toksisitet, mens omtrent 15-

			20 % har komplett remisjon ved kur 4
<b>Relativ doseintensitet</b>	94,3 %	94,3 %	Ikke kjent, doseintensiteten er trolig lavere enn i studien
<b>Premedisinering og/eller samtidig behandling</b>	Syklus 1 og 2: allopurinol 300 mg/dag dag 1-14 før FCR behandling. Behandlingsstart-52 uker: Profylaktisk antibiotika (Bactrim og acyclovir). Kvalmestillende medisiner før kjemoterapi. Kortikosteroider (syklus 1 og 2), antihistaminer og paracetamol før rituksimab.	Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF, Ziextenzo), per behandlingssyklus	Ved FCR-behandling anbefales infeksjonsprofylakse (Bactrim) og transfusjon, men ikke rutinemessig virusprofylakse. G-CSF brukes ikke rutinemessig i Norge i denne settingen.
<b>Påfølgende behandling</b>	Ikke levert	50 % av pasientene mottar ibrutinib og 50 % mottar venetoklaks kombinert med rituksimab	Iht. fagekspert i en annen metodevurdering vil flere pasienter motta BCL-2-hemmer enn BTK-hemmer. BTK-hemmeren som er rangert høyest i anbudet, akalabrutinib, ventes å være mest brukt

### 3.5.1.2 Uegnet for FCR: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus

Tabell 15. Beskrivelse av behandling med bendamustin og rituksimab (BR.) Kilder: ALLIANCE studien (6), preparatomtaler, medisinske fagekspertene og innsendt dokumentasjon

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Bendamustin: 90 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus. Rituksimab: 375 mg/m <sup>2</sup> dagen før dag 1 i syklus 1 og deretter 500 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 i syklus 2-6.	Bendamustin: 90 mg/m <sup>2</sup> dag 1 og 2 hver syklus a 28 dager Rituksimab: 1. syklus: 375 mg/m <sup>2</sup> 2.-6. syklus: 500 mg/m <sup>2</sup> per syklus	Bendamustin: 90 mg/m <sup>2</sup> dag 1 og 2 hver syklus a 28 dager Rituksimab: 1. syklus: 375 mg/m <sup>2</sup> 2.-6. syklus: 500 mg/m <sup>2</sup> per syklus
Administrasjonsform	Intravenøst	Intravenøst	Intravenøst
Behandlingsvarighet	6 doser med kombinasjonsbehandling.	Alle 6 behandlingssykluser	Inntil 6 behandlingssykluser
Relativ doseintensitet (%)	67 % fikk seks sykluser med behandling	94,3 %	Ikke kjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Full tilgang til støttebehandling, inkludert transfusjon av blod og blodprodukter, antibiotika, kvalmestillende, når hensiktsmessig.	Ingen	Premedisinering med iv kortikosteroid, paracetamol og antihistamin anbefales før første infusjon.
Påfølgende behandling	Ikke levert	50 % av pasientene mottar ibrutinib og 50 % mottar venetoklaks kombinert med rituksimab	Behov for påfølgende behandling vurderes individuelt og fagekspertene synes det er utfordrende å gi estimater for klinisk praksis.

## 3.5.2 DMPs vurdering

### 3.5.2.1 Egnert for FCR: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter

I modellen er det antatt at pasientene får alle 6 behandlingssykluser med FCR så lenge de er i PFS1, 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 DMP beholder Janssen sin modellering av FCR.

I norsk klinisk praksis brukes ikke Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) rutinemessig ved FCR-behandling. Det er imidlertid anbefalt Pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP)-profylakse og transfusjon

med bestrålte blodprodukter (3). Det er rimelig at ressursbruken ved G-CSF går opp i opp med ressursbruken ved PCO profylakse og transfusjoner, så DMP velger å legge til grunn antagelsene fra Janssen om tilleggsbehandling ved FCR.

#### *Påfølgende behandling*

I norsk klinisk praksis er det forventet at en større andel får BCL-2-hemmer enn en BTK-hemmer som påfølgende behandling ved progresjon. I en annen metodevurdering (4) anslo en medisinsk fagekspert at en større andel ville motta BCL-2-hemmer (venetoklaks) kombinert med rituksimab enn BTK-hemmer ved progresjon etter FCR, men synes det var utfordrende å gi et estimat på hvor mye større andel. DMP legger derfor til grunn at en litt større andel, 65 %, mottar venetoklaks + rituksimab (VR) 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 BTK-hemmeren ibrutinib som påfølgende behandling etter FCR, men det er BTK-hemmeren akalabrutinib som er rangert som førstevalg i gjeldende anbud (1). Fagekspertene har oppgitt at de følger føringene i anbudet, så DMP endrer fra ibrutinib til akalabrutinib i analysen.

### **3.5.2.2 Uegnet for FCR: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus**

#### *Behandlingsvarighet og relativ doseintensitet*

Behandling med BR er tidsbegrenset og både antall sykluser og dose benyttet i ALLIANCE studien er tilsvarende det som brukes i norsk klinisk praksis (3). Siden behandlingen med BR er tidsbegrenset og gis i seks sykluser, er det ikke behov for å fremskrive behandlingsvarighet. I modellen har Janssen lagt til grunn at alle pasientene får seks behandlingssykluser med BR, dette er ikke i samsvar med ALLIANCE studien hvor 67 % av pasientene fullførte seks behandlingssykluser. Det hadde vært å foretrekke om TTD-kurvene ble brukt for å modellere behandlingsvarighet for BR-armen. En reduksjon på 30 % i kostnader for BR for behandlingssyklus 2 til 6 gir ikke store utslag på resultatet i analysen, og DMP velger derfor å beholde Janssen sin modellering av BR.

Janssen har i den helseøkonomiske analysen benyttet en relativ doseintensitet på 94 % for både bendamustin og rituksimab og baserer dette på en antagelse om at RDI for BR er tilsvarende som for FCR målt i ECOG1912 studien. DMP har ikke fått innspill på doseintensitet for denne kombinasjonen i norsk klinisk praksis, men det er grunn til å tro at den trolig er noe lavere i populasjonen uegnet for FCR sammenlignet med populasjonen egnet for FCR. Det å endre RDI i den helseøkonomiske analysen påvirker resultatet i liten grad og DMP har derfor ikke undersøkt denne parameteren nærmere og legger til grunn det samme som Janssen (94 %) i egen hovedanalyse.

#### *Påfølgende behandling*

Janssens antagelse om 50 % venetoklaks + rituksimab og 50 % ibrutinib som påfølgende behandling er basert på norske behandlingsretningslinjer og dagens refusjonsstatus. DMP har etterspurt data på påfølgende behandling i studien, men ikke mottatt dette fra Janssen. I ALLIANCE studien var fortsatt 48 % i remisjon ved median oppfølging 38 måneder. Det er stor variasjon i tilbakefallsfrekvensen hos denne pasientgruppen. DMP velger å legge til grunn de samme antagelsene for påfølgende behandling som Janssen, men som diskutert for egnet populasjon er det akalabrutinib og ikke ibrutinib som er anbudsvinner og DMP endrer derfor BTK-hemmer til akalabrutinib i egen analyse.

**DMPs konklusjon om komparator**

DMP legger i hovedsak 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 tilsvarende.

- 65 % mottar VR og 35 % mottar BTK-hemmer fremfor 50 % VR og 50 % BTK-hemmer.

Som omtalt i kapittel 3.4, viser DMP en scenarioanalyse med justeringer for å illustrere en andel på 60 % som får påfølgende behandling i begge behandlingsarmer.

## 3.6 Kliniske utfallsmål

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse i første behandlingslinje (PFS1), PFS i andre behandlingslinje (PFS2) og post-progresjon overlevelse (PPS). Totaloverlevelse (OS) brukes ikke direkte i den økonomiske modellen, men er snarere modellert som en sum av tid brukt i hver av de ovennevnte tilstandene.

### 3.6.1 Relativ effekt

Relativ effekt i den helseøkonomiske modellen for I+V sammenlignet med FCR og BR er basert på resultater fra indirekte sammenligninger, presentert i Appendiks 2 og 3 for henholdsvis egnet og uegnet populasjon. Effektdata, data for påfølgende behandling, sikkerhet og helserelatert livskvalitet er basert på data fra RESONATE, CAPTIVATE, ECOG1912, GLOW og ALLIANCE. Studiene (ikke RESONATE) er presentert i Kapittel 2.

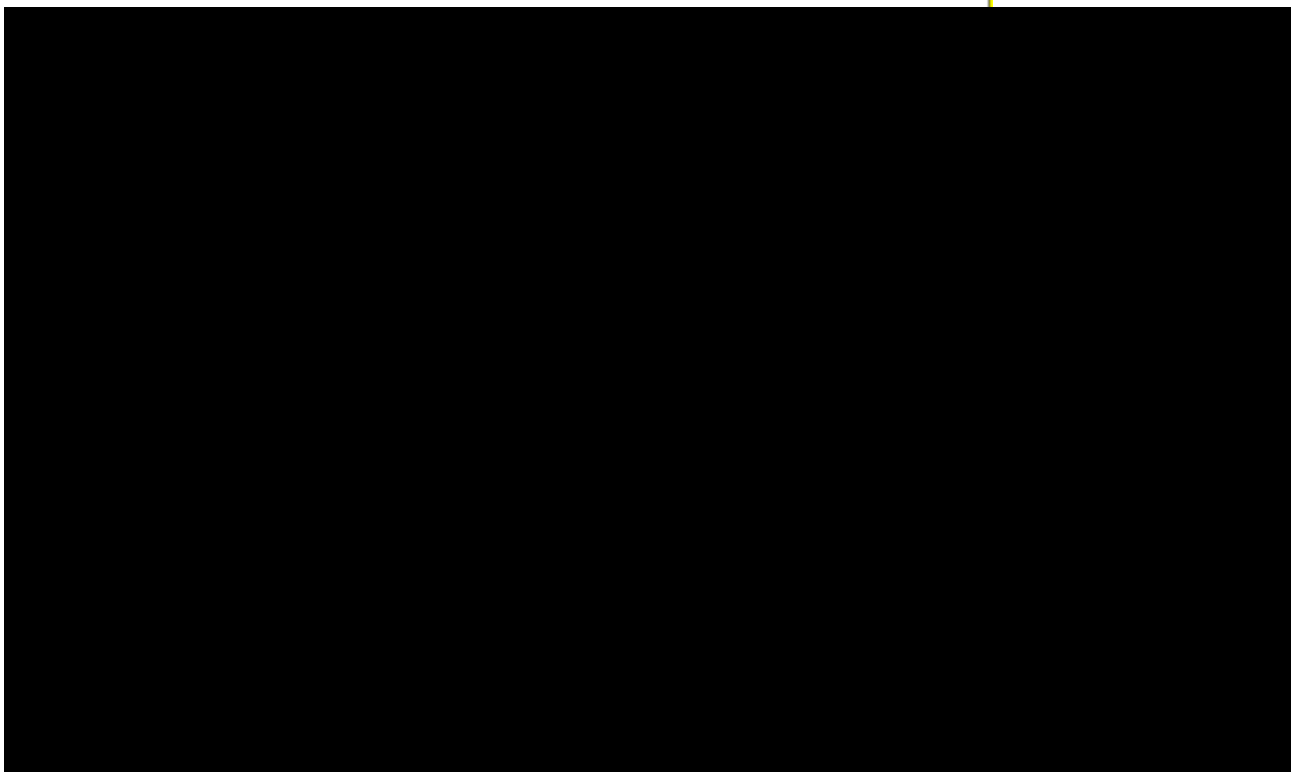
Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

#### 3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse ved første behandlingslinje (PFS1)

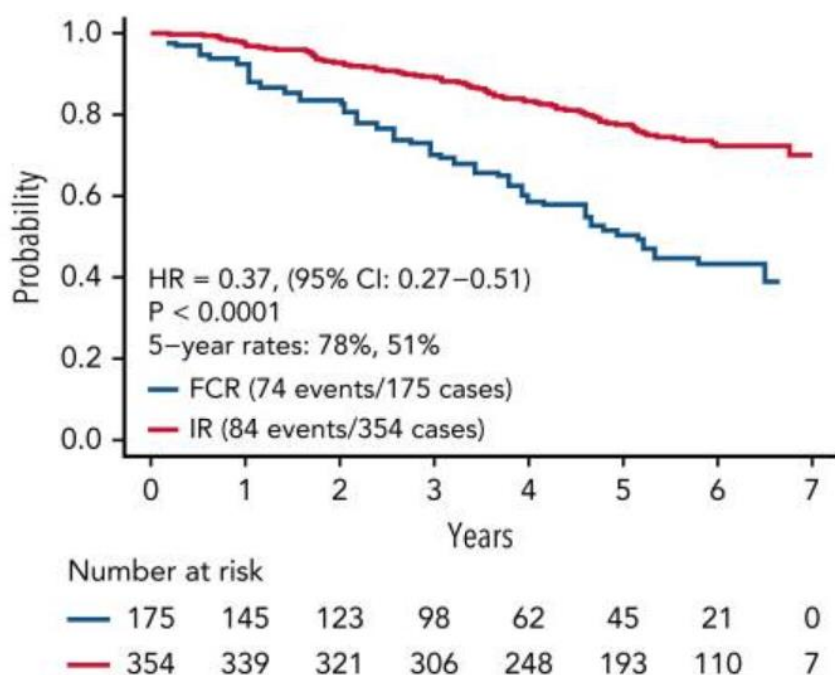
##### Innsendt klinisk dokumentasjon

###### Populasjon egnet for FCR

Ved 4 års oppfølging (median oppfølgingstid 49,8 måneder) var median PFS for I+V ikke nådd i CAPTIVATE studien. PFS raten ved 48 måneder i non-del[17p] populasjonen var 80,4%. Det foreligger data med 5 års oppfølging, men disse har ikke Janssen sendt inn.



Komparatorarmen (FCR) fra ECOG1912-studien er benyttet i den indirekte sammenlikningen med intervensjon (I+V) fra CAPTIVATE studien. Det foreligger 6 års (70 måneder) oppfølgingsdata fra ECOG1912 studien (Figur 3), men det er data fra 49,8 måneders oppfølging som er benyttet i ITCen, da Janssen kun har pasientnivå data fra dette datakuttet. Seks års oppfølgingsdata fra ECOG1912 ble brukt til å validere ekstrapoleringen av PFS over tid.



Figur 3: Kaplan-Meier kurver for PFS for ibrutinib vs FCR fra ECOG1912 ved median oppfølgings tid 70 måneder (Shanafelt et al., 2022).

Tabellen under viser et sammendrag av resultatene fra Janssen sin indirekte sammenligning mellom I+V armen fra CAPTIVATE og FCR-armen fra ECOG1912, etter applisering av definerte inklusjonskriterier samt invers sannsynlighet for behandlingsvektning (inverse probability for treatment weighting, IPTW) for justering av populasjonene (beskrevet i Appendiks 3). For beskrivelse av ATT, ATC, ATO estimandene, se kapittel 2.3. ATC analysen av pasienter uten del(17p) og hvor pasienter med manglende kovariatverdier (19 i I+V-armen og 54 i FCR-armen) er ekskludert er benyttet i Janssen sin grunnanalyse. HR i denne analysen er 0,44 (95 % KI: 0,25-0,78).

Tabell 16: I+V vs. FCR PFS resultater sammendrag av IPTW sammenlikning (kilde: Janssen).

	Ujustert HR (95 % KI) p-verdi	ATT HR (95 % KI) p-verdi	ATC HR (95 % KI) p-verdi	ATO HR (95 % KI) p-verdi
Alle pasienter som har blitt behandlet uten del(17p) ekskludert pasienter med manglende kovariat verdier (N=117 for I+V, 104 for FCR)	0,51 (0,31-0,84) 0,0078	0,56 (0,31-1,01) 0,0535	0,44 (0,25-0,78) * 0,0053	0,48 (0,28-0,82) 0,0068
Alle pasienter uten del(17p) (N=136 for I+V, 158 for FCR)	0,58 (0,37-0,90) 0,0146	0,54 (0,31-0,95) 0,0323	0,40 (0,21-0,76) 0,0048	0,48 (0,29-0,82) 0,0064

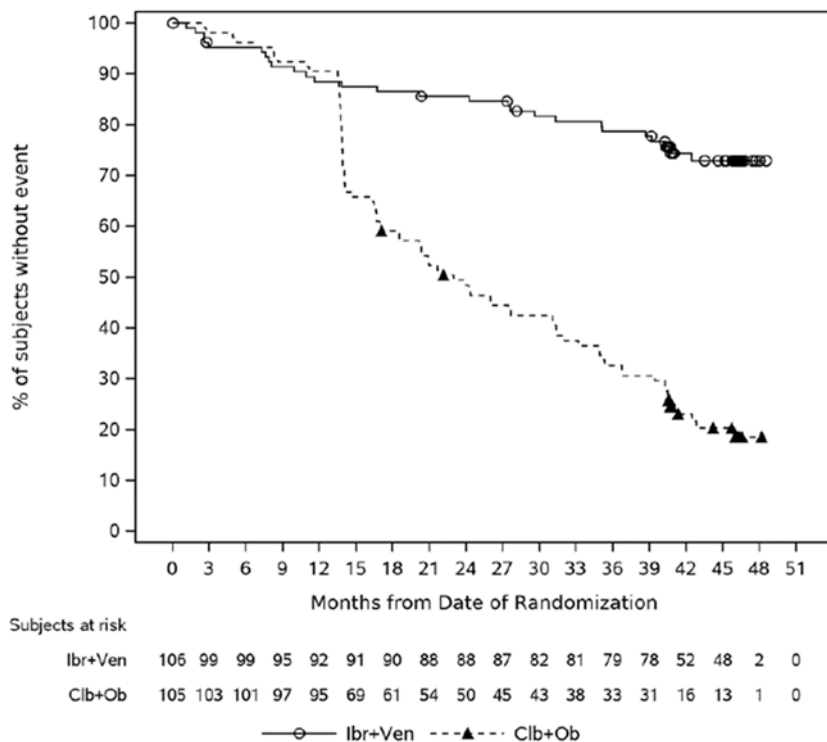
\* brukt i Janssen sin grunnanalyse

Forkortelser: ATC = average treatment effect in the control population; ATO = average treatment effect in the combined/overall population; ATT = average treatment effect in the treated population; KI = konfidensinterval; del(17p) = 17p deletion; HR = hasard ratio; IPTW = Inverse probability for treatment weighting

#### Populasjon uegnet for FCR

Median oppfølgingstid ved siste datakutt i GLOW studien var 46 måneder for primærendepunktet PFS. Intervensjonsarmen I+V var superior til komparatorarmen som var klorambucil + obintuzumab, med en HR på 0,201 (95 % KI: 0,129-0,315). PFS-raten ved 48 måneder var 72,9 % i I+V armen og 18,5 % i klorambucil + obintuzumab-armen.





Figur 4. Kaplan-Meier plot av utprøver vurdert PFS fra GLOW studien (46 måneder oppfølging) (kilde: Janssen)

Komparatorarmen (BR) fra ALLIANCE studien er benyttet i den indirekte sammenligningen med intervensjonsarmen (I+V) fra GLOW studien. Median oppfølgingstid i ALLIANCE studien ved siste tilgjengelige datakutt var 55 måneder og median PFS i BR armen var da 44 måneder (95 % KI: 38-54) med 48-måneders PFS estimat på 47 % (13). ITC analysen inkluderte pasienter uten del(17p) og som hadde mottatt minst en dose studielegemiddel.

Tabellen under viser resultatene fra Janssen sin indirekte sammenligning mellom I+V armen fra GLOW og BR-armen fra ALLIANCE, etter applisering av definerte inklusjonskriterier samt IPTW for justering av populasjonene (beskrevet i Appendiks 4). For beskrivelse av ATT, ATC, ATO estimandene, se kapittel 2.2. ATT analysen med eksklusjon av pasienter med manglende kovariatverdier (0 i I+V-armen og 11 i BR-armen) er benyttet i Janssen sin grunnanalyse. HR i denne analysen er 0,29 (95 % KI: 0,15-0,56).

Tabell 17. Relativ effekt av I+V versus BR etter justering av populasjonene med IPTW (kilde: Janssen)

	Ujustert HR (95 % KI) p-verdi	ATT HR (95 % KI) p-verdi	ATC HR (95 % KI) p-verdi	ATO HR (95 % KI) p-verdi
Alle pasienter som har blitt behandlet uten del(17p) inkludert pasienter med manglende kovariat verdier (N=73 for I+V, 155 for BR)	0,34 (0,19-0,63) 0,0005	0,29 (0,15- 0,56) 0,0002	0,20 (0,09-0,46) 0,0001	0,25 (0,13-0,50) <0,0001
Alle pasienter som har blitt behandlet uten del(17p) ekskludert pasienter med manglende kovariat verdier fra BR gruppen (N=73 for I+V, 144 for BR)	0,35 (0,19-0,65) 0,0009	0,29 (0,15-0,56)* 0,0002	0,21 (0,09-0,48) 0,0002	0,25 (0,13-0,50) <0,0001

\* brukt i Janssen sin grunnanalyse

ATC= Inverse probability for treatment weighting (IPTW) with average treatment effect in average treatment effect in the untreated (control) population; ATT= average treatment effect in the treated population; ATO= average treatment effect in the combined/overall population

### Implementering av PFS1 i helseøkonomisk modell

Ekstrapolering av PFS1 er basert på KM-data fra følgende datakutt/median oppfølgingstid og populasjoner:

#### Populasjon egnet for FCR

- 70 måneder for FCR i ECOG1912 (ITT-populasjon) når denne brukes som referansekurve (proporsjonal hasardtilnærming i Janssens grunnanalyse). Disse dataene ble hentet fra Shanafelt et al 2022 (5), digitalisert og konvertert til virtuelle data på pasientnivå ved hjelp av Guyot-metoden.
  - 49,8 måneder for I+V i CAPTIVATE (ATT eller ATC-vektet populasjon) når det brukes direkte i modellen (individuell parametrisk tilpasning).
  - 33,6 måneder for FCR i ECOG1912 (ATT eller ATC-vektet populasjon) når det brukes direkte i modellen (individuell parametrisk tilpasning).
- ATT- og ATC-vektede KM-kurver ekskluderer pasienter med del17p eller manglende kovariatinformasjon (I+V n=117 og FCR n=104).

#### Populasjon uegnet for FCR

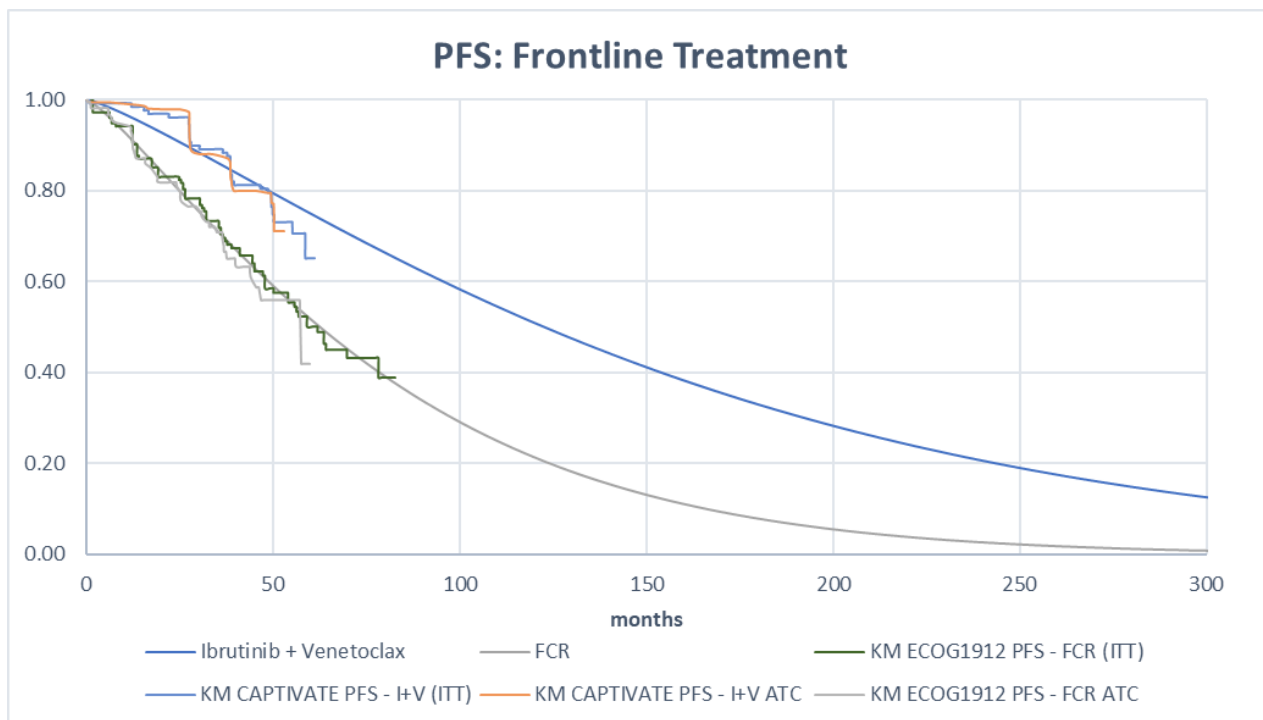
- 52 måneder i GLOW (I+V) når denne brukes som referansekurve (proporsjonal hasardtilnærming i Janssens grunnanalyse)
- 34 måneder for I+V i GLOW (ATT eller ATC-vektet populasjon) når det brukes direkte i modellen (individuell parametrisk tilpasning).
- 38 måneder for BR i ALLIANCE (ATT eller ATC-vektet populasjon) når det brukes direkte i modellen (individuell parametrisk tilpasning).

#### Populasjon egnet for FCR

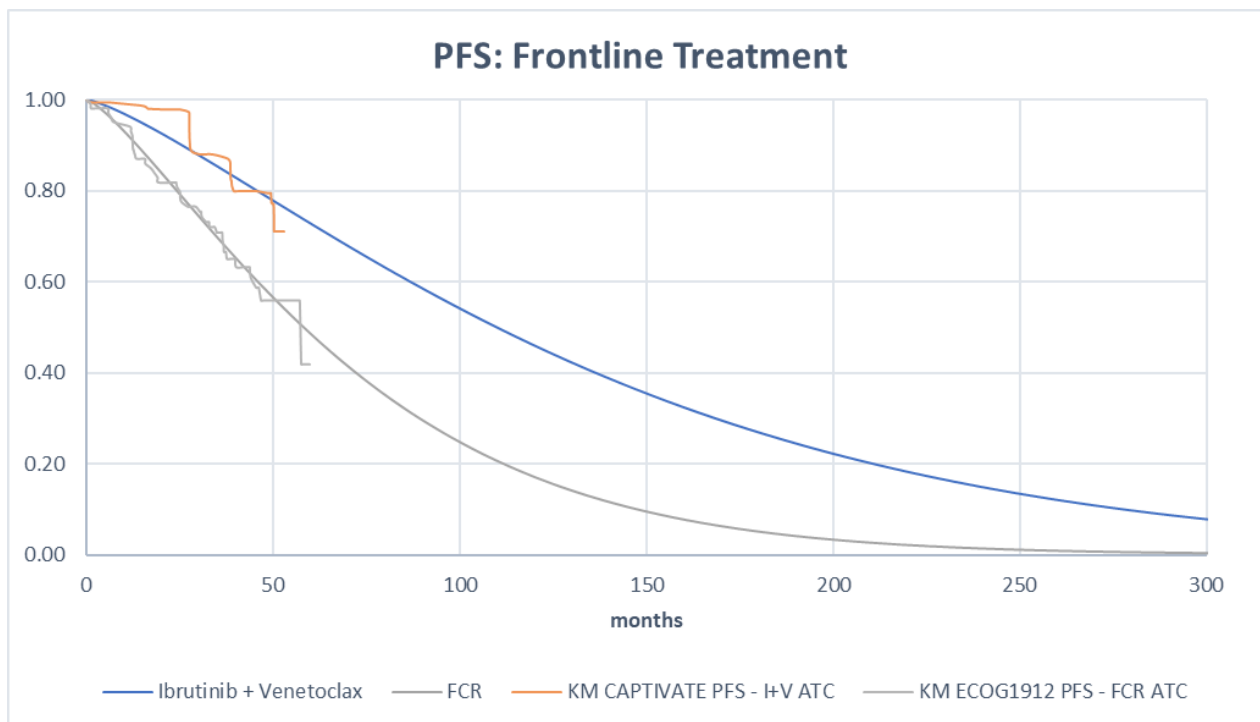
Janssen konkluderte med at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) gjelder for PFS1 og at modellering av relativ effekt kan baseres på en hasard ratio (HR). Janssen brukte HR=0,44 fra ATC-analysen og benyttet det på FCR-armen fra ECOG1912 som referansearm på grunn av den lange oppfølgingstiden på 70 måneder. HR på 0,44 kan være rimelig basert på en HR på 0,37 for I+R vs FCR i ECOG1912-studien (5). En uavhengig tilpasning til I+V-armen ble utelukket av Janssen på grunn av umodne data.

Basert på visuell inspeksjon av standard parametriske funksjoner tilpasset ECOG1912 PFS1 KM-data og statistisk tilpasning med AIC og BIC-verdiene, gir alle funksjoner tilsvarende tilpasninger til KM-dataene for FCR (Appendiks 5). Weibull- og eksponentiellfordelinger var de best passende fordelingene angående

AIC/BIC-verdiene. Langsiktige ekstrapoleringer varierer imidlertid betydelig på tvers av de tilpassede funksjonene. Weibull-funksjonen ble valgt som ekstrapolering i Janssen sin grunnanalyse basert på den kliniske plausibiliteten (Janssen Pharmaceuticals [Data on File], 2022). Figur 55 viser tilpasningen av Weibull-funksjonen til de observerte dataene for FCR (ITT-populasjonen fra ECOG1912), samt tilpasningen av Weibull-funksjonen (som modellert via HR) til de observerte dataene for I+V (ITT-populasjonen fra CAPTIVATE). Framskrevet PFS etter 10 år er 51 % for I+V-armen og 21 % for FCR-armen. Framskrevet PFS ved år 20 er henholdsvis 20 % og 2,7 %. Figur 6 Figur 6 viser tilpasningen av Weibull-funksjonen til den ATC-vektet KM kurven til FCR-armen, og modellering av I+V-armen med en HR på 0,44.



Figur 5 Janssens grunnanalyse for populasjon egent for FCR. FCR PFS1-ekstrapolering med Weibull basert på ITT-populasjonen fra ECOG1912 (70 måneders data). HR på 0,44 ble brukt på FCR-ekstrapolering til å modellere I+V. I+V KM kurver fra ITT-populasjonen fra CAPTIVATE (55,7m datakutt) og ATC-vektede kurver legges til for validering.



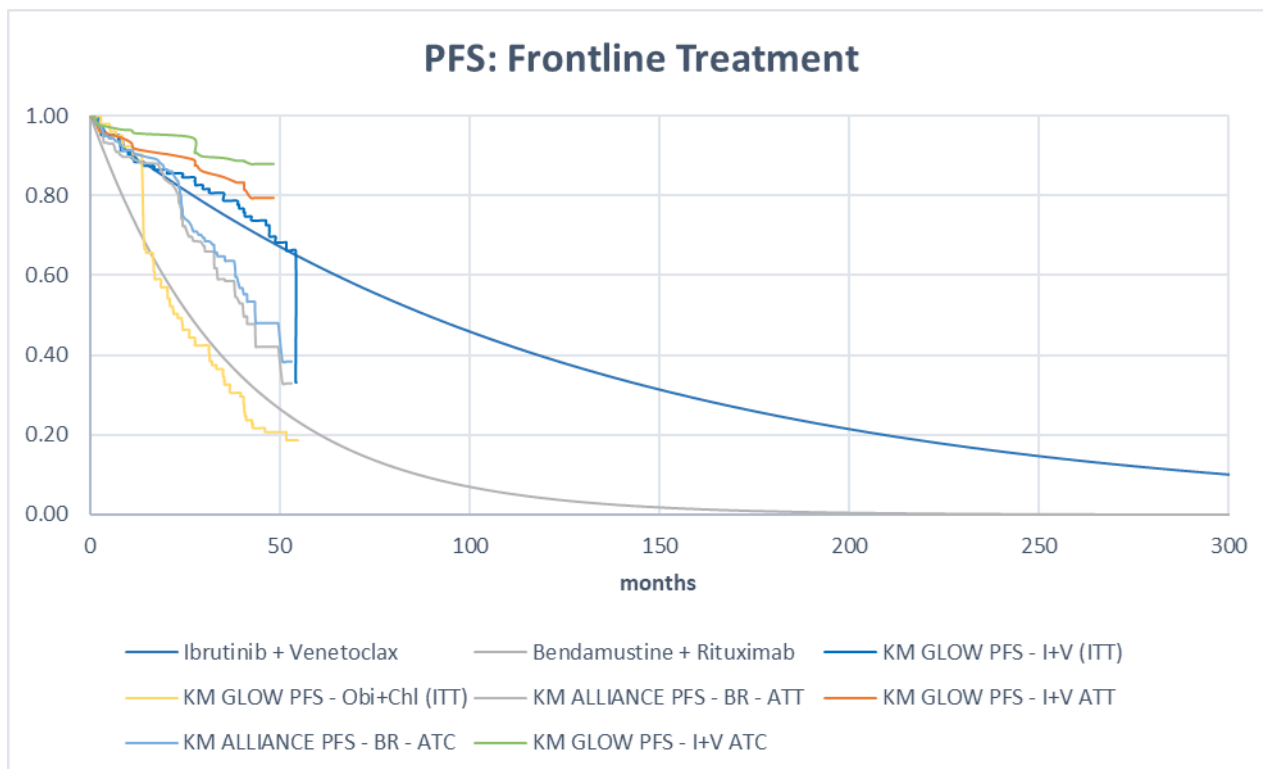
Figur 6 FCR PFS1 ekstrapolering med Weibull basert på ATC-veid populasjon fra ECOG1912 (48 måneders data). HR på 0,44 ble brukt på FCR-ekstrapolasjonen til å modellere I+V. I+V ATC-vektet kurve legges til for validering. Populasjon egnet for FCR.

#### Populasjon uegnet for FCR

I motsetning til egnet populasjon, valgte Janssen å ekstrapolere I+V-armen fra GLOW-studien først (ITT-populasjon) og deretter bruke en HR på 3,45 ( $=1/0,29$ , basert på ATT-analysen) for å modellere BR-armen.

Janssen valgte den eksponentielle funksjonen for å ekstrapolere I+V-armen på grunn av ekstern validitet, snarere enn matematisk tilpasning. Lognormal, Gompertz og loglogistisk framskrev de observerte KM-dataene godt, spesielt i løpet av de første 3 årene, men ga urealistiske langsiktige anslag på henholdsvis 35,0 %, 35,0 % og 27 % progresjonsfri overlevelse ved 30 år. Dette ble ansett som usannsynlig av kliniske og helseøkonomiske eksperter kontaktet av Janssen (Janssen Pharmaceuticals [Data on File], 2022) fordi kurvene reflekterte en for optimistisk prognose for pasienter uegnet for FCR. Generalisert gamma ble også vurdert, men standardfeilene knyttet til de tre parameterne som definerer funksjonen var ekstremt høye. Det antydte at tre-parameterfordelingen kan være for fleksibel gitt de observerte dataene. Dette bekreftes også av AIC/BIC som er den høyeste blant alle de testede distribusjonene, noe som tyder på at den tredje parameteren kanskje ikke er nødvendig.

Figur 7 Figur 7 viser tilpasningen av den eksponentielle funksjonen til de observerte dataene for I+V-armen (ITT-populasjonen fra GLOW), samt tilpasningen av den eksponentielle funksjonen (som modellert via HR) til de observerte dataene for BR-armen (ITT-populasjonen fra ALLIANCE). Anslåtte 10-årige PFS er 39 % for I+V og 4 % for BR og v 20 år er den anslåtte PFS-verdien henholdsvis 16 % og 0 %.



Figur 7 Janssens grunnanalyse. I+V PFS1-ekstrapolering med eksponentiell basert på ITT-populasjonen fra GLOW (52 måneders data). HR på 3,45 ( $=1/0,29$ ) brukt på I+V-ekstrapoleringen for å modellere BR. BR ITT KM-kurve fra ALLIANCE var ikke tilgjengelig i den økonomiske modellen. BR ATC-kurver fra ALLIANCE, Obi+Chl ITT KM-kurver fra GLOW og ATT-vektede kurver er lagt til for validering. Populasjon uegnet for FCR.

## DMPs vurdering av PFS1

### Populasjon egnet for FCR

I grunnanalysen tilpasset Janssen Weibull-funksjonen til KM-data for FCR fra ITT-populasjonen til ECOG1912, og brukte en HR fra ATC-analysen til den ekstrapolerte kurven for å modellere PFS i I+V-armen. Figur 5 viser at Weibull-modellen passer godt til FCR KM-data, men den overestimerer I+V-armen. Framskrivningene er likevel i tråd med DMPs anslag for ibrutinib (som kontinuerlig administrering) vs FCR i tilsvarende pasientpopulasjon fra en tidligere metodevurdering, ID2020\_035 (4). I DMPs hovedanalyse den gang var 10-års PFS 54 % for ibrutinib og 19 % for FCR.

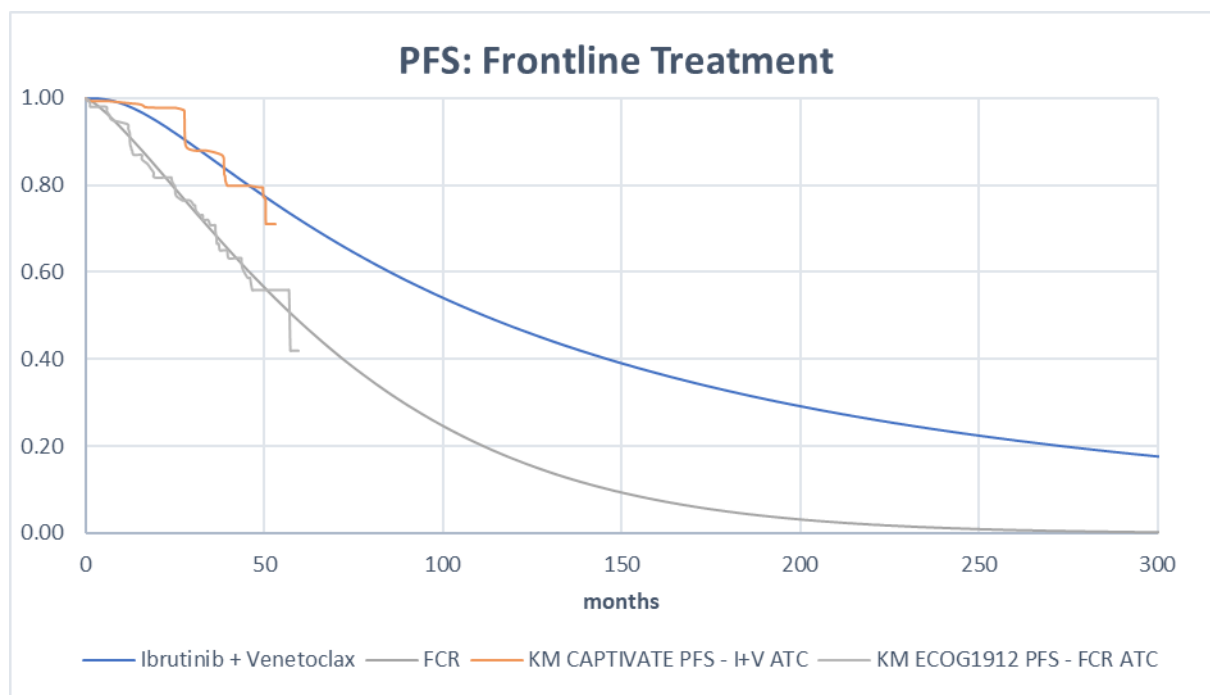
Alternativt er det i modellen mulig å ekstrapolere ATC-vektede KM-kurver for FCR (Figur 6). ATC-kurven for FCR skiller seg fra ITT-kurven ved å ekskludere pasienter som ikke hadde måling etter randomisering. Ettersom ATC-kurvene ble brukt til å estimere HR, kan det være mer hensiktsmessig å basere ekstrapoleringene på ATC-kurvene. Men siden ATC-kurver er basert på en kortere oppfølgingstid fra ECOG1912 (48 måneders datakutt) som gir mer usikre estimater av langsiktig PFS, ville Janssens modellering basert på ITT-kurvene allikevel vært mer fornuftig.

Som vurdert i Appendiks 3, konkluderte DMP med at PH ikke holder og at det er mer hensiktsmessig å tilpasse parametriske funksjoner uavhengig til hver behandlingsarm. Denne tilnærmingen innebærer imidlertid å bruke mindre modne KM-data enn i Janssens grunnanalyse. Tilpasningen av individuelt tilpassede funksjoner er presentert i Appendiks 5, og valget av best passende funksjoner er diskutert nedenfor.

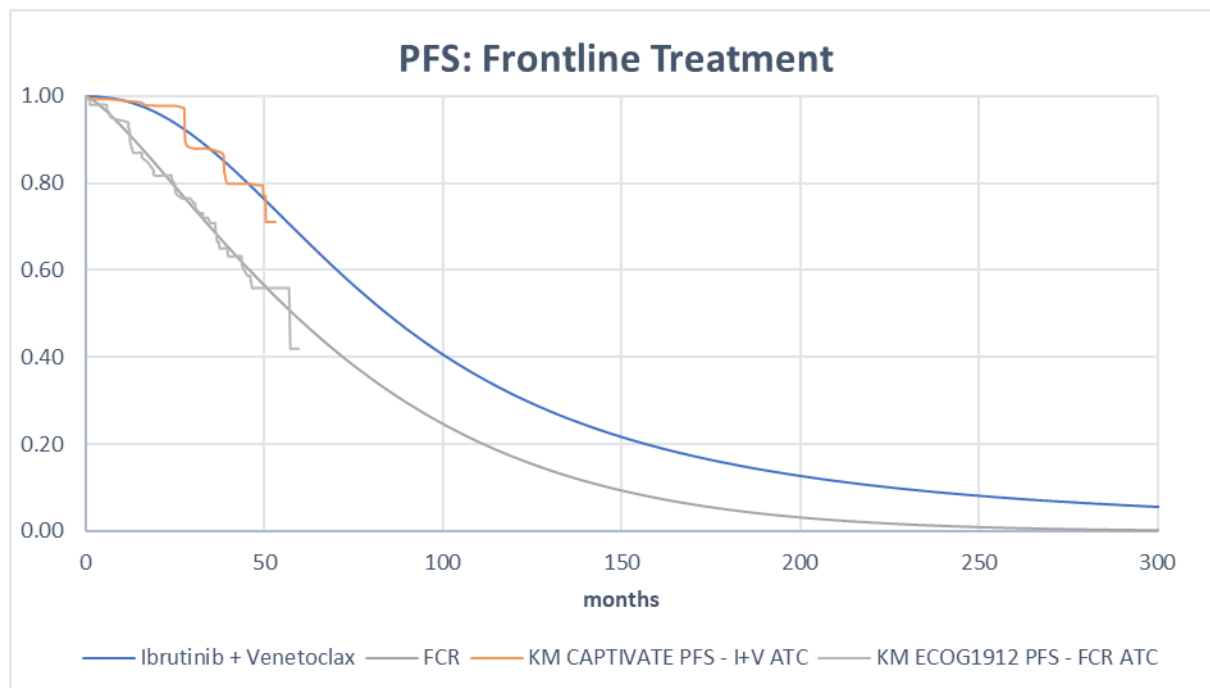
### ATC estimand

For å velge den best passende parametriske funksjonen til de ATC-vektede PFS KM-dataene i FCR-armen, inspiserte DMP først det glattede hasartplottet for de ATC-vektede dataene samt ITT dataene på grunn av lengre oppfølgingstid. Basert på det glattede hasartplottet for FCR som viser en økende, men stabiliserende hasard (ITT-populasjon), kunne ingen av de parametriske funksjonene utelukkes, bortsett fra Gompertz som viser en sterkt økende hasard over tid. Weibull og eksponentiell har den beste matematiske tilpasningen (laveste AIC eller BIC), men eksponentiell har dårligere visuell tilpasning til ATC-vektede kurver og gir langsiktige estimater (28 % PFS ved 10 år, 8 % ved 20 år) som ikke er i tråd med tidligere metodevurdering (4) (19 % PFS ved 10 år, 2 % ved 20 år). DMP velger individuelt tilpasset Weibull (med følgende estimater: 17 % PFS ved 10 år, 1,3 % ved 20 år) for å ekstrapolere ATC-vektede PFS KM-kurver i FCR-armen (Figur 8).

I I+V-armen ser også den glattede hasartplottet i den ATC-vektet populasjonen ut til å stabilisere seg over tid. Dette ekskluderte Gompertz-funksjonen hvor hasarden øker sterkt over tid. Weibull etterfulgt av loglogistisk, generalisert gamma og lognormal hadde best matematisk tilpasning (7-punkts forskjell i AIC mellom Weibull og lognormal, 6-punkts forskjell i BIC). DMP velger lognormal på grunn av den gode visuelle tilpasningen og langsiktige estimater som er i samsvar med tidligere vurdering av ibrutinib (som kontinuerlig administrering) (Figur 8). Andre bedre tilpassede funksjoner resulterer i enten kryssing med Weibull-funksjonen for FCR, eller en mindre optimistisk langsiktig PFS-økning. En slik kryssing anses som usannsynlig, men den mindre optimistiske økningen med loglogistiskfunksjonen for I+V testes i et scenario (Figur 9, kapittel 4.1.3).



Figur 8 DMPs hovedanalyse for ATC-estimand: lognormal for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide PFS-kurver. Populasjon egnet for FCR.

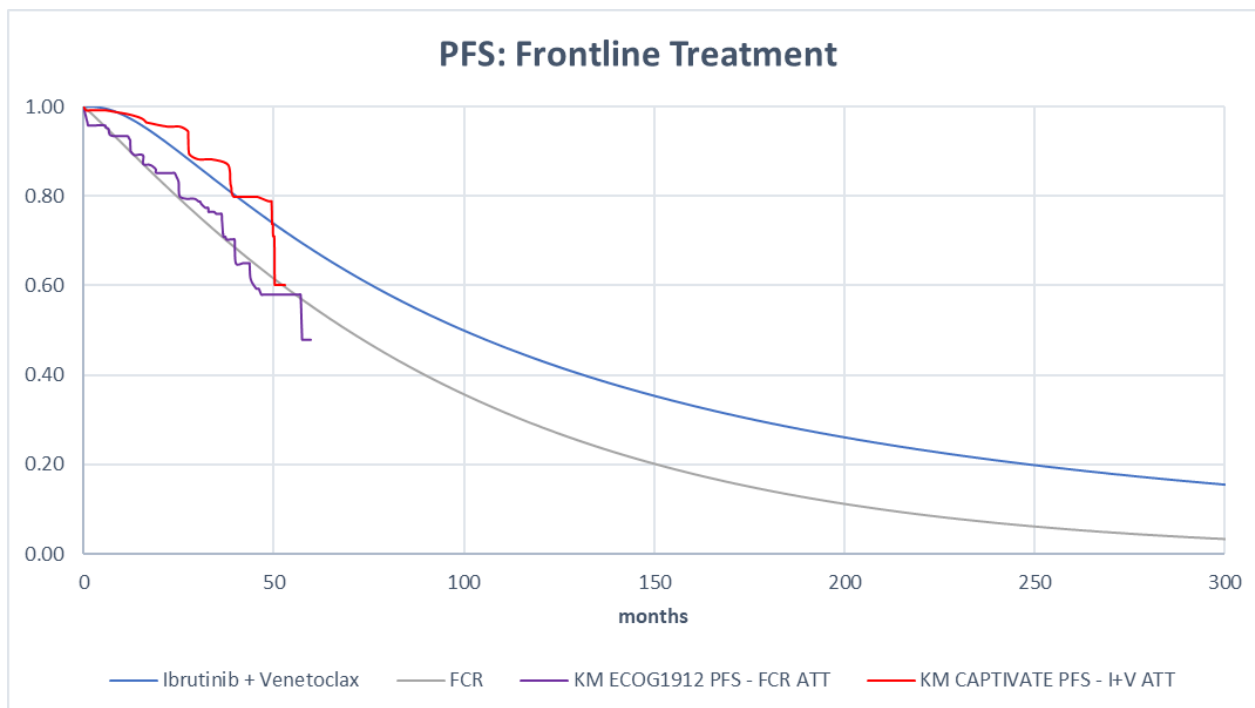


Figur 9 DMPs scenario for ATC-estimand: Loglogistisk for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide kurver. Populasjon egnet for FCR.

#### ATT estimand

I FCR-armen var hasardmønstrene for standard parametriske funksjoner bortsett fra Gompertz stort sett på linje med det glattede hasardplottet for den ATT-veide populasjonen eller ITT-populasjonen fra ECOG1912. Weibull og eksponentiell har den beste matematiske tilpasningen (laveste AIC eller BIC), men den visuelle tilpasningen av eksponentiell til de ATT-vektede KM-kurvene var dårlig. Begge funksjonene overvurderer PFS (10 års PFS på 28 % for Weibull og 32 % for eksponentiell) sammenlignet med en metodevurdering av ibrutinib som monoterapi i tilsvarende pasientpopulasjon (ID2020\_035) (10 års PFS på 19 %). I ATT-analysen ble imidlertid pasientpopulasjonen i ECOG1912 (datakilde i forrige metodevurdering) matchet med CAPTIVATE. Forskjellen i ekstrapolering kan derfor være plausibel. DMP valgte Weibull fremfor eksponentiell på grunn av samsvar med den ATC-vektede populasjonen, bedre visuell tilpasning og mer konservative PFS-estimater (Figur 10).

I I+V-armen ser også den glattede hasarden i den ATT-veide populasjonen ut til å stabilisere seg over tid. Gompertz-funksjonen ble ekskludert på det stadiet da hasarden økte sterkt. Weibull etterfulgt av generalisert gamma, loglogistisk og lognormal hadde den beste matematiske tilpasningen (12 poengs forskjell i AIC mellom Weibull og lognormal 11-punkts forskjell i BIC). Lognormal er den eneste funksjonen som ikke krysser med FCR-armen ekstrapolert med Weibull og er derfor valgt (Figur 10).



Figur 10 DMPs hovedanalyse for ATT estimand: lognormal for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATT-vektede PFS-kurver. Populasjon egnet for FCR.

#### Populasjon uegnet for FCR

Janssen ekstrapolerte I+V-armen basert på ITT-populasjonen fra GLOW med eksponentiell funksjon og brukte en HR fra ATT-analysen for å modellere BR-armen. Framskrevet kurve for BR-armen hadde en svært dårlig tilpasning til den ATT-vektede KM-kurven. Modellen inkluderte ikke ITT KM-data fra ALLIANCE for validering, men gitt at den ujusterte BR-kurven fra ALLIANCE (se Appendiks 4) viser bedre PFS enn den ATT-vektede KM-kurven, ville tilpasningen være enda dårligere. Janssen viste eller diskuterte ikke den visuelle tilpasningen av en parametriske funksjon til BR-armen i innsendt dokumentasjon.

PH-antakelsen holder ikke, og modelleringen basert på en konstant behandlingseffekt (dvs. HR i Janssens grunnanalyse) er ikke hensiktsmessig (Appendiks 4). DMP tilpasset individuelle parametriske funksjoner til ATT- og ATC-vektede KM-kurver i stedet for å gjenspeile usikkerheten rundt ITC-resultatene. Det er imidlertid viktig å understreke at disse KM-kurvene er svært umodne (bare 8/73 (ATC) og 14/73 (ATT) hendelser i I+V-armen) ettersom de er basert på tidlig datakutt fra GLOW (34,1 måneder) og ALLIANCE (38 måneder). Oppdaterte data som er mer modne er tilgjengelig, men Janssen har ikke inkludert disse i modellen (13, 14).

#### ATC estimand

For den ATC-vektede KM-kurven i BR-armen hadde Weibull den beste visuelle tilpasningen og hasardmønster som stemte overens med det glattede hasardplottet (Appendiks 5). Den matematiske tilpasningen ble ikke sendt inn. 10-års estimatet for PFS var 8 %, noe som var lavere enn i populasjonen egnet for FCR og derfor ansett som plausibelt.

Den ATC-vektede KM-kurven for I+V er svært umoden (kun 8/73 hendelser og median PFS var ikke nådd) og ekstrapolering basert på KM-data er derfor svært usikker. Alle de parametriske kurvene gir for optimistisk PFS (mellom 70 % for eksponentiell og 79 % for lognormal ved år 10) sammenlignet med I+V i egnet populasjonen for FCR (43-47 % i DMPs hovedanalyse) (Appendiks 5). Alle tilgjengelige funksjoner vil



gi langsiktige estimater som ikke er plausible og følgelig har ikke DMP valgt en parametrisk funksjon for I+V armen under ATC-estimandet.

#### *ATT estimand*

Weibull hadde den beste visuelle tilpasningen til den ATT-vektede KM-kurven i BR-armen, og hasardmønsteret til Weibull-funksjonen stemte overens med det glattede hasardplottet. I tillegg var 10-årsestimatet for PFS 5%, noe som var lavere enn i populasjonen egnet for FCR og derfor ansett som plausibelt. Alle andre funksjoner ga enten for konservative estimater (Gompertz og generalisert gamma) eller estimater som var lik FCR i populasjonen egnet for FCR (Appendiks 4).

Som ovenfor er den ATT-vektede KM-kurven for I+V-armen svært umoden (kun 14/73 hendelser og median ikke nådd) og ekstrapoleringen basert på KM-data anses som upålitelig. Eksponentiell og generalisert gamma ga de laveste PFS-estimaterne (54% ved 10 år), men de er fortsatt høye sammenlignet med I+V i populasjonen som var egnet for FCR (43-47 % i DMPs hovedanalyse). På grunn av svært umodne data, ekstrapolering som ga mer optimistiske estimater for I+V enn i egnet populasjonen og som ikke kunne valideres eksternt, har ikke DMP valgt en parametrisk funksjon for I+V armen under ATT-estimandet.

#### **DMPs konklusjon om framskrivning av PFS1**

##### Populasjon egnet for FCR

Janssen valgte å ekstrapolere FCR-armen basert på ITT-populasjonen fra ECOG1912-studien og bruke en HR fra PS-analysen basert på ATC-estimandet. Denne tilnærmingen har noen fordeler, inkludert ekstrapolering av referansekurven (FCR) basert på en lang oppfølging på 70 måneder. Tilpasningen av Weibull-modellen resulterte også i langsiktige anslag som ligner på DMPs hovedanalyse for ekstrapolering av FCR og ibrutinib i forrige metodevurdering av førstelinjebehandling av KLL (ID2020\_035).

PH-antakelsen holdt imidlertid ikke for PFS1, og derfor er det ikke teknisk korrekt å basere modelleringen på den konstante behandlingseffekten (dvs. HR=0,44). I stedet valgte DMP å tilpasse individuelle parametriske funksjoner til vektet KM-data som innhentet i PS-analysen. For å reflektere forskjellen mellom ATT- og ATC-resultatene valgte DMP å presentere resultatene fra begge. For både ATT- og ATC-estimandene valgte DMP Weibull for FCR og lognormal for I+V.

##### Populasjon uegnet for FCR

Som ovenfor holdt ikke PH-antakelsen og Janssens modellering basert på en konstant behandlingseffekt er ikke hensiktsmessig. DMP tilpasset individuelle parametriske funksjoner til ATT- og ATC-vektede KM-kurver. Ekstrapoleringene var svært usikre på grunn av et lite antall hendelser i I+V-armen og kort oppfølgingstid i GLOW og ALLIANCE. I tillegg var den ekstrapolerte PFS i I+V-armen bedre enn i egnet populasjonen og kunne ikke valideres eksternt.

Av disse grunner valgte DMP å ikke presentere en hovedanalyse for uegnet populasjon.

#### **3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse ved andre behandlingslinje (PFS2)**

Pasienter som opplever sykdomsprogresjon og ikke dør under førstelinjebehandling fortsetter til helsetilstanden etter progresjon hvor de får annenlinjebehandling (PFS2).

#### **Innsendt dokumentasjon**

PFS2 ble ikke rapportert i ECOG1912, GLOW, CAPTIVATE eller ALLIANCE studiene. Innsendt dokumentasjon baserer seg på RESONATE studien som er en randomisert, kontrollert fase 3 studie av ibrutinib versus ofatumumab hos pasienter med r/r KLL eller SLL som hovedsakelig inkluderte

høyrisikopopulasjon (82 % av pasientene) med del(17p), TP53-mutasjon, del(11q) og/eller umutert IGHV-status. Pasienter som mottok ibrutinib som andrelinjebehandling i RESONATE studien, ble brukt som referansearm for å estimere effekt i PFS2. I RESONATE studien hadde majoriteten av pasientene i ibrutinib-armen mottatt tidligere behandling med alkylende legemidler, purinanaloger og/eller anti-CD-20 antistoff, i kombinasjon kan dette være en relevant kombinasjon i forhold til førstelinjesbehandling med FCR. Median antall tidligere behandlinger var to, og 46 % av pasientene i ibrutinib-armen hadde fått minst tre tidligere behandlingslinjer. For modellering av PFS2 valgte Janssen kun de pasientene som hadde fått en eller to tidligere behandlingslinjer (92/196 randomiserte pasienter), men fjernet ikke pasienter med del(17p) (24/92 pasienter i undergruppen, 26,1%) (Appendiks 6). I tillegg hadde pasienter i undergruppen av RESONATE en høyere andel av umutert IGHV-status (63 %) og del(11q) (31,5 %) enn 1. linje KLL-studiene (se Tabell 8 og Tabell 10).

### Implementering av PFS2 i helseøkonomisk modell

For å modellere PFS2 i den økonomiske modellen har Janssen brukt PFS-resultater fra ibrutinib-armen fra RESONATE-studien i tidligere behandlede KLL-pasienter (15). I modellen er ibrutinib referansekurven for forskjellige andrelinjebehandlinger, hvor relativ effekt blir estimert ved å applisere hasard ratio (HR) til referansekurven. HR for BR (etter I+V) ble informert av HELIOS-studien som sammenlignet ibrutinib+BR vs BR (16). HR for venetoklaks + rituksimab ble informert av en forankret matchende-justert indirekte sammenligning (MAIC) mellom HELIOS (for I+BR) og MURANO (for V+R) (Janssen, data på fil).

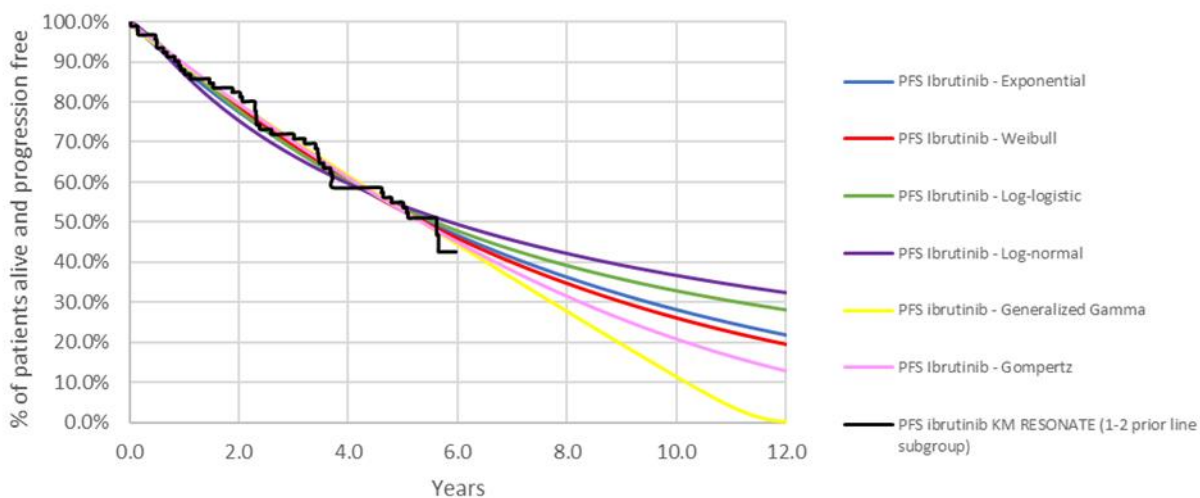
For ibrutinib er behandlingsvarigheten på linje med PFS siden ibrutinib monoterapi gis som behandling-til-progresjon-regimer. Når det gjelder venetoklaks + rituksimab, er behandlingsvarigheten begrenset til å vare opptil 28 sykluser (5 uker +24 måneder) i henhold til godkjent dosering i preparatomtalen til venetoklaks (11).

Tabell 18 viser HR-er og proporsjoner av forskjellige påfølgende behandlinger brukt i Janssens grunnanalyse.

Tabell 18 Janssens antagelser for modellering av PFS2 basert på RESONATE-studien

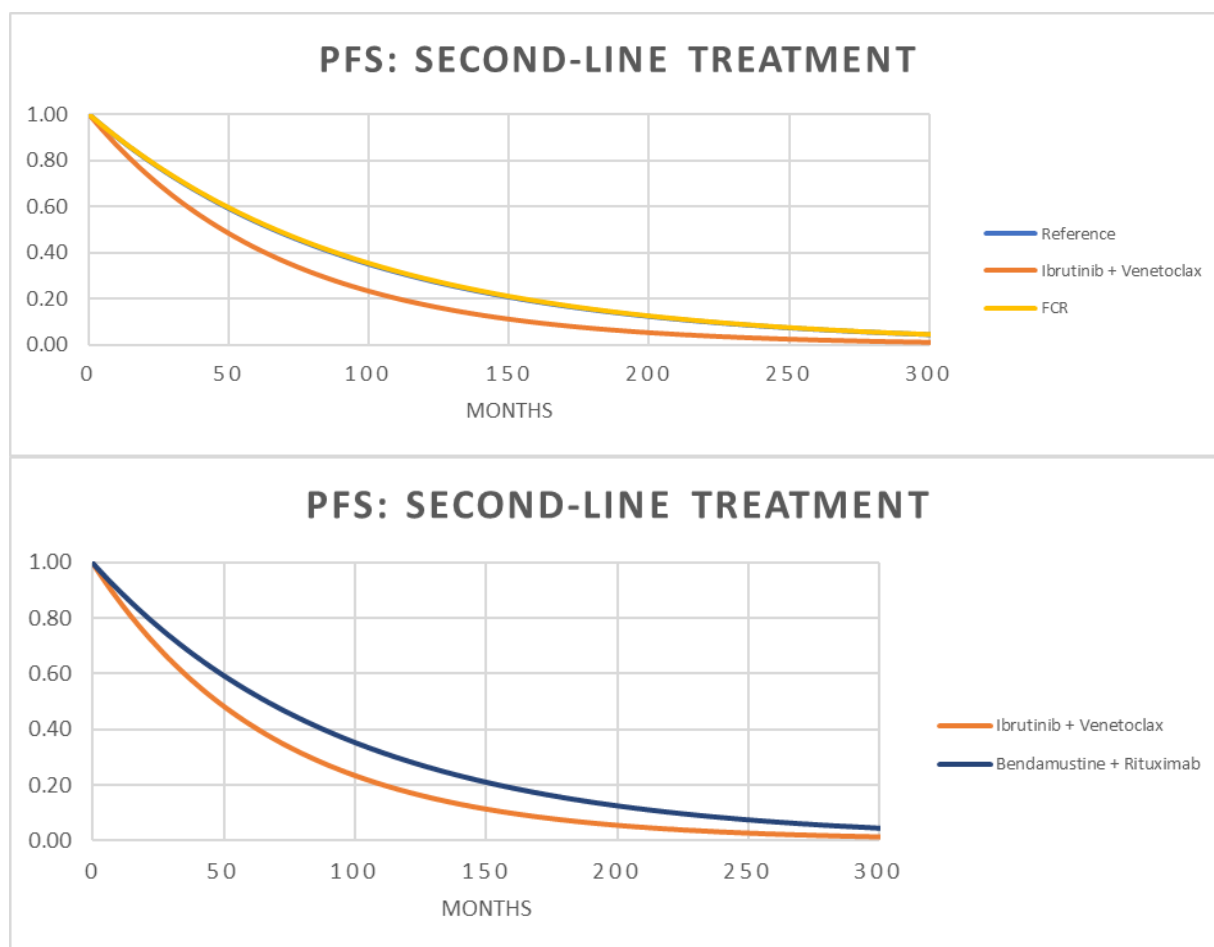
Subsequent treatment	PFS HR (95%CI)	Source
<b>I+V arm:</b> 80% ibrutinib	Reference curve	RESONATE (15)
<b>I+V arm:</b> 20% BR	BR vs. I+BR, HR: 4.85 (3.77, 6.29)	HELIOS (16)
<b>FCR/BR arm:</b> 50% ibrutinib	Reference curve	RESONATE (15)
<b>FCR/BR arm:</b> 50% Venetoclax+rituximab	V+R vs I+BR, HR: 0.97 (0.45, 1.92)	Anchored MAIC (MURANO vs. HELIOS) (Janssen, data on file)

For å ekstrapolere PFS i ibrutinib-armen fra RESONATE 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 11.



Figur 11 KM-kurve fra ibrutinib-armen i RESONATE og parametriske kurver

På grunn av forskjellen i typer og andeler av påfølgende behandlinger er PFS2 i I+V-armen dårligere enn i FCR- og BR-armen (Figur 12).



Figur 12 Modellert PFS2 i I+V- og komparator-armen. Populasjon egnet for FCR (øverst) og uegnet populasjon (nederst). Janssens grunnanalyse.

### DMPs vurdering

Janssen antok at PFS rapportert i ibrutinib-armen til RESONATE-studien utført på pasienter med residiverende eller refraktær (r/r) KLL eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) er representativ for PFS2 i den økonomiske modellen. Som vurdert i kapittel 3.4 og 3.5 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-underlegenhetsstudie (ELEVATE RR) hos r/r KLL-pasienter viser imidlertid at legemidlene er like når det gjelder PFS (17). I tillegg, som beskrevet i 3.5.2, endret DMP andelene av venetoklaks + rituksimab fra 50 % til 65 % etter 1. linje FCR, men dette påvirker ikke PFS2 i stor grad.

KLL er en kronisk sykdom pasientene kan leve lenge med uten behov for behandling, selv om de progredierer. Medisinske fageksperter har gitt innspill om at ikke alle pasientene trenger behandling ved progresjon, dvs. omtrent 40 % kan gå uten behandling selv om de har progrediert.

Janssen valgte RESONATE-studien som en kilde for PFS2 på grunn av dens relevans og tilgjengeligheten av data på individnivå. Bruken av RESONATE for å modellere PFS2 krever vurdering av sammenlignbarhet av populasjonene i ECOG1912, CAPTIVATE, GLOW, ALLIANCE og RESONATE. Pasientene i RESONATE var høyrisikopasienter (82 % av pasientene) med r/r KLL eller SLL og median tidligere behandlinger var to. Dette er en populasjon med høyere sykdomsbyrde sammenlignet med populasjonene som er relevante for denne metodevurderingen. Janssen begrenset pasientpopulasjonen fra RESONATE til de som hadde fått 1-2 tidligere behandlingslinjer, Janssen har ikke oppgitt hva slags type behandling dette var, men det framgår fra RESONATE studien at majoriteten av pasientene hadde mottatt kjemoimmunterapi som kan tilsvare FCR eller BR, ingen pasienter hadde mottatt signalveishemmere i tidligere behandlingslinjer. I tillegg er mutasjonsbyrden høyere enn i 1.linje studiene. PFS2-referansekurven i den økonomiske modellen er derfor sannsynligvis underestimert. I forrige metodevurdering av ibrutinib monoterapi (4) brukte Janssen samme tilnærming til modellering av PFS2, men brukte I+BR-armen fra HELIOS-studien i stedet. KM-kurvene for PFS i ibrutinib-armen i undergruppen fra RESONATE er på linje med I+BR-armen i HELIOS, så valg av kilde skal ikke påvirke resultatene. I tillegg har DMP også tidligere konkludert med at HELIOS-studien kan undervurdere PFS2 i den økonomiske modellen ettersom pasienter som mottok 1-2 tidligere behandlingslinjer ble inkludert i studien.

Janssen antar at effekten av 2L ibrutinib (etter I+V, FCR eller BR) som referansekurve tilsvarer I+BR fra HELIOS (dvs. HR=1). DMP aksepterer antakelsen da studier har vist at tillegg av rituksimab eller BR til ibrutinib ikke ser ut til å ha en ekstra effekt (18-20). Effekten av 2L BR (etter I+V) antas å være mye dårligere (dvs. HR=4,85 som tilsvarer 1/0,206 rapportert i (16)) enn I+BR, som hentet direkte fra den randomiserte HELIOS studien. DMP godtar dette effektestimatet, men bemerker at pasienter som tidligere har fått ibrutinib ble ekskludert fra HELIOS. Det kan derfor hende at PFS2 modellert for andre linje BR ikke gjenspeiler PFS2 som faktisk ville blitt observert etter første linje I+V. Til slutt antok Janssen at effekten av andre linje venetoklaks + rituksimab (etter FCR eller BR) tilsvarer I+BR fra HELIOS (dvs. HR=0,97), basert på resultatene fra en forankret MAIC-analyse (Janssen, data på fil). DMP 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)(19).

Valget av eksponentiell kurve for PFS2-ekstrapolering støttes. Eksponentiell har den beste matematiske tilpasningen og gir langsiktige ekstrapoleringer som er midt mellom det mest optimistiske scenarioet (dvs. lognormal) og det mest pessimistiske scenarioet (dvs. generalisert gamma). I tillegg tillater eksponentiell med konstant hasard de samme overgangene i PFS2-tilstanden uavhengig av når pasientene progredierte på førstelinjebehandlingen og startet andrelinjebehandling.

### DMPs konklusjon om framskrivning av PFS2

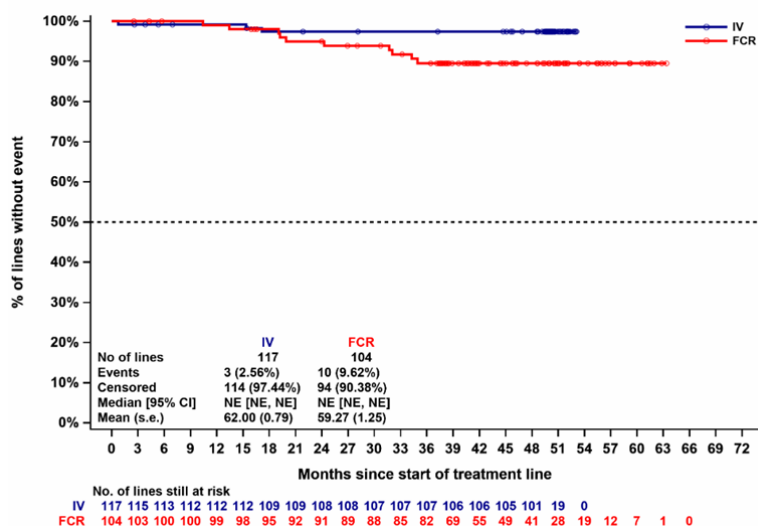
Siden eksterne data er brukt for PFS2-modelleringen, er det stor usikkerhet knyttet til PFS2. I mangel på andre alternativer for å modellere PFS2 har DMP lagt til grunn Janssens modellering av PFS2 i denne metodevurderingen. Det eneste som ble endret var andelen pasienter som får venetoklaks + rituksimab etter 1. linje FCR (fra 50 % til 65 %), men dette påvirker ikke PFS2 i stor grad.

### 3.6.1.3 Overlevelse

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

##### Populasjon egnet for FCR

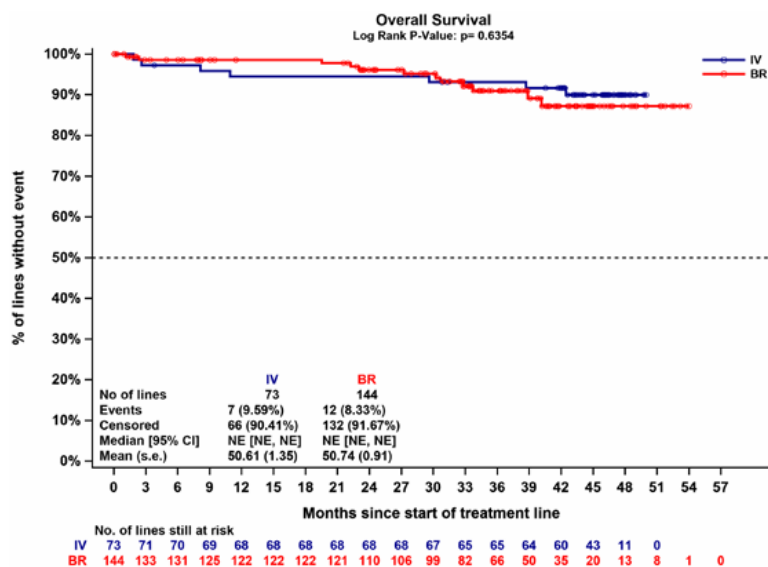
CAPTIVATE og ECOG1912 studiedata var for umodne til å kunne benyttes direkte i modellering av overlevelse i den økonomiske modellen. I stedet valgte Janssen å modellere dødelighet i PFS1, PFS2 og etter progresjon ved hjelp av ulike forutsetninger. Naiv sammenligning av OS KM-data fra CAPTIVATE (uten del17p) og ECOG1912 er vist i Figur 13. I I+V-armen ble det kun observert 3 dødsfall i løpet av oppfølgingstiden (49,8 måneder datakutt), mens 10 dødsfall ble observert i FCR-armen (38,7 måneder datakutt). Resultatene fra *propensity score*-analysene er like (Appendiks 3).



Figur 13: Sammenligning av OS KM-kurver mellom I+V (CAPTIVATE, 49,8m datakutt) og FCR (ECOG1912, 38,7m datakutt) før PS-justering. Pasienter med del17p eller de som ikke mottok et studiemedikament ble ekskludert. Pasienter med manglende data ble også ekskludert.

##### Populasjon uegnet for FCR

Som ovenfor valgte Janssen å modellere dødelighet i PFS1, PFS2 og etter progresjon ved å bruke ulike antakelser. Naiv sammenligning av OS KM-data fra GLOW og ALLIANCE er vist i Figur 14. I I+V-armen ble det kun observert 7 dødsfall i løpet av oppfølgingstiden (34,1 måneder datakutt), mens 12 dødsfall ble observert i BR-armen (38 måneder datakutt). Resultatene fra *propensity score*-analysene er like (Appendiks 4).



Figur 14: Sammenligning av OS KM-kurver mellom I+V (GLOW, 34,1m datakutt) og BR (ALLIANCE, 38m datakutt) før PS-justering. Pasienter med del17p eller de som ikke mottok et studiemedikament ble ekskludert. Pasienter med manglende data (bortsett fra manglende IGHV-mutasjonsstatus) ble også ekskludert.

### Implementering av overlevelse i helseøkonomisk modell

OS brukes ikke direkte i modellen. I modellen ble OS estimert ved å summere tiden brukt i hver av de tre levende helsetilstandene (PFS1, PFS2 og PPS).

#### Overlevelse under PFS1 og PFS2-tilstandene

PFS er et sammensatt endepunkt som inkluderer hendelsene død og progresjon, avhengig av hva som inntreffer først. Janssen har skilt hasard rater for dødsfall fra hasard rater for PFS1 og PFS2 og sammenlignet dødshazarden med den dødelighet i den generelle befolkningen (alder og kjønnsjustert) (Statistisk sentralbyrå, 2022a) for å sikre at den ikke er lavere. Dødelighetsrater i PFS1 er presentert i Tabell 19. På grunn av et lite antall dødsfall i aktuelle behandlingsarmer under PFS1, er ratene basert på en kombinasjon av I+R- og FCR-armene fra ECOG1912 for I+V (egnet populasjon) og FCR, og på ChI+Ob-armen fra GLOW for I+V (uegnet populasjon) og BR. Dødeligheten i PFS2 er basert på PFS for ibrutinib i RESONATE (siste 65 måneders datakutt), fra en undergruppe med 1-2 tidligere behandlingslinjer. Dødeligheten på 4,03 % var basert på 14 dødsfall observert over 347 pasientår med PFS.

Tabell 19 Årlig dødelighet (AMR) under PFS1 brukt i den økonomiske modellen

Treatment Options	Source of AMR	Direct use of KM Data	AMR
I+V (fit population)	Combined I+R and FCR arm from ECOG1912 (48m) based on: 15 deaths/1743.14 PFS patient-years	NO	0.86%
FCR	As above	NO	0.86%
I+V (unfit population)	ChI+Ob from GLOW, based on 8 deaths/226.39 PFS patient-years I+V data from GLOW not used as only one death reported under PFS	Yes (I+V) for 15 cycles	3.5% (after 15 cycles)
BR	Assumed to be same as ChI+Ob AMR	NA	3.5%

Abbreviations: 1L = first line; AMR = annual mortality rate; BR = bendamustine + rituximab; HR = hazard ratio; I+V = ibrutinib + venetoclax; KM = Kaplan-Meier; NA = not applicable; FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; I+R = ibrutinib + rituximab

### Overlevelse etter progresjon (post-progression survival, PPS)

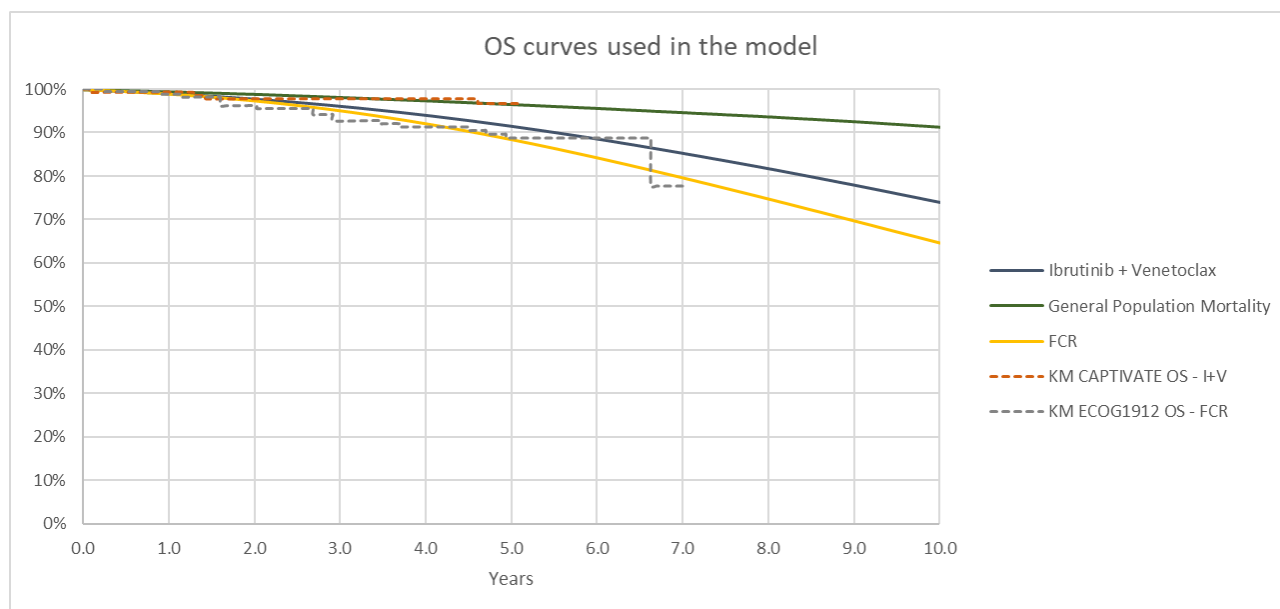
Janssen antok at behandlinger ikke vil ha noen effekt på PPS. En konstant årlig risiko for død på 46,8 % ble brukt når pasientene opplevde progresjon på påfølgende behandling (Tabell 20). Den årlige risikoen for død ble informert av postprogresjonsrisikoen for død i ibrutinib-armen i undergruppen fra RESONATE med 1-2 tidligere behandlingslinjer. PPS ble ekstrapolert med eksponentiell funksjon.

Tabell 20 AMR i 2L PPS avledet fra ibrutinib-armen i undergruppen fra RESONATE med 1-2 tidligere behandlingslinjer.

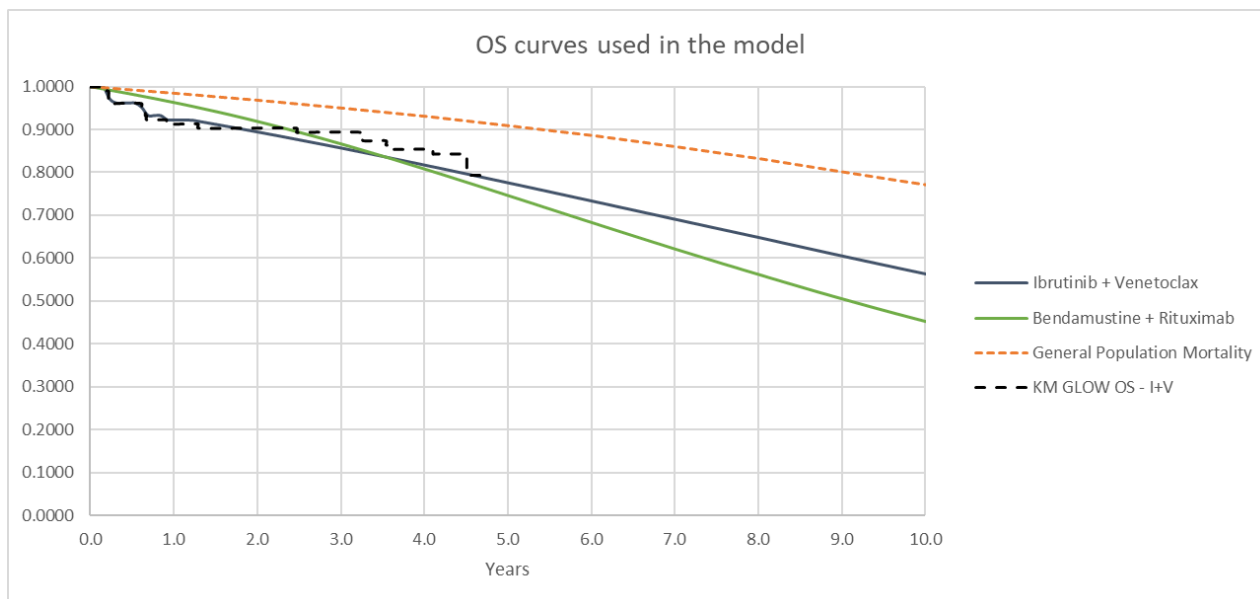
Treatment	Total PPS Patient Years	Total PPS Death	AMR in PPS
Ibrutinib 1-2 prior line subgroup	36.33	17	46.8%

Abbreviations: AMR = annual mortality rate; PPS = post-progression survival

De resulterende OS-kurvene i Janssens grunnanalyse er presentert i Figur 15 og Figur 16.



Figur 15 Janssens grunnanalyse: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.



Figur 16 Janssens grunnanalyse: OS modellert i populasjonen uegnet for FCR. KM-kurver for I+V fra GLOW (ITT populasjon, 52m datakutt) er lagt til for validering.

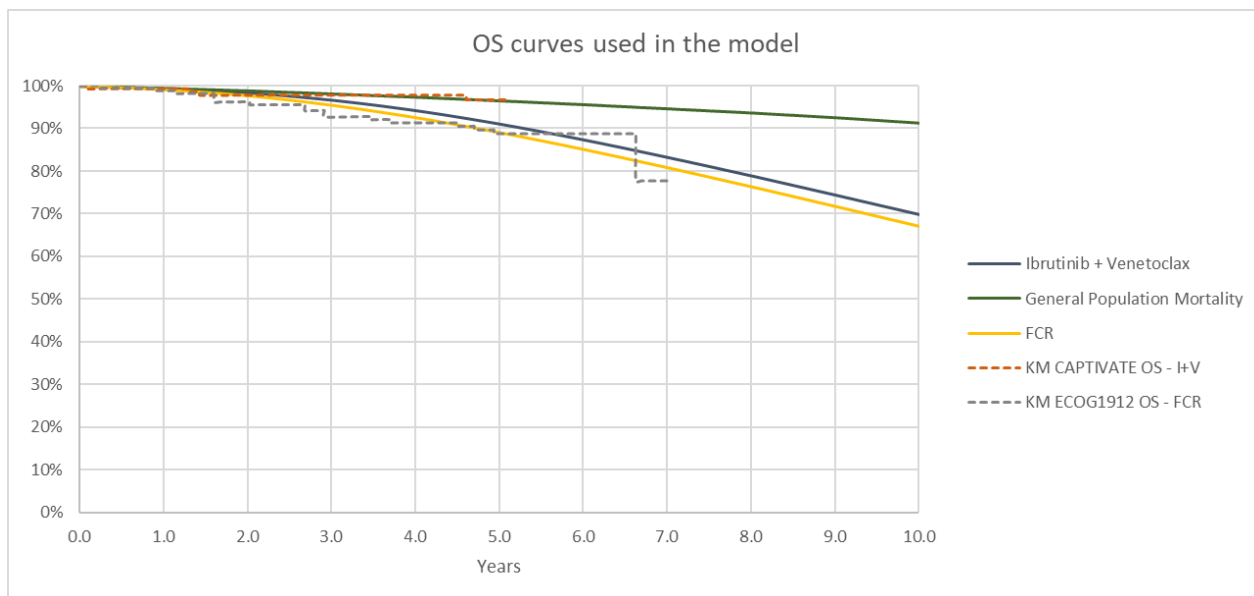
### DMPs vurdering

OS er ikke modellert direkte i den økonomiske modellen, noe som anses som en stor begrensning i denne metodevurderingen. Gitt umodenheten til OS-dataene som brukes i ITC-analysen, erkjennes det imidlertid at ekstrapolering basert på OS KM-dataene ville være svært upålitelig. OS ble estimert ved å summere tiden brukt i hver av de tre helsetilstandene PFS1, PFS2 og PPS. Janssen antar at dødelighetsraten under PFS1, PFS2 og PPS er den samme mellom armene. Som et resultat driver forskjellen i PFS1 og PFS2 mellom armene forskjellen i OS. Med andre ord, summen av inkrement fra PFS1 og PFS2 er en *proxy* for OS-inkrementet. DMP erkjenner at sammenslåing av dødelighet på tvers av armer (eller bruk av én kilde til dødelighet for begge armer) er rimelig, gitt de lave hendelsestallene i individuelle armer. Det å anta at PFS-fordel oversettes i OS-fordel er imidlertid en sterk antagelse og ikke underbygget av empiriske bevis.

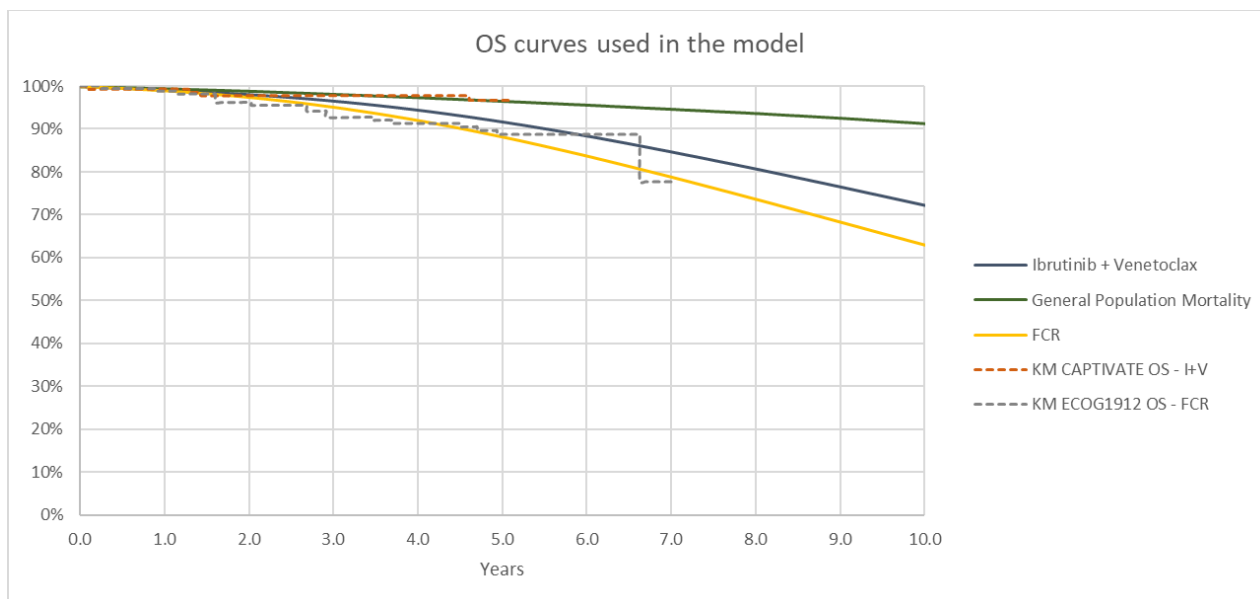
OS-kurvene modellert i Janssens grunnanalyse (Figur 15) samt DMPs hovedanalyser (Figur 17-Figur 18) viser en økende OS-gevinst over tid i egnet populasjon. Forskjellen mellom analysene er hovedsakelig drevet av en annen parametrisering av PFS1 i DMPs hovedanalyser. En liten OS-fordel ble vist i PS-analyser (Appendiks 3), men KM-dataene som ble brukt for den komparative analysen var svært umodne. En liten OS-fordel mellom ibrutinib monoterapi og FCR ble akseptert i en annen metodevurdering basert på ECOG1912 studiedata (4). Selv om relevansen av ibrutinib monoterapi (som kontinuerlig administrering) til I+V (som fast behandlingsvarighet) ikke er fastslått, aksepterer DMP modelleringen av OS for konsistens mellom metodevurderinger. Størrelsen på en eventuell OS-gevinst er imidlertid en stor kilde til usikkerhet, i tillegg til usikkerhet om det er en reell OS gevinst.

Da DMP ikke har valgt parametriske funksjoner for PFS1 i uegnet populasjon, vurderes her kun OS-modellering basert på Janssens grunnanalyse. Figur 16 viser at modellerte OS-kurver krysser rundt år 3 og deretter skiller. Et slikt mønster kan også sees i den nylige oppdateringen av ALLIANCE-studien som sammenlignet ibrutinib med eller uten rituksimab som kontinuerlig behandling med BR. Som man kan se i Figur 19, er imidlertid separasjonen av kurven mellom I+R og BR veldig minimal ved slutten av oppfølgingstiden. Det er også klart fra Figur 19 at en stor PFS-gevinst ikke er oversatt til OS-gevinst. DMP vurderer derfor at modellert OS er svært usikker.

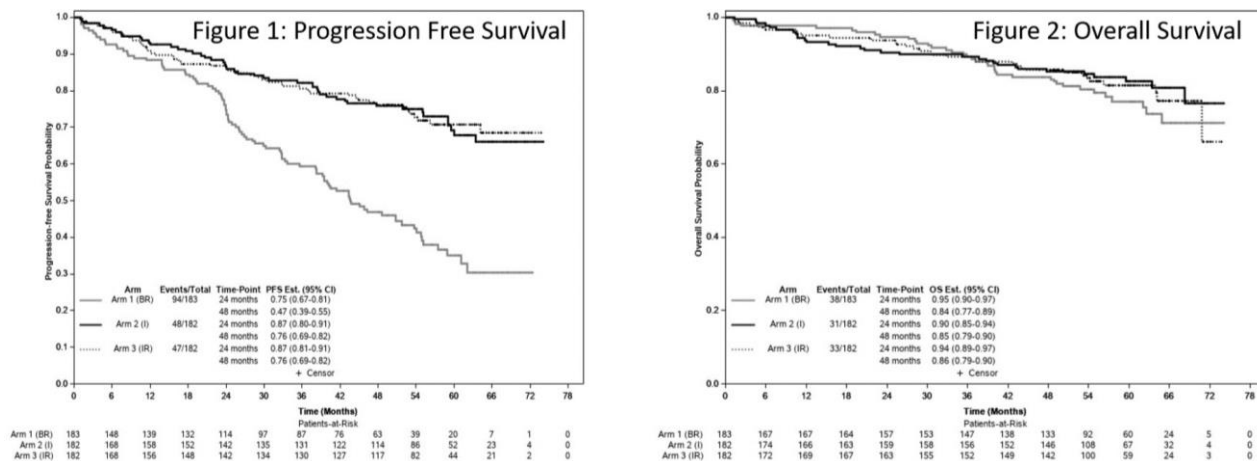




Figur 17 DMPs hovedanalyse-ATT estimand: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.



Figur 18 DMPs hovedanalyse-ATC estimand: OS modellert i populasjonen egnet for FCR. KM-kurver for I+V fra CAPTIVATE (ITT populasjon, 49,8m datakutt) og for FCR fra ECOG1912 (ITT populasjon, 70m datakutt) er lagt til for validering.



Figur 19 Langsiktige resultater av ALLIANCE (13).

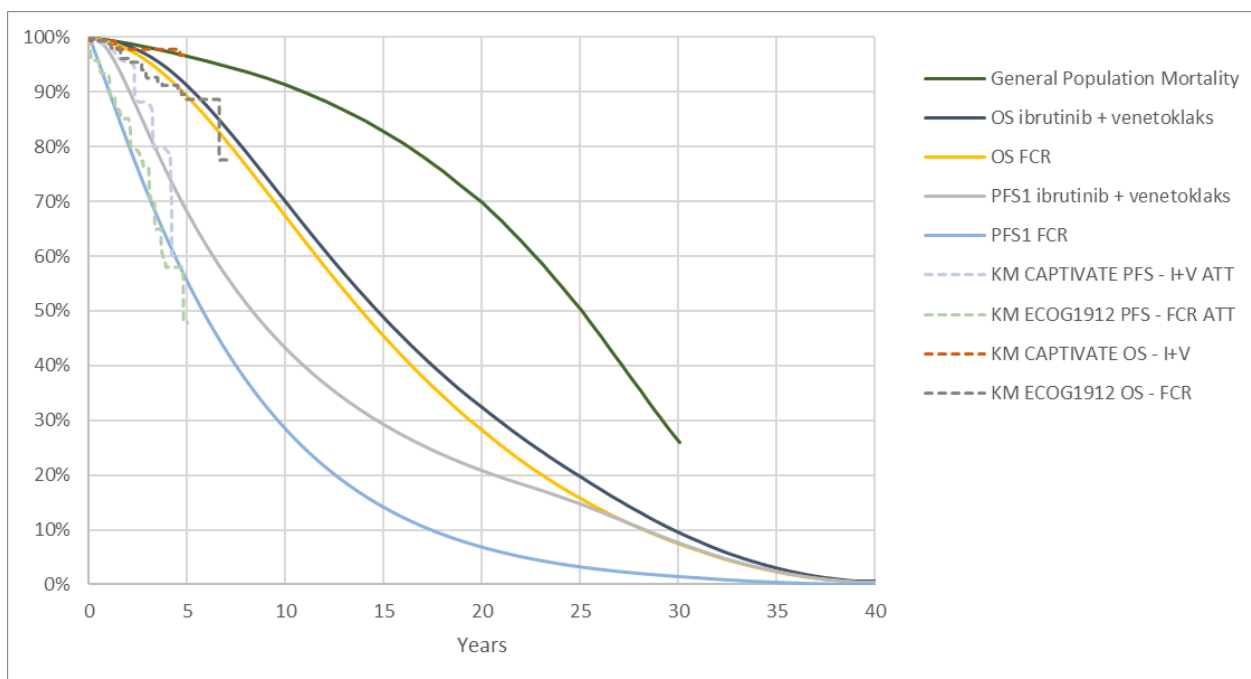
### DMPs konklusjon om modellering av OS

OS er ikke modellert direkte, men er en funksjon av dødelighet i PFS1, PFS2 og PPS tilstandene. Dette er en stor begrensning, men gitt umodenheten til OS-data som ble brukt i ITC-en for å oppnå en relativ effekt, aksepteres indirekte modellering av OS. Den modellerte OS-fordelen over tid i Janssens og DMPs analyser ser ut til å være støttet av observerte lengre oppfølgingsdata fra ECOG1912 i egnet populasjon. Størrelsen på OS-fordelen kunne imidlertid ikke valideres. OS modellert i Janssens grunnanalyse for uegnet populasjon anses som for usikker.

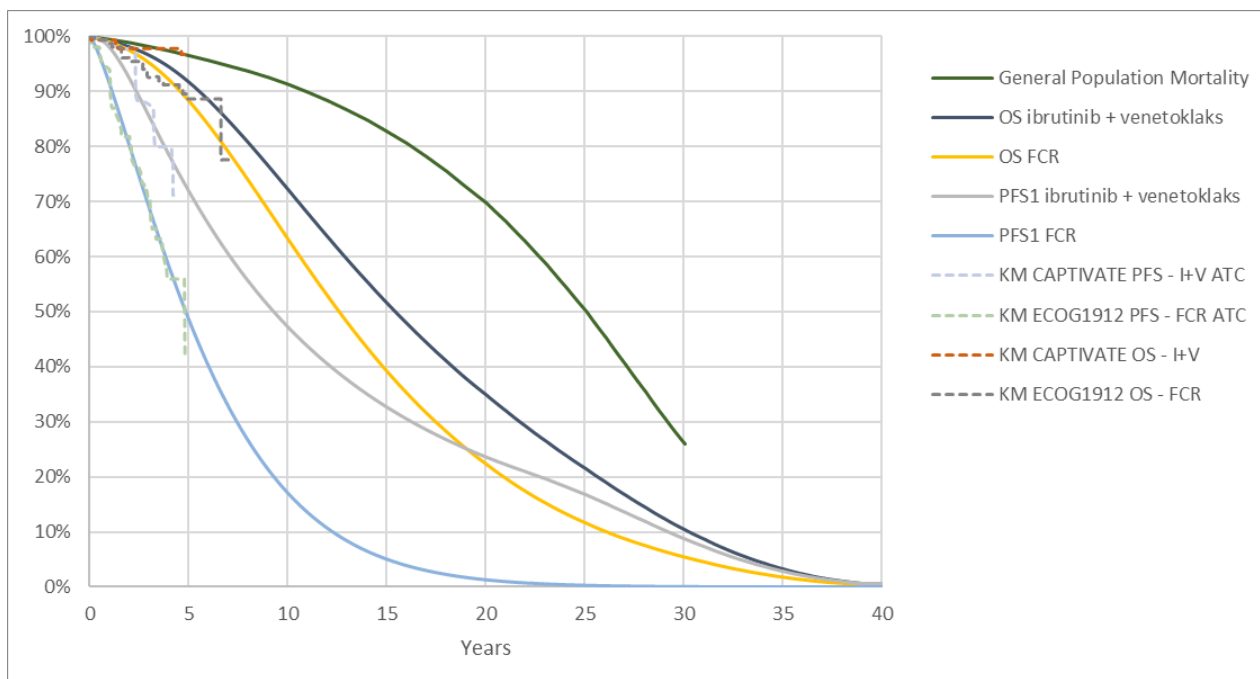
#### 3.6.1.4 Oppsummering av relativ effekt

##### Populasjon egnet for FCR

DMPs modelleringen av PFS1 og OS er vist samlet for analyse 1, med ATT estimand, og analyse 2, med ATC estimand, i figurene under. Ekstrapolering av PFS1 var basert på en kort oppfølging fra CAPTIVATE og ECOG1912 og et lavt antall hendelser i I+V-armen og anses derfor som ganske usikker. DMP vurderte derfor at det var viktig å presentere resultatene fra begge analysene, både ATT og ATC, for å synliggjøre usikkerheten rundt det relative effektestimatet. Modelleringen av PFS2 er basert på eksterne studier, noe som er en stor begrensning i denne metodevurderingen. OS ble heller ikke modellert direkte, noe som er en annen ulempe. DMP kunne imidlertid delvis validere PFS1 og OS ekstrapoleringene med prediksjonen fra en tidligere metodevurdering av ibrutinib monoterapi (som kontinuering behandling) vs FCR basert på randomisert kontrollert studie ECOG1912. En OS-fordel var også observert i ECOG1912 med 5,8 års oppfølgingstid (5). Vi vet imidlertid ikke hvor godt ibrutinib-armen fra ECOG1912 representerer I+V begrenset til 1 år behandlingsvarighet.



Figur 20 Oppsummering av modellering av PFS1 og OS i DMPs analyse 1. Uavhengig parametrisering av PFS1 KM kurver basert på ATT-analysen, egnet populasjon.



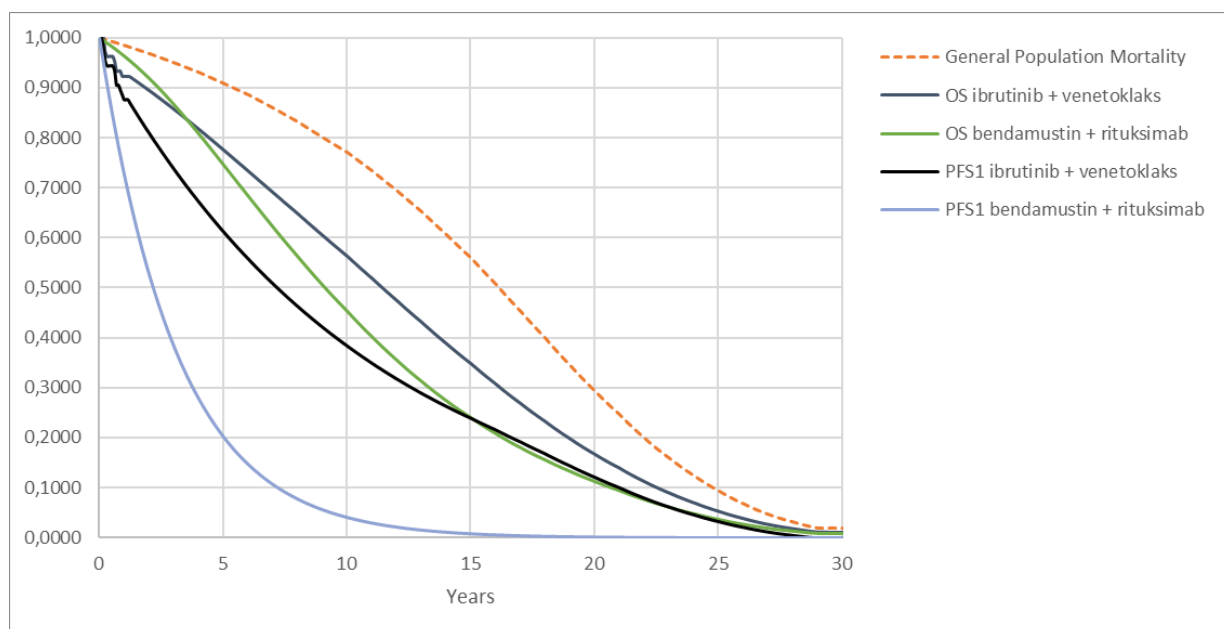
Figur 21 Oppsummering av modellering av PFS1 og OS i DMPs analyse 2. Uavhengig parametrisering av PFS1 KM kurver basert på ATC-analysen, egnet populasjon.

#### Populasjon uegnet for FCR

Som beskrevet i kapittel 3.6.1.1 valgte ikke DMP egne parametriske funksjoner for PFS1 på grunn av svært umodne KM data brukt i indirekte sammenligninger, og ekstrapolering som ga mer optimistiske estimater for I+V enn i egnet populasjonen som ikke kunne valideres eksternt. Janssens modellering av PFS1 (vist i Figur 22) er også upassende da den er basert på PH-antakelsen som ikke holder.

En ytterligere begrensning av modellering av effekt i den uegnede populasjonen er stor avhengighet av PFS2. I motsetning til egnet populasjon, presterer BR-armen mye dårligere enn FCR-armen. Det betyr at flere pasienter går over til PFS2-tilstanden (og raskere) og at PFS2 har større innvirkning på resultatene. Dette er problematisk fordi PFS2 er basert på eksterne studiedata DMP tror er underestimert og som ikke kan overføres direkte til denne settingen siden de ikke har mottatt samme førstelinjebehandling som i modellen (majoriteten av pasientene har fått kjemoimmunterapi som kan tilsvare komparator). Ingen av pasientene i totalpopulasjonen fra RESONATE hadde mottatt I+V som tidligere behandling (21).

Til slutt vurderer DMP at modellert OS-gevinsten kunne ikke støttes av ITC resultater, eksterne kilder eller klinisk plausibilitet. KLL er en kronisk sykdom pasientene lever lenge med og det er ingen sterk sammenheng mellom PFS og OS. Modelleringen av OS er koblet til de andre stadiene som fører til en OS-gevinst som ikke kan valideres. DMP har etter en totalvurdering valgt å ikke presentere en IKER i denne saken for uegnet populasjon siden den samlede usikkerheten anses som for stor.



Figur 22 Oppsummering av PFS1 og OS modellering i Janssens grunnanalyse. HR på 3,45 (=1/0,29) brukt på I+V-ekstrapoleringen for PFS1 for å modellere BR. Uegnet populasjon.

Selv om det ikke blir presentert IKER for uegnet populasjon, ønsker DMP likevel å vurdere nytten sett opp mot egnet populasjon. Basert på de indirekte sammenligningene tror vi at det er en større PFS1 gevinst av I+V sammenliknet med BR enn det som er blitt vist for I+V sammenliknet med FCR. I+V vil gi en klinisk relevant nytte i form av økt PFS1 for pasienter uegnet for FCR behandling, men hvor stor OS-gevinst dette vil medføre er usikkert. DMP antar at en pragmatisk tilnærming er å anse en vurdering av prioriteringskriteriene for pasienter som er egnet for FCR behandling som tilstrekkelig representativ for pasienter som ville kvalifisere for behandling med BR.

#### DMPs konklusjon om IKER beregning

DMP har etter en totalvurdering valgt å ikke presentere en IKER i denne saken for uegnet populasjon siden den samlede usikkerheten anses som for stor. Resten av kapittel 3 og kapittel 4 vil vi derfor kun vise dokumentasjon relevant for populasjonen som er egnet for FCR, med mindre noe annet er spesifisert.

### 3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene i I+V armen fra GLOW studien var diaré (50,9 %), neutropeni (34,0 %), kvalme (26,4 %) (12). I CAPTIVATE studien (FD kohort + 16 første sykluser fra MRD kohort, se kapittel 2 for studiedesign) var de vanligste bivirkningsrelaterte uønskede hendelsene diaré (66,6 %), kvalme (44 %), neutropeni (42,1 %), artralgi (33,7 %), hodepine (26,6 %), øvre luftveisinfeksjoner (26,3 %), fatigue (26,3 %), muskel-skjelettsmerter (24,5 %), blødninger (f. eks. blåmerker) (21,7 %) og kvalme (21,7 %) (12).

De vanligste ( $\geq 20$  %) behandlingsrelaterte uønskede hendelsene i FCR armen fra ECOG1912 (rapportert fra 70 måneders datakutt) var lymfocytopeni (65,2 %), leukocytopeni (40,5 %) og neutropeni (45,6 %).

For å belyse uønskede hendelser i BR-armen har Janssen sendt inn sikkerhetsdata fra CLL10 studien som er randomiser fase 3 studie som sammenligner effekt og sikker av BR og FCR. De begrunner valg av CLL10 studien med at ALLIANCE studien benyttet en strengere tilnærming for signaldeteksjon og rapportering av uønskede hendelser. Janssen har ikke sendt inn en samlet oversikt over de vanligste uønskede hendelsene for hele BR studiearmen i CLL10, uavhengig av grad, men høyest forekomst av grad 3 eller høyere var det for neutropeni og leukocytopeni.

I I+V armen til CAPTIVATE studien seponerte 3,7 % av pasientene behandling med ibrutinib, 0,6 % venetoklaks og 2,2 % både ibrutinib og venetoklaks, på grunn av uønskede hendelser.

I I+V armen til GLOW studien seponerte 12,3 % av pasientene behandling med ibrutinib, 3,8 % med venetoklaks og 8,5 % av pasientene både ibrutinib og venetoklaks, på grunn av uønskede hendelser. I FCR armen i ECOG1912 studien seponerte 15 % behandling på grunn av uønskede hendelser, mens 33 % opplevde uønskede hendelser som førte til dosereduksjon. Janssen har ikke inkludert tilsvarende data for CLL10 studien.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 5 % av pasientene i samtlige studier, se tabellen under. Janssen har inkludert nyttetap og kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen, omtalt i kapittel 3.6.3. og kapittel 3.7.3. Det er ikke tatt hensyn til uønskede hendelser ved påfølgende behandling. De uønskede hendelsene blir akkumulert slik at kostnadene og nyttetapet inngår en gang i starten av modellen.

Tabell 21: Uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen

Adverse Event	AEs Unfit population		AEs Fit population	
	I+V <sup>1</sup>	BR <sup>2</sup>	I+V <sup>3</sup>	FCR <sup>4</sup>
Allergy	0.0%	9.7%	0.0%	0.0%
Anemia	2.8%	10.4%	1.3%	15.8%
Arthralgia/ Arthritis	0.0%	0.7%	1.3%	0.6%
Atrial fibrillation	6.6%	0.0%	1.3%	0.0%
Cardiac failure/ Circulatory collapse/ Cardiac and pulmonary disorders/ Other cardiac	3.8%	8.6%	0.6%	0.0%
Cataract	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Diarrhea	10.4%	0.0%	0.0%	0.0%
Gastrointestinal disorders	0.0%	6.5%	0.0%	0.0%
Hypertension	7.5%	0.0%	5.7%	1.9%
Hyponatremia	5.7%	0.0%	3.1%	0.0%
Infections	10.4%	26.5%	0.0%	0.0%
Infusion related reaction	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Leukocytopenia/Leukocytosis/White blood cell decreased	0.0%	48.4%	3.1%	41.1%
Lymphocyte count decreased/Lymphocytosis	0.0%	0.0%	0.0%	65.2%
Lymphocyte count increased	0.0%	0.0%	0.0%	13.9%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Myocardial infarction	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Neutropenia/Febrile neutropenia/Neutrophil count decreased	38.7%	58.8%	37.7%	45.6%
Pneumonia	6.6%	0.0%	1.9%	0.0%
Thrombocytopenia/Platelet count decreased	5.7%	14.3%	0.0%	16.5%

Sources: 1) GLOW CSR, 2) CLL10 study, 3) CAPTIVATE CSR FD, 4) ECOG1912.

## DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til I+V er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse (12). For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

Siden bivirkninger ikke er hentet fra samme studie, er det ikke nødvendigvis gjort tilsvarende målinger for behandlingsarmen og komparatorarmen, som kan føre til en skjevhet i hvordan uønskede hendelser er målt. I ID2020\_035 det ble det vist bivirkningsprofiler for ibrutinib i kombinasjon med rituksimab og FCR fra ECOG1912 studien som viste et mer sammenliknbart sett med målte bivirkninger. DMP bemerker at måten bivirkninger er gjengitt fra ECOG1912 studien divergerer fra måten det er gjengitt fra CAPTIVATE-studien. Endringer i frekvens av lymfocytoser, leukopenier og økte lymfocytstall gir utslag på resultatet i modellen. Dette er hematologiske funn som i seg selv ikke har stor innvirkning på pasientenes livskvalitet og ressursbruk, men som typisk kan forårsake anemi, nøyropeni og infeksjoner. Det er ikke lagt inn bivirkningen infeksjon for hverken I+V eller FCR. I publikasjonen om FD-kohorten fra CAPTIVATE studien

ble det ikke rapportert infeksjoner av grad 3+, mens det i EPAR fremkommer at 8,4 % opplevde infeksjoner av grad 3+ fra hele studiepopulasjonen. DMP antar at dette er overførbart også til kohorten som fikk tidsbestemt behandling siden de øvrige bivirkningene er omtrent de samme. I ECOG1912 ble det rapportert 9,1 % av grad 3+ med infeksjoner. DMP legger til bivirkninger ved infeksjoner i begge behandlingsarmer siden det gir mer konsekvenser for pasientene enn hematologiske funn. Nytt og ressursbruk er vurdert i henholdsvis kapittel 3.6.3 og 3.7.3.

#### DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

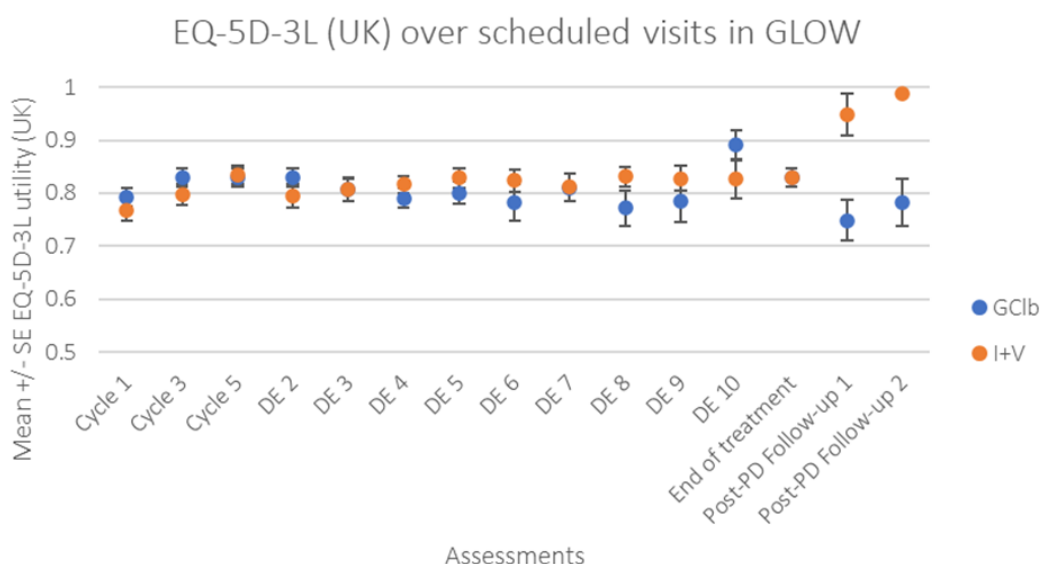
DMP legger i hovedsak til grunn de samme bivirkningsratene samme som Janssen i modellen, men endrer på følgende:

-Legger til infeksjoner 8,4 % i I+V-armen fra CAPTIVATE, rapportert i EPAR og på 9,1 % i FCR-armen fra ECOG1912.

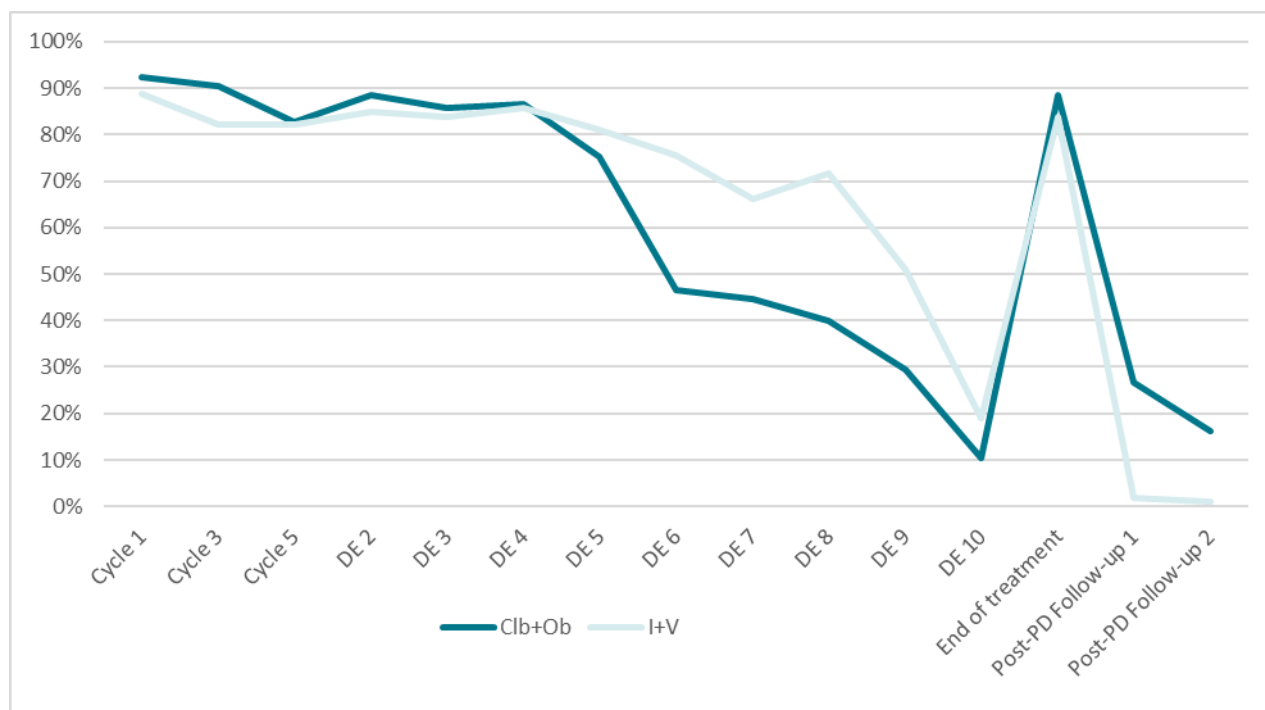
### 3.6.3 Livskvalitet

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

CAPTIVATE samlet ikke inn livskvalitetsdata. Data på helserelatert livskvalitet ble samlet inn i GLOW ved bruk av det generiske instrumentet EuroQol 5 dimensjoner (EQ-5D-5L). Spørreskjemaet ble administrert hver åttende uke de seks første månedene, deretter hver 12. uke frem mot sykdomsprogresjon, ved slutten av studiebehandlingen (30 dager etter siste dose) og ved de to første studiemålingene etter studiebehandlingen/sykdomsprogresjon (hver 24 uke). Målinger, konvertert til EQ-5D-3L med metoden til Hernandez med flere (22) og britiske tariffer i de to behandlingsarmene, er vist i figuren under. Andelen pasienter som responderte på spørreskjema ved hvert målingstidspunkt er vist i Figur 24. Janssen har levert et systematisk litteratursøk for å identifisere eksterne kilder på livskvalitet. DMP har ikke vurdert dette inngående siden søket ikke identifiserte ytterligere relevante kilder. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer er vist i Appendiks 6.



Figur 23: EQ-5D-3L nyttevekter samlet inn i GLOW på studiens målepunkter. Forkortelser: DE = sykdomsevaluering; PD = progressiv sykdom; UK = Storbritannia



Figur 24: Andelen pasienter som gjennomførte EQ-5D spørreskjema ved hvert planlagte målingstidspunkt i GLOW. Forkortelser: DE = sykdomsevaluering; I+V = ibrutinib + venetoklaks; Clb+Ob = obinutuzumab + chlorambucil; PD = progrediert sykdom

Gjennomsnittlige nyttevekter ved pre- og post-progresjon ble beregnet med *repeated-measures linear mixed-effects* (RMME) model. Analysene bestod av henholdsvis 1723 målinger for tilstanden PFS1 og 51 målinger for PFS2. Tabellen under viser resultater av analysen av nyttevekter.

Tabell 22: Nyttvekter (EQ-5D-3L) fra GLOW for progresjonsfri overlevelse og progrediert sykdom

	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI	SE	p-value
PFS 1L	0,813	0,797	0,829	0,008	<0,0001
Progressed disease	0,781	0,741	0,821	0,020	<0,0001

Abbreviations: 1L = first line; CI = confidence interval; PF = progression free; SE = standard error

### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen er det lagt ved nyttevekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri overlevelse på behandling i første linje (PFS1), progresjonsfri overlevelse på behandling i andre linje (PFS2) og progrediert sykdom på behandling i andre linje (PPS), samt nytte tap ved bivirkninger og ved intravenøs administrering. Nyttvektene ved de ulike helsestadiene i modellen er vist i Tabell 23 og nytte tap ved bivirkninger er vist i Tabell 24. Kilde til nyttevekter er GLOW studien for PFS1. Siden GLOW studien inkluderte eldre pasienter med antatt dårligere livskvalitet har Janssen justert opp nytten fra GLOW for en yngre populasjon basert på britiske aldersspesifikke nyttevekter, rapportert av Hernandez et al. (23). Nyttvektene ved PFS2 og PPS er de samme som metodevurderingen av ibrutinib som monoterapi hos tilsvarende populasjon som denne vurderingen, ID2020\_035 (4). Nyttvektene i modellen er aldersjustert med en multiplikativ metode basert på livskvaliteten rapportert hos den britiske generelle befolkningen.



Tabell 23: Nyttevekter knyttet til helsestadiene i innsendt modell

Helsetilstand	Gjennomsnittlig nytte (SE)	95% KI	Kilde/antagelse
PFS1	0,851 (0,02)	0,81 – 0,89	GLOW, justert til en yngre populasjon basert på britiske aldersspesifikke nyttevekter
PFS2	0,737 (0,07)	0,58 – 0,87	Metodevurdering ID2020_035, som ble beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 8,97 %) mellom 1. og 2. behandlingslinje fra Beusterien, 2010 (24).
PPS	0,675 (0,07)	0,54 – 0,80	Metodevurdering ID2020_035, som ble beregnet ved å trekke fra den relative differansen (- 16,67 %) mellom 1. og 3. behandlingslinje fra Beusterien, 2010 (24).

Forkortelser: PFS1 = progresjonsfri overlevelse på behandling i første linje, PFS2 = progresjonsfri overlevelse på behandling i andre linje, PPS = progredierte sykdom på behandling i andre linje, KI = konfidensintervall, SE = standardfeil.

#### Bivirkninger

Det er inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger (frekvenser er presentert i kapittel 3.6.3), se tabellen under.

Tabell 24: Nyttetap knyttet til bivirkninger i innsendt modell

AE	Disutility	Duration (Days)	Disutility per Cycle	Source
Allergy	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Anemia	-0.09	23.21	-0.01	NICE TA 487
Arthralgia/Arthritis	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Atrial fibrillation	-0.22	14.00	-0.01	
Cardiac failure/Circulatory collapse/Cardiac and pulmonary disorders/Other cardiac	-0.22	14.00	-0.01	
Cataract	-0.22	14.00	-0.01	
Diarrhea	-0.20	3.00	0.00	NICE TA 359; NICE TA 403
Gastrointestinal disorders	-0.20	3.00	0.00	Assumed to be the same as diarrhea
Hypertension	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Hyponatremia	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Infections	-0.22	14.00	-0.01	Wehler et al; assumption
Infusion related reaction	-0.20	3.50	0.00	NICE TA 487
Leukocytopenia/Leukocytosis/White blood cell decreased	-0.16	15.09	-0.01	Assumed to be the same as neutropenia
Lymphocyte count decreased/Lymphocytosis	-0.16	15.09	-0.01	Assumed to be the same as neutropenia
Lymphocyte count increased	-0.16	15.09	-0.01	Assumed to be the same as neutropenia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Myocardial infarction	-0.22	14.00	-0.01	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)
Neutropenia/Febrile Neutropenia/Neutrophil count decreased	-0.16	15.09	-0.01	NICE TA 487
Pneumonia	-0.20	18.21	-0.01	Tolley et al; NICE TA359
Thrombocytopenia/Platelet count decreased	-0.16	15.09	-0.01	No data; assumed to be the same as neutropenia

Abbreviation: AE = adverse event; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; TA = technology appraisal

#### Intravenøs administrering

Janssen har inkludert et nyttetap på 0,04 ved administrering av intravenøs infusjon, basert på en metodevurdering av obinutuzumab kombinert med klorambucil ved tidligere ubehandlet KLL i Storbritannia (25).

#### DMPs vurdering

##### Nytten ved PFS1

Nytten ved PFS1 hos egnet populasjon er basert på GLOW studien, som bestod av pasienter uegnet for behandling med FCR. Nytteten ved PFS1 fra GLOW på 0,813 er høyere enn nytten målt hos den generelle

befolkningen av Stavem et al (26) ved alderen 71 år, på 0,808. Når nytten er justert opp for å samsvare egnet populasjon, er den også høyere enn den generelle befolkningen på 61 år, 0,851 versus 0,811. Siden nyttevektene ved PFS2 og PPS er basert på ID2020\_035, velger DMP å sette nytten ved PFS1 også fra ID2020\_035 (dvs til 0,796). Dette er en pragmatisk tilnærming i mangel på bedre dokumentasjon på livskvalitet hos egnet populasjon og for konsistens mellom denne saken og metodevurderingen av ibrutinib som monoterapi ved KLL (ID2020\_035 ref).

#### *Nytten ved PFS2*

Metodikken Janssen anvendte for å beregne nyttevektene knyttet til PFS2 og PPS i metodevurderingen av ibrutinib som monoterapi ved KLL var basert på relativ differanse av innsamlinger i av livskvalitetsdata ved ulike behandlingslinjer fra publikasjonen til Beusterien (24). Som understreket i ID2020\_035, tilfører denne metoden usikkerhet siden Beusterien samlet inn livskvalitetsdata basert på vignetter fra den friske befolkningen og ikke pasienter med KLL. Nyttens samlet inn for progredierte sykdom fra GLOW er imidlertid basert på data samlet inn hos pasienter med KLL, men Janssen mener at denne nytten er for høy sammenlignet med hva som er brukt i tidligere modeller ved KLL. Jansen hevder at dette er på grunn av lavt antall hendelser av progresjon samt bruken av CT for å identifisere progresjon i studien som kan ha ført til at asymptomatiske pasienter ble identifisert med progresjon. DMP anerkjenner argumentene til Janssen, men er ikke kjent med nyttevekter for progredierte tilstand samlet inn med foretrukket instrument (EQ-5D) og riktige tariffer (Dolan) hos en populasjon med KLL for PFS2. Til tross for svakhetene knyttet til få målinger og ulik definisjon av progresjon i klinisk praksis kan vi ikke utelukke at GLOW er en aktuell kilde til nytten ved PFS2. DMP beholder Janssen sitt estimat for PFS2 for konsistens mellom denne saken og ID2020\_035, men vil vise en scenarioanalyse basert på nytten fra GLOW (0,813 for PFS1 og 0,781 for PFS2). Det mangler imidlertid livskvalitetsdata for helsetilstanden PPS hentet inn fra GLOW, så den forblir uendret.

#### *Nytten ved PPS*

Det er svært få pasienter som beveger seg til denne helsetilstanden i modellen, så DMP beholder derfor estimatet til Janssen siden endringer i nytten knyttet til PPS har liten innvirkning på resultatet i analysen.

#### *Aldersjustering*

Janssen har aldersjustert nyttevektene med multiplikativ metode basert på livskvaliteten rapportert hos den britiske generelle befolkningen (Hernandez), men disse nyttevektene er høyere enn livskvaliteten rapportert hos den norske generelle befolkningen. Dette er ikke i tråd med DMP sine retningslinjer, som spesifiserer at aldersjustering skal utføres basert på livskvalitetsvekter for den generelle befolkningen rapportert av Stavem et al. For å sikre konsistens på tvers av saker, endrer DMP på aldersjusteringen fra Hernandez til Stavem.

#### *Bivirkninger og intravenøs administrering*

Endringer i nyttetap knyttet til bivirkninger og intravenøs administrering har liten innvirkning på IKER, så DMP legger til grunn det samme som Janssen uten å ha vurdert det inngående.

#### **DMPs konklusjon om livskvalitet**

DMP legger i hovedsak til grunn de samme nyttevektene som Janssen, men endrer på følgende:

-Nyttevekter for PFS1 endres fra 0,851 til 0,796 i samsvar med ID2020\_035.

-Aldersjustering i den helseøkonomiske modellen endres fra livskvaliteten rapportert av Hernandez Alava med flere til den rapportert av Stavem med flere.

DMP vil vise en scenarioanalyse basert på nytten fra GLOW (0,813 for PFS1 og 0,781 for PFS2)

### 3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Som beskrevet i kapittel 3.6, presenteres kun dokumentasjon for egnet populasjon.

#### 3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

##### Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Janssen sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 25 viser legemiddelpakningene som inngår i analysen og Tabell 26 oppsummerer forutsetningene Janssen har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad for behandlingsregimene som inngår i analysen. DMP har oppdatert legemiddelprisen for akalabrutinib og legger kun til grunn pakningen med 420 mg for ibrutinib.

Tabell 25. Legemiddelpakninger som inngår i analysen.

Preparat	Varenummer	Legemiddelform og pakningsstørrelse	Styrke (mg)	Maks AUP uten mva
Ibrutinib (Imbruvica)	143617	Tablett - 28 stk	420	46 926
Venetoklaks (Venclyxto)	115754	Tablett - 14 stk	10	6 090
	537354	Tablett - 7 stk	50	5 078
	538776	Tablett - 7 stk	100	5 078
	528542	Tablett - 14 stk	100	10 126
	532535	Tablett - 4 x 28 stk	100	62 998
Fludarabin (Fludara)	071975	Tablett - 4x5 stk	10	4 241
Syklofosamid (Sendoxan)	383906	Tablett - 100 stk	50	294
Rituksimab (Rixathon)	537151	Hetteglass 2x10 ml	500	10 510
	137019	Hetteglass 1x50ml	100	2 105
Bendamustin (Bendamustine Fresenius Kabi)	412454	Hetteglass 5x25 mg	25	3 155
	515182	Hetteglass 5x100 mg	100	12 532
Akalabrutinib (Calquence)	099916	Tablett - 60 stk	100	<b>55 874</b>

Tabell 26. Legemiddelkostnader for de ulike behandlingsregimene i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandlingsregime	Dosering*	Behandlingsvarighet	Relativ dose-intensitet	Kostnad per syklus (NOK)
<b>Førstelinjebehandling</b>				
<b>Ibrutinib + venetoklaks (I+V)</b>				<b>Syklus 1: 58 330</b> <b>Syklus 2+: 103 418</b>
Ibrutinib	420 mg daglig	12+3 behandlingssykluser	95,4 %	44 767
Venetoklaks	400 mg daglig	12 behandlingssykluser	93,1 %	Syklus 1: 13 563 Syklus 2+: 58 651
<b>FCR</b>				<b>Syklus 1: 21 855</b> <b>Syklus 2+: 26 064</b>
Fludarabin	25 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 per syklus	6 behandlingssykluser	94,3 %	4 945
Syklofosamid	250 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3 per syklus	6 behandlingssykluser		86
Rituksimab	500 mg/m <sup>2</sup> dag 1 per syklus 2-6	6 behandlingssykluser		Syklus 1: 16 824 Syklus 2+: 21 034
<b>BR</b>				<b>Syklus 1: 27 339</b> <b>Syklus 2+: 34 549</b>
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> på dag 1-2 per syklus	6 behandlingssykluser	94,3 %	12 620
Rituksimab	500 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 i syklus 2-6	6 behandlingssykluser		Syklus 1: 14 719 Syklus 2+: 18 929
<b>Andrelinjebehandling</b>				
<b>Akalabrutinib monoterapi</b>	100 mg to ganger daglig	Kontinuerlig	99,2 %	<b>51 732</b>
<b>BR</b>				<b>Syklus 1: 29 444</b> <b>Syklus 2+: 33 653</b>
Bendamustin	70 mg/m <sup>2</sup> på dag 1-2 per syklus	6 behandlingssykluser	94,3 %	12 620
Rituksimab	500 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 i syklus 2-6	6 behandlingssykluser		Syklus 1: 16 824 Syklus 2+: 21 034
<b>Venetoklaks + rituksimab</b>				<b>Syklus 1: 45 469</b> <b>Syklus 2+: 82 142</b>
Venetoklaks	400 mg daglig	28 behandlingssykluser	97,0 %	Syklus 1: 28 644 Syklus 2+: 61 108
Rituksimab	500 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 i syklus 2-6	6 behandlingssykluser		Syklus 1: 16 824 Syklus 2+: 21 034

\*Kun vedlikeholdsdosering er oppgitt der det foreligger plan for doseøkning

## DMPs vurdering

### Førstelinjebehandling

Siden ibrutinib og venetoklaks er kostbare legemidler er resultatene sensitive for endringer i modellering av legemiddelbruk. Janssen har tatt hensyn til svinn ved modellering av hetteglass, det vil si at hele hetteglass er modellert. For modellering av tabletter er det imidlertid ikke tatt hensyn til svinn ved at hele pakninger inngår i beregninger av legemiddelbruk. Det er tilgjengeliggjort at svinn modelleres for tabletter, men dette overestimerer legemiddelkostnadene for venetoklaks vesentlig da det gir en legemiddelkostnad på 104 099 NOK per behandlingssyklus 2+, mens pasienten behøver en pakning med 4x28 tabletter til 62 998 per behandlingssyklus 2+. For ibrutinib blir det modellert hele pakninger, dvs. at pasienten bruker en hel pakning med ibrutinib per behandlingssyklus. DMP vil vise et scenario som har

modellert hele pakninger for ibrutinib og venetoklaks som førstelinjebehandling for å belyse modellering av svinn på en mer plausibel måte enn Janssen.

#### Andrelinjebehandling

Relativ doseintensitet (RDI) lagt til grunn for andrelinjebehandling synes å være høyt sammenlignet med tilsvarende behandlingsregimer ved førstelinje for respektive behandlingsregimer. Å legge til grunn en lavere RDI har ikke betydelig innvirkning på resultatet, så DMP beholder Janssen sine antagelser for RDI ved andrelinjebehandling.

#### DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Janssen, men endrer på følgende:

- Pris for akalabrutinib er oppdatert
- Kun pakningen med 420 mg ibrutinib er lagt til grunn i analysen
- Vi vil vise et scenario som modellerer hele pakninger av ibrutinib og venetoklaks som førstelinjebehandling

### 3.7.2 Administrasjons- og reisekostnader

#### Innsendt dokumentasjon

Administrasjons- og reisekostnader er lagt til ved intravenøs behandling. Kilder for enhetskostnader og antagelser for beregninger av de totale kostnadene per behandlingsregime er vist i tabellen under.

Tabell 27. Kostnader for administrasjon og reise ved intravenøs behandling

	Kostnad per syklus	Kilde/ antagelse
<b>Enhetskostnad</b>		
Administrasjon ved intravenøs behandling	3 362	Administrasjon – intravenøs, hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase 12.08.22., justert med konsumprisindeks (KPI) for 2022.
Reise ved intravenøs behandling	917	Reisekostnader, antatt at 50 % er med rekvisisjon og at 50 % er uten. Hentet fra hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase, justert med KPI for 2022.
<b>Behandling</b>		
FCR som førstelinjebehandling	4 279	Reise og administrasjon for rituksimab
VR som andrelinjebehandling	4 279	Reise og administrasjon for rituksimab
BR som andrelinjebehandling	12 838	Reise og administrasjon 2 ganger per syklus for bendamustin + 1 gang per syklus for rituksimab

#### DMPs vurdering

Janssen sine beregninger antar at pasientene reiser tre ganger per behandlingssyklus for andrelinjebehandling med BR. Dette fører til en overestimering i kostnader knyttet til reise, siden pasientene trolig reiser til sykehuset én eller to ganger for å motta behandlingen. Samtidig administreres rituksimab to ganger ved første behandlingssyklus av behandling med VR og FCR, som kan ha underestimert kostnadene knyttet til administrasjon og reise. Endringer i administrasjons- og reisekostnader gir imidlertid lite utslag på resultatet i analysen, så DMP gjør ingen endringer.

**DMPs konklusjon om administrasjonskostnader**

DMP legger til grunn det samme som Janssen.

**3.7.3 Kostnader ved uønskede hendelser****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. For samtlige bivirkninger er det antatt at pasientene blir lagt inn, men det er mulig å endre på kostnaden til at pasientene får poliklinisk behandling. Totale kostnader ved uønskede hendelser per behandlingsarm i analysen er vist i tabellen under.

Tabell 28. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i Janssen sin grunnanalyse

Behandling	Total kostnad (NOK)
Ibrutinib + venetoklaks	24 045
FCR	88 416

**DMPs vurdering**

Som omtalt i kapittel 3.6.2 er lymfocytoser, leukopenier og økte lymfocytstall lite ressurskrevende å håndtere med mindre det fører til ytterligere kliniske manifestasjoner som nøyтроpenier, anemi eller infeksjoner. DMP endrer på at hematologiske funn krever sykehusinnleggelse til at de håndteres i poliklinikken siden endringer i blodverdier kan kreve ekstra oppfølging. De øvrige kostnadene er ikke vurdert inngående siden endringer ikke gir store utslag på resultatet. Totale kostnader ved uønskede hendelser per behandlingsarm i DMPs analyse er vist i tabellen under.

Tabell 29. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMPs analyse

Behandling	Total kostnad (NOK)
Ibrutinib + venetoklaks	25 874
FCR	44 132

**DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser**

DMP legger til grunn det samme som Janssen, men endrer på følgende:

- lymfocytoser, leukopenier og økte lymfocytstall håndteres poliklinisk fremfor at de krever innleggelse.

### 3.7.4 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

#### Innsendt dokumentasjon

Janssen har benyttet enhetskostnader hentet fra enhetskostnadsdatabasen, DRG-kodeverket og refusjonssatser fra Forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten. Disse er multiplisert med antagelser for hyppighet knyttet til prosedyrer, legebesøk og tester. Totale kostnader per helsestadiene PFS1 og PFS2 er vist i tabellen under. Det er i tillegg lagt inn en engangskostnad på kr 65 504 når pasientene dør, hentet fra Enhetskostnadsdatabasen.

Tabell 30: Kostnader knyttet til helsestadiene PS1, PFS2 og PPS, samt engangskostnader ved hendelser

Helsestadie/ hendelse	Kostnad	Kilde/ antagelse
<b>Per syklus</b>		
PFS1, 1-3 måneder	2 728	Ulike frekvenser av blodtelling (blodprøver fra Enhetskostnadsdatabasen), røntgen (Refusjonskategori CT 3), beinmargstest (DRG 817S), LDH (blodprøver fra Enhetskostnadsdatabasen), hematologisk besøk (DRG 917A), CT (Refusjonskategori CT 3), nyreprøver (blodprøver fra Enhetskostnadsdatabasen), leverfunksjonstest (blodprøver fra Enhetskostnadsdatabasen), blodprøve av immunglobuliner (blodprøver fra Enhetskostnadsdatabasen), generelt sykehusbesøk (DRG 862B) og full blodtransfusjon (DRG 816R).
PFS1, 4-12 måneder	2 728	
PFS1, 1 år +	1 873	
PFS2, 1-3 måneder	3 329	
PFS2, 4-12 måneder	3 329	
PFS2, 1 år +	2 475	
<b>Engangskostnad ved hendelser</b>		
Initiering av førstelinjebehandling	15 471	Gentester (IGHV, del 17p, TP53 og del 11q), blodprøver (hepatitt B og C, CMV, HIV og EBV) og influensavaksine
Initiering av andrelinjebehandling	14 571	Mutasjonstester (IGHV, del 17p, TP53 og del 11q)
Initiering av tredjelinjebehandling (støttebehandling)	14 571	Mutasjonstester (IGHV, del 17p, TP53 og del 11q)
Død	65 504	Livets slutfase. (Enhetskostnadsdatabasen V.1.3, 2022)

#### DMPs vurdering

Endringer i kostnadene i tabellen over gir lite utslag på resultatene i analysen. DMP legger derfor til grunn de samme kostnadene som Janssen. Det er imidlertid ikke lagt inn kostnader ved PPS eller ved progresjon. Siden pasientene som er i PPS ikke mottar legemiddelbehandling vil kostnadene knyttet til oppfølging av sykdommen i dette helsestadiet være høyere enn ved PFS1 og PFS2. I modellen er det ikke mulig å legge inn en kostnader ved PPS. Siden en liten andel av pasientene er i PPS i begge behandlingsarmer i modellen, vil et tillegg av kostnader ved PPS ikke ha stor innvirkning på resultatet. DMP aksepterer derfor at kostnad ved PPS er utelatt fra modellen.

#### DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger til grunn det samme som Janssen.



## 4 Analyseresultater

Her presenteres resultater av ibrutinib + venetoklaks (I+V) sammenlignet med fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR) hos egnet populasjon.

DMP har vurdert nytten av I+V hos uegnet populasjon opp mot nytten hos egnet populasjon i kapittel 3.6.1.4. DMP vurderer at legemiddelkostnadene for I+V vil være noe lavere hos uegnet populasjon på grunn av lavere doseintensitet. I Janssen sin grunnanalyse er de totale legemiddelkostnadene av I+V omtrent 1,2 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. hos uegnet populasjon. Til sammenligning er de totale legemiddelkostnadene av BR 170 000 NOK. DMP vurderer at behandling med I+V vil føre til kostnadsbesparelser i senere behandlingslinjer fordi færre pasienter vil progredierte og ha behov for legemiddelbehandling og oppfølging sammenlignet med behandling med BR.

### 4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

#### 4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 31. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 642 787	2 251 010	391 776
Progresjonsfri	1 559 458	465 681	1 093 777
Progrediert sykdom	1 083 329	1 785 330	-702 001
Totale QALYs	9,000	7,824	1,176
Progresjonsfri	6,920	4,264	2,656
Progrediert sykdom	2,088	3,596	-1,508
Totale leveår	11,683	10,287	1,396
Progresjonsfri	9,046	5,093	3,953
Progrediert sykdom	2,637	5,194	-2,557
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			333 123
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			280 668

#### 4.1.2 DMPs hovedanalyser

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort to hovedanalyser. Forutsetningene er som i Janssen sin analyse bortsett fra følgende:

- Kostnader ved BTK-hemmeren akalabrutinib fremfor ibrutinib ved påfølgende behandling
- Påfølgende behandling etter FCR er endret fra at 50 % mottar VR og 50 % mottar BTK-hemmer til at 65 % mottar VR og 35 % mottar BTK-hemmer
- Infeksjoner er lagt inn som uønsket hendelse, 8,4 % for I+V og 9,1 % for FCR
- Nyttevekter knyttet til PFS1 er endret fra 0,851 til 0,796

- Aldersjustering av nyttevekter er gjort i tråd med retningslinjene
- Oppdatere legemiddelprisen på akalabrutinib, samt kun pakningen på 420 mg for ibrutinib.
- Kostnader ved uønskede hendelser er endret fra at lymfocytoser, leukopenier og økte lymfocytntall krever innleggelse til at de håndteres poliklinisk.
- Modellering av effekt ved PFS1 er endret fra avhengig Weibull til to analyser med uavhengig tilpasset KM-kurver med lognormal for I+V og Weibull for FCR:
  1. KM-kurvene fra ITC-en med ATT estimand
  2. KM-kurvene fra ITC-en med ATC estimand

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Janssen sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 32. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Janssen sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
<i>Janssen sin grunnanalyse</i>				333 123
BTK-hemmer påfølgende behandling	BTK-hemmeren ibrutinib	BTK-hemmeren akalabrutinib	3.4	292 682 -40 441
Påfølgende behandling FCR	50 % VR og 50 % BTK-hemmer	65 % VR og 35 % BTK-hemmer	3.5	536 190 (+243 508)
Infeksjon som bivirkning	Ikke inkludert	8,4 % for I+V, 9,1 % for FCR	3.6.2	535 939 (-252)
Nyttevekt PFS	0,810	0,796	3.6.3	628 211 (+92 273)
Aldersjustering nyttevekter	Basert på den britiske befolkningen (Hernandez)	Basert på den norske befolkningen (Stavem)	3.6.3	601 637 (-26 575)
Legemiddelkostnader	Feil pris akalabrutinib og flere pakninger med ibrutinib	Oppdatert pris akalabrutinib og kun pakningen med 420 mg ibrutinib	3.7.1	585 267 (-16 370)
Kostnader ved bivirkninger	Leukocytene blir innlagt	Kun poliklinikk	3.7.3	630 003 (+44 736)
Modellering av effekt ved PFS1	Avhengig Weibull* tilpasset KM-data	To analyser med uavhengig tilpasset KM-kurver lognormal for I+V og Weibull for FCR	3.6.1	Se radene under
<b>DMPs analyse 1: KM-kurvene fra ITC-en med ATT estimand</b>				<b>1 449 102</b>
<b>DMPs analyse 2: KM-kurvene fra ITC-en med ATC estimand</b>				<b>415 911</b>

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

## Resultater fra DMPs analyser:

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1, basert på KM-kurvene fra ITC-en med ATT estimand. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 750 894	2 014 755	736 140
Progresjonsfri	1 581 629	449 427	1 132 201
Progrediert sykdom	1 169 265	1 565 327	-396 062
Totale QALYs	8,780	8,272	0,508
Progresjonsfri	6,720	4,930	1,790
Progrediert sykdom	2,068	3,379	-1,311
Totale leveår	11,387	10,906	0,482
Progresjonsfri	8,515	6,213	2,302
Progrediert sykdom	2,872	4,692	-1,820
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 449 102
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 527 733

Tabell 34: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2, basert på KM-kurvene fra ITC-en med ATC estimand. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 674 595	2 149 203	525 392
Progresjonsfri	1 600 547	421 895	1 178 652
Progrediert sykdom	1 074 048	1 727 308	-653 260
Totale QALYs	9,025	7,762	1,263
Progresjonsfri	7,135	4,051	3,084
Progrediert sykdom	1,898	3,748	-1,850
Totale leveår	11,683	10,287	1,396
Progresjonsfri	9,046	5,093	3,953
Progrediert sykdom	2,637	5,194	-2,557
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			415 911
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			376 390

### 4.1.3 Analyser av usikkerhet

#### Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs analyser betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Framskrivning av PFS1 i begge behandlingsarmer
- Kostnader av ibrutinib og venetoklaks
- Nyten ved PFS2

#### Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om I+V skal innføres eller ikke. I tabellene under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs analyser. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 35: Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 med ATT estimand basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
IKER i DMPs analyse 1			1 449 102
1	Påfølgende behandling I+V 20 % BR og 80 % akalabrutinib	100 % BR	Δ kostnader: -313 557 Δ QALYs: -0,577
2	Påfølgende behandling I+V 20 % BR og 80 % akalabrutinib	100 % rebehandles med I+V	229 469 (-1 219 633)
3	Påfølgende behandling begge armer 100 % mottar behandling i PFS2	60 % mottar behandling i PFS2	1 855 565 (+406 462)
4	Påfølgende behandling FCR 65 % VR og 35 % akalabrutinib	60 % VR og 40 % akalabrutinib	1 293 876 (-155 226)
5	Påfølgende behandling FCR 65 % VR og 35 % akalabrutinib	70 % VR og 30 % akalabrutinib	1 607 161 (+158 058)
6	Kilde til nyttevekter Samme som ID2020_035	GLOW (PPS forblir den samme)	1 564 838 (+115 735)
7	Legemiddelbruk I+V Svinn er ikke tatt hensyn til	Modellering av hele pakninger per behandlingssyklus	1 603 808 (+154 705)

Tabell 36: Scenarioanalyser på DMPs analyse 2 med ATC estimand basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenarioanalyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
IKER i DMPs analyse 2			415 911
1	Påfølgende behandling I+V 20 % BR og 80 % akalabrutinib	100 % BR	Δ kostnader: -438 812 Δ QALYs: 0,268
2	Påfølgende behandling I+V 20 % BR og 80 % akalabrutinib	100 % rebehandles med I+V	27 932 (-387 979)
3	Påfølgende behandling begge armer 100 % mottar behandling i PFS2	60 % mottar behandling i PFS2	619 506 (+203 595)
4	Påfølgende behandling FCR 65 % VR og 35 % akalabrutinib	60 % VR og 40 % akalabrutinib	350 091 (-65 820)
5	Påfølgende behandling FCR 65 % VR og 35 % akalabrutinib	70 % VR og 30 % akalabrutinib	482 409 (+66 497)
6	Kilde til nyttevekter Samme som ID2020_035	GLOW (PPS forblir den samme)	428 868 (+12 956)
7	Legemiddelbruk I+V Svinn er ikke tatt hensyn til	Modellering av hele pakninger per behandlingssyklus	478 357 (+62 445)
8	Effekt PFS1 Lognormal for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide kurver	Loglogistisk for I+V og Weibull for FCR tilpasset ATC-veide kurver	1 846 636 (+1 430 725)

**Beskrivelse av scenarioanalyser:**

- Påfølgende behandling I+V, 100 % mottar BR:** Siden påfølgende behandling modelleres som en separat helsetilstand i denne saken, har valg av behandling ved PFS2 mye å si for resultatene. I dette scenariet mottar alle pasientene BR ved progresjon etter behandling med I+V. Scenariet er ikke klinisk relevant siden fagekspertene heller ønsker å bruke BTK-hemmere, men det vil illustrere en situasjon der det er begrensninger i antall behandlinger pasientene kan motta signalveishemmere på det offentlige regning. Dette scenariet gjør at I+V blir mindre nyttig (. negative inkrementelle QALYS for analyse 1 med ATT estimand og lavere nyttegevinst for analyse 2 med ATC estimand) og mindre kostbart sammenlignet med behandling med FCR påfulgt behandling med signalveishemmere (65 % VR og 35 % BTK-hemmer). Vi vet ikke om modellert PFS2 for BR gjenspeiler effekten som faktisk ville blitt observert etter behandling med I+V.
- Påfølgende behandling I+V, 100 % mottar I+V:** Medisinske fagekspert trakk fram at rebehandling med I+V vil være aktuelt hos pasienter som progredierer noen år etter avsluttet behandling og som ikke har utviklet resistens. Det er ikke mulig å modellere ulik behandling ved ulike tidspunkt i PFS2. DMP har derfor valgt å vise et scenario der alle rebehandles med I+V for å vise innvirkningen dette har på resultatet. Effekten er den samme som ved monoterapi med BTK-hemmere fordi vi ikke vet hva effekten er ved rebehandling. Dette scenariet øker likevel QALY-gevinsten fra fordi effekten er bedre enn i hovedanalysen hvor 20 % mottar BR. Totale kostnader ved I+V reduseres siden I+V har tidsbegrenset behandling, til sammenligning med monoterapi som gis kontinuerlig.
- 60 % av pasientene mottar påfølgende behandling ved progresjon:** Medisinske fagekspert har gitt innspill om at alle pasientene ikke trenger behandling ved progresjon, omtrent 40 % kan gå uten behandling. I modellen vil pasienter som progredierer gå over til stadiet PFS2, måten dette er modellert på gjør at den helsetilstanden som tilskrives disse pasientene tilsvarer en helsetilstand som tilsvarer en pasient som har en progresjon som er behandlingskrevende. Ifølge innspill fra norske klinikere vil dette ikke være tilfelle for ca. 40% av pasientene. I modellen fører det ikke til en plausibel pasientflyt ved å anta at kun 60 % mottar påfølgende behandling, siden de resterende pasientene beveger seg til en helsetilstand med dårligere livskvalitet. DMP har i dette scenariet derfor heller justert på legemiddelkostnadene og nyttevektene ved PFS2 som en proxy for å vise innvirkningen på resultatet ved at 40 % går ubehandlet ved progresjon.
- og 5. Påfølgende behandling FCR:** Disse scenariene viser endringer i andelene som mottar VR og BTK-hemmer etter behandling med FCR. Medisinsk fagekspert anslo at en større andel ville motta VR enn BTK-hemmer etter FCR, men synes det var utfordrende å gi et estimat på hvor mye større andel.
- Kilde til nyttevekter:** DMP la til grunn de samme nyttevektene som i metodevurderingen av ibrutinib monoterapi hos tilsvarende populasjon som denne vurderingen i sin hovedanalyse. GLOW er en alternativ kilde til nyttevekter som har styrken av at det foreligger data ved PFS2 innhentet hos pasienter med KLL. Ved å legge denne til grunn øker IKER.
- Modellering av legemiddelbruk for I+V:** Janssen sin modellering som tar hensyn til svinn fører til overdrevne kostnader av venetoklaks. DMP har valgt å presentere et mer plausibelt scenario av svinn for modellering av I+V, som antar en pakning av ibrutinib 420 mg og en pakning venetoklaks 100 mg (112 stykk). Dette scenariet viser at IKER øker, men merk RDI ikke er tatt hensyn til og svinn ikke er inkludert i legemiddelbruk for PFS2.

8. **Modellering av PFS1 ved DMPs analyse 2 med ATC estimand:** Parametrisering av PFS1 er basert på KM data fra kort oppfølgingstid, noe som øker usikkerhet rundt valget av parametriske funksjoner. Dette scenariet viser en endring fra lognormal til loglogistisk i modelleringen av I+V, som fører til vesentlig mindre effektforskjell.

## 4.2 DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I **analyse 1** er merkostnad for I+V sammenlignet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:  
1 450 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
1 530 000 NOK per vunnet leveår

I **analyse 2** er merkostnad for I+V sammenlignet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:  
420 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
380 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs analyser i forrige kapittel. Usikkerhetsmomentene DMP 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.

- **Kilde til relativ effekt ved PFS1:** Siden det ikke foreligger studie av I+V som sammenlignes med FCR, er relativ effekt basert på uankrede indirekte analyser. Selv om Janssen hadde tilgang til data på pasientnivå fra alle studiene, og justert for alle tilgjengelige variabler som er en styrke, kunne ikke andre skjevheter elimineres i PS-analysen. Det enarmede designet av CAPTIVATE-studien er den største begrensningen til ITC-en på grunn av muligheten for seleksjons-, klinisk utførelses- og/eller vurderingsskjevhet. Det åpne studiedesignet til ECOG1912, og bruken av utforsker-vurdert PFS (i motsetning til IRC-vurdert PFS), reduserer også kvaliteten på resultatene. I tillegg er analysene basert på kort oppfølgingstid og svært umodne data. De to ulike indirekte analysene utført med ATT estimand og ATC estimand gir svært ulike resultater. DMP har i denne saken valgt å presentere to analyser for å illustrere hvor sensitive resultatene er ved forskjeller av disse to analysene.
- **Umodne OS data:** OS er ikke modellert direkte, men er en funksjon av de andre helsetilstandene i modellen. Siden KLL er en kronisk sykdom pasientene lever lenge med, er det ifølge medisinske fagekspertene ikke dokumentert forskjeller i OS mellom ulike behandlingsregimer. I modellen er gir behandling med I+V bedre OS enn ved behandling med FCR, fordi det er forskjeller i PFS1. Det å anta at PFS-fordel oversettes i OS-fordel er en sterk antagelse og ikke underbygget av empiriske bevis. Det er ingen måte å validere om modellert OS er plausibel på siden data på OS fra CAPTIVATE og ECOG1912 er umodne, på tross av relativt lang oppfølgingstid. DMP kan ikke utelukke at modellert OS-gevinst er over- eller underestimert, som vil påvirke IKER.
- **PFS2 er hentet fra eksterne kilder.** Siden data for påfølgende behandling i studiene er svært umodne er PFS2 basert på andre studier. Siden pasientene har mottatt 1-2 tidligere behandlinger og hadde flere mutasjoner, er PFS2 armen i modellen trolig underestimert. I disse studiene har ikke pasientene mottatt I+V som førstelinjebehandling som gjør at de ikke er overførbare til denne metodevurderingen. Siden I+V er en ny kombinasjonsbehandling fagekspertene ikke har erfaring med er også type påfølgende behandling usikkert. Valg av påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatene og drar IKER i ulik retning. Fordi klinisk praksis er kompleks, kunne ikke fagekspertene validere type og fordeling av påfølgende behandling i begge armer.

- **Andelen som mottar påfølgende behandling:** Fageksperter har gitt innspill om at mange pasienter ikke trenger behandling selv om de har progrediert. DMP har godtatt at 100 % av pasientene i PFS2 mottar legemiddelbehandling siden endring i denne parameteren ikke gir plausibel pasientflyt. Et scenario som justerer på legemiddelkostnadene ved PFS2 og nytten ved PFS2 er ment å illustrere hva som skjer om 60 % av pasientene mottar behandling ved progresjon. Dette gjør at IKER øker med 200 000 NOK og 400 000 NOK for henholdsvis analyse 1 og analyse 2.
- **Nyttevekter** er basert på eksterne studier fremfor studien som ligger til grunn for relativ effekt siden det ikke foreligger gode livskvalitetsdata fra CAPTIVATE eller EGOC1912. DMP vurderer at usikkerheten til nyttevektene i PFS2 og under PPS 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.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

### 4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

#### 4.3.1 Kvantitativ beregning av alvorlighet for egnet populasjon

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med FCR. Nærmere omtale finnes i Appendiks 8.

Tabell 37. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Analyse 1	Analyse 2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	18,8	18,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	11,5	10,5
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>7,3</b>	<b>8,3</b>

Beregning av alvorlighetsgrad basert ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7,3 QALYs og 8,3 basert på henholdsvis analyse 1 og analyse 2. Dette er høyere enn estimert i ID2020\_035, hvor det ble beregnet en APT på 4,3 QALYs for tilsvarende populasjon. DMP vurderer at APT-en beregnet i ID2020\_035 (4) er mer troverdig enn APT-ene beregnet i denne saken fordi den var basert på bedre evidens av modellering av effekt og mer modne data.

#### DMPs konklusjon om alvorlighet

APT-en produsert i denne saken er trolig overestimert siden de er høyere enn APT-en beregnet i ID2020\_035.

### **4.3.2 Kvalitativ vurdering av alvorlighet for uegnet populasjon**

Siden DMP ikke har gått videre med den helseøkonomiske modellen i denne saken har vi heller ikke beregnet APT for egnet populasjon. Sammenlignet med egnet populasjon har uegnet populasjon høyere gjennomsnittsalder ved diagnose (61 versus 71 år). Dette taler for at uegnet populasjon har lavere APT enn egnet populasjon. Samtidig har uegnet pasienter mer komorbiditeter som tilsier dårligere prognose, som kan gi høyere APT.



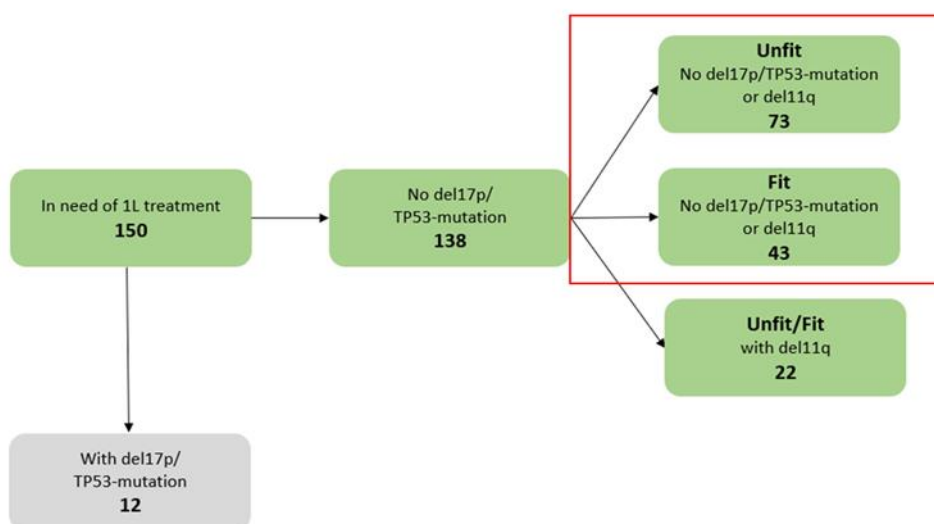
## 5 Budsjettberegninger

DMP presenterer budsjettberegninger for to pasientpopulasjoner i denne saken:

1. Pasienter egnet for behandling med FCR: yngre (<65–70 år) i god form og uten vesentlig komorbiditeter
2. Pasienter uegnet for behandling med FCR: eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med ibrutinib + venetoklaks ved KLL i Norge

I perioden januar 2019 – september 2022 fikk 1 311 pasienter med KLL førstelinjebehandling ved norske sykehus (27). Janssen har antatt at 150 pasienter med ubehandlet KLL har behov for behandling i første linje basert på tidligere metodevurderinger. Av disse antar de at 8 % av pasientene har TP53- eller 17p-delesjon, som ekskluderer 12 pasienter. Omtrent henholdsvis 31 % og 53 % av pasientene antatt å være egnet og uegnet for behandling med FCR. Videre antar de at 22 pasienter har 11q-delesjon som også skal ekskluderes fra budsjettberegningene. Figuren under viser skjematisk fremstilling av Janssen sine beregninger av aktuell pasientpopulasjon.



Figur 25: Janssen sine beregninger av antall pasienter aktuelle for budsjettberegningene

#### 5.1.1 Pasienter egnet for behandling med FCR

Basert på figuren over har Janssen kommet frem til at 43 pasienter egnet for FCR er aktuelle for behandling med I+V årlig. DMP justerer dette anslaget ned til 40 pasienter årlig, i tråd med en tidligere metodevurdering av tilsvarende pasientpopulasjon (ID2020\_035 (4)). Tabellen under viser nye pasienter egnet for FCR per år dersom ibrutinib + venetoklaks (I+V) blir innført.

Tabell 38. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger for egnet populasjon.

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

### 5.1.2 Pasienter uegnet for behandling med FCR

Janssen har antatt at omtrent 55 pasienter er uegnet for FCR med god funksjonsstatus og aktuelle for BR, mens de resterende 18 er uegnet med betydelig komorbiditeter og aktuelle for behandling med ChI+Ob. Det er kun pasienter med god funksjonsstatus som er aktuelle for behandling med I+V. Anslaget på 55 pasienter per år samsvarer med en tidligere metodevurdering (28), og DMP velger å legge til grunn Janssens estimat på aktuelle pasienter. Tabellen under viser nye pasienter uegnet for FCR per år dersom I+V blir innført.

Tabell 39. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger for uegnet populasjon

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med I+V, dersom I+V blir innført	55	55	55	55	55
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom I+V blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom I+V IKKE blir innført	55	55	55	55	55

## 5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse 1 for egnet populasjon og fra Janssens grunnanalyse for uegnet populasjon. Legemiddelutgiftene er kun for førstelinjebehandling og inkluderer ikke tilleggsmedisinerer eller administrasjonskostnader. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 40. Legemiddelutgifter per pasient for førstelinjebehandling hos egnet og uegnet populasjon. Maksimal AUP, inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Pasienter egnet for FCR</b>					
I+V	1 404 246	258 546	0	0	0
FCR	190 220	0	0	0	0
<b>Pasienter uegnet for FCR</b>					
I+V	1 347 432	248 344	0	0	0
BR	231 353	0	0	0	0

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles vanligvis i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen og for førstelinjebehandling. DMP 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.

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Her presenteres budsjettresultater 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.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall og legemiddelkostnadene per pasient som vist i kapitlene over.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden hos pasienter egnet og uegnet for behandling med FCR er vist i tabellene under.

Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av ibrutinib + venetoklaks til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). **Egnet populasjon.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib + venetoklaks blir besluttet innført	56 169 845	66 511 676	66 511 676	66 511 676	66 511 676
Ibrutinib + venetoklaks blir ikke innført	7 608 790	7 608 790	7 608 790	7 608 790	7 608 790
<b>Budsjettvirkning av anbefalingen</b>	<b>48 561 055</b>	<b>58 902 886</b>	<b>58 902 886</b>	<b>58 902 886</b>	<b>58 902 886</b>

Tabell 42. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av ibrutinib + venetoklaks til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). **Uegnet populasjon**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib + venetoklaks blir besluttet innført	74 108 769	87 767 695	87 767 695	87 767 695	87 767 695
Ibrutinib + venetoklaks blir ikke innført	12 724 399	12 724 399	12 724 399	12 724 399	12 724 399
<b>Budsjettvirkning av anbefalingen</b>	<b>61 384 371</b>	<b>75 043 297</b>	<b>75 043 297</b>	<b>75 043 297</b>	<b>75 043 297</b>

### Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for førstelinjebehandling er estimert til:

- omtrent 60 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.
- omtrent 75 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med FCR.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Beregningene inkluderer ikke legemiddelkostnader ved påfølgende behandling eller administrasjonskostnader. I den helseøkonomiske modellen er det antatt at behandling med I+V vil føre til kostnadsbesparelser knyttet til behandling i andre linje sammenlignet med behandling med kjemoimmunterapi (FCR eller BR). DMP mener at det kan være støtte for at det går lengre tid til tilbakefall og dermed vil gi noen kostnadsbesparelser i etterfølgende behandling, men slike antagelser er usikre. De reelle budsjettvirkningene kan dermed være lavere enn beregnet, men DMP har valgt å ikke kvantifisere dette fordi det er usikkerhet knyttet til hvor stor andel pasienter som vil motta påfølgende behandling og fordelingen av type behandling. Behandling med I+V vil også føre til mindre besparelser ved administrering av legemiddelet siden metoden administreres oralt, til sammenligning med kjemoimmunterapi som administreres intravenøst.

## Referanser

1. Sykehusinnkjøp. Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2023 [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
2. Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV). Imbruvica ingår i högkostnadsskyddet med begränsning för ytterligare en patientgrupp 25 augusti 2023 [Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=Ibrutinib>].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring: 21. desember 2023). 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>].
4. Statens legemiddelverk. 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, syklofosamid og rituksimab) 2024 [Available from: [https://www.nyemetoder.no/48fb22/contentassets/621c49e87b484261a1b5e6bb218d4b4c/id2020\\_035\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_mono-og-kombinasjonsbehandling-til-voksne-med-kll---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf](https://www.nyemetoder.no/48fb22/contentassets/621c49e87b484261a1b5e6bb218d4b4c/id2020_035_ibrutinib_imbruvica_mono-og-kombinasjonsbehandling-til-voksne-med-kll---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf)].
5. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoA2200006.
9. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-89.
10. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Imbruvica [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf)].
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Venclyxto [Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf)].
12. European medicines agency. Assessment report - Imbruvica, International non-proprietary name: ibrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070 23 June 2022 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0070-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf)].
13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared

- with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):639-.
14. Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, et al. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (C1b+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):634-.
  15. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63.
  16. 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.
  17. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-52.
  18. 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.
  19. 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).
  20. 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-.
  21. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
  22. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(2):199-207.
  23. Hernández Alava MP, S.; Wailoo, A. ESTIMATING EQ-5D BY AGE AND SEX FOR THE UK 2022 [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/DSU%20Age%20based%20utility%20-%20Final%20for%20website.pdf>].
  24. 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.
  25. National Institute of Care and Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343>].
  26. 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 Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
  27. Krefregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2023 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2023/arsrapport-2022-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>].
  28. Statens legemiddelverk. Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i

spesialisthelsetenesta. ID2016\_100 Imbruvica til behandling av tidlegare ubehandla KLL 28-04-2022 [Available from: [https://www.nyemetoder.no/siteassets/documents/Rapporter/ID2016\\_002-Ibrutinib-Imbruvica\\_KLL\\_metodevurdering\\_offentlig-versjon.pdf](https://www.nyemetoder.no/siteassets/documents/Rapporter/ID2016_002-Ibrutinib-Imbruvica_KLL_metodevurdering_offentlig-versjon.pdf)].

29. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41-55.
30. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
31. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
32. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Furstenu M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(19):1739-54.
33. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
34. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):928-42.
35. eunetha. D4.3.1: DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS Version 1.0, 16.12.2022 [Available from: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/12/EUnetHTA-21-D4.3.1-Direct-and-indirect-comparisons-v1.0.pdf>].
36. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698-706.
37. Ryan C. Zanubrutinib Maintains PFS Benefit With Extended Follow-Up in Previously Untreated CLL/SLL 2023 June 21 [Available from: <https://www.onclive.com/view/zanubrutinib-maintains-pfs-benefit-with-extended-follow-up-in-previously-untreated-ctl-sll>].

## Appendiks 1: Pågående klinisk studier

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (Rve) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (Gve) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (G IVE) in Fit Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation.  NCT02950051	In total 926 patients.  Physically fit CLL (<65 years) patients without del(17p) or TP 53 mutation.	I + V + Obinutuzumab for 6 cycles + 6 cycles of I +V.	Standard chemoimmune therapy:  Patients up to age 65: 6 cycles of FCR.  Patients older than 65 years: 6 cycles of BR.	MRD negativity rate in peripheral blood (PB).  PFS	December 13, 2016	January 2023  (Final data collection date for primary outcome measure).
A Phase 3 Multicentre, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL).  NCT04608318	In total 897 patients.  Untreated CLL patients who are at least 18 years.	15 cycles: I+ V administered for a total of 12 cycles with a prior Ibrutinib monotherapy lead-in of 3 cycles.	I mono  V+G (Obinutuzumab+ Venetoclax).  12 cycles (q 28d): Obinutuzumab i.v. + Venetoclax p.o. will be administered for 6 cycles, followed by 6 additional cycles of Venetoclax alone.	PFS  uMRD MRD in PB ORR CR AEs	March 1, 2021	March 2027
A Randomized Phase III Study of Ibrutinib Plus Obinutuzumab versus Ibrutinib Plus Venetoclax and Obinutuzumab in Untreated Older Patients (>= 65 Years of Age) With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)  NCT03737981	In total 454 patients.  CLL untreated Older Patients (>= 65 Years of Age).	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax  Patients receive ibrutinib on days 1-28. Patients also receive obinutuzumab IV on days 1, 2, 8, and 15 of cycle 1,	Ibrutinib + Obinutuzumab  Patients receive ibrutinib on days 1-28. Patients also receive obinutuzumab IV on days 1, 2, 8, and 15 of cycle 1, and on day 1 of cycles 2-6.	PFS  Bone marrow (BM) MRD CR OS AEs	January 4, 2019	June 1, 2027



Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
		and on day 1 of cycles 2-6.				
<p>A Randomized Phase III Study of the Addition of Venetoclax to Ibrutinib and Obinutuzumab Versus Ibrutinib and Obinutuzumab in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</p> <p>NCT03701282</p>	<p>In total 720 patients.</p> <p>Untreated CLL patients from 18 to 69 Years.</p>	<p>Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax</p> <p>Patients receive ibrutinib daily on days 1-28 and obinutuzumab IV over 4 hours on days 1, 2, 8, and 15 of cycle 1 and on day 1 of cycles 2-6. Patients also receive venetoclax on days 1-28 of cycles 3-14.</p>	<p>Ibrutinib + Obinutuzumab</p> <p>Patients receive ibrutinib and obinutuzumab as described in intervention arm.</p>	<p>PFS</p> <p>OS</p> <p>AES</p>	<p>January 3, 2019</p>	<p>May 7, 2028</p>
<p>A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL).</p> <p>NCT03462719</p>	<p>In total 211 patients.</p> <p>&gt;=65 years old or 18 to 64 years old and have at least 1 of the following: Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score &gt; 6.</p> <p>or</p> <p>Creatinine clearance (CrCl) estimated less than (&lt;) 70 milliliter per minute (mL/min) using Cockcroft-Gault equation.</p>	<p>I +V</p> <p>Participants will initially receive ibrutinib (420 mg/day) for 3 cycles. Venetoclax dose ramp up (from 20 to 400 mg over 5 weeks) will begin at Cycle 4 and the combination of ibrutinib and venetoclax will be given for 12 cycles (each cycle is equivalent to 28 days).</p>	<p>Chlorambucil + Obinutuzumab</p> <p>Participants will receive chlorambucil and obinutuzumab for 6 cycles. Participants will receive obinutuzumab, 1000 mg intravenously (IV) on Days 1, 8 and 15 of Cycle 1, and on Day 1 of Cycles 2 to 6 and chlorambucil 0.5 mg/kg body weight, on Days 1 and 15 of Cycles 1 to 6.</p>	<p>PFS</p> <p>MRD</p> <p>CR</p> <p>ORR</p> <p>OS</p>	<p>April 17, 2018</p>	<p>April 5, 2024</p>

## Appendiks 2: Litteratursøk

### Search Methods and Data Sources

Searches for this SLR have been conducted periodically since 2012. The following databases were individually last searched via OVID for this analysis in February 2022, with an update being conducted on 27<sup>th</sup> October 2022:

- Embase
- MEDLINE
- Cochrane Collection Central Register of Clinical Trials (CENTRAL)

The SLR search algorithm was generated using participants (or population), interventions and comparators, outcomes and study design (PICOS)-related elements. No time limits were used, and all studies identified by the search since database inception were screened against the pre-defined inclusion criteria for the review. In addition to the literature databases sources, 'grey' literature sources (i.e., material not typically published in peer-reviewed, database-indexed medical journals) were searched for meeting abstracts or posters that could offer any relevant information on the outcomes of interest. Specifically, proceedings from past occurrences of the following key conferences were screened for relevant abstracts:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO; 2013 to 2022)
- American Society of Hematology (ASH; 2012 to 2021)
- European Hematology Association (EHA; 2013 to 2022)
- European Society for Medical Oncology (ESMO; 2012 to 2022)
- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL; 2019 to 2021)
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (European and International Meetings; ISPOR; 2019 to 2022)

The citation lists of high-quality, recently conducted SLRs identified via the search in literature databases (published within the last two years) were reviewed to serve as a supplemental data source for each iteration of the SLR.

### Study Selection

Studies identified in the searches were screened with respect to their relevance for inclusion in the SLR by assessing them against pre-defined inclusion and exclusion criteria presented in Table 1. All non-English-language publications with English-language abstracts reviewed at the abstract level and considered relevant for further review, were noted separately (rejected as 'Language other than English'). These were not assessed further in the review.

Table 1. Inclusion/Exclusion Criteria

PICOS-T	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Adult patients receiving front-line therapy for the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies in which less than 85% of patients had treatment naïve CLL patients (i.e., studies also</li> </ul>

PICOS-T	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small cell lymphoma</li> <li>• Small lymphocytic lymphoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• involving relapsed/refractory CLL patients, or other NHL subtypes)</li> </ul>
<b>Interventions /comparators</b> <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib ± obinutuzumab</li> <li>• Alemtuzumab ± rituximab</li> <li>• Alemtuzumab ± corticoids</li> <li>• ASCT</li> <li>• Bendamustine ± rituximab</li> <li>• Chlorambucil</li> <li>• Chlorambucil + dexamethasone</li> <li>• Chlorambucil + rituximab</li> <li>• Cladribine</li> <li>• CCR</li> <li>• Cyclophosphamide + prednisone ± rituximab</li> <li>• FC</li> <li>• FCR ± mitoxantrone</li> <li>• FCR Lite (lower dosages of FC but a higher dose of rituximab)</li> <li>• Fludarabine monotherapy</li> <li>• FR</li> <li>• HDMP + rituximab</li> <li>• Ibrutinib monotherapy or combination therapy</li> <li>• Idelalisib ± rituximab</li> <li>• R2</li> <li>• ObiChl</li> <li>• Ofatumumab + bendamustine</li> <li>• OfaChl</li> <li>• PCR</li> <li>• Q Lite – lower dosages of FC 50% and 60%, respectively, and normal dose of rituximab</li> <li>• R-CHOP</li> <li>• R-CVP</li> <li>• Venetoclax + obinutuzumab</li> <li>• Zanubrutinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs not assessing outcomes for treatments of interest (e.g., radioimmunotherapy, 'watch and wait'/no treatment, prophylactic or palliative care alone)</li> <li>• RCTs reporting only one treatment of interest</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy (OS, PFS, PFS2, TTP, EFS, TTF, CR, PR, SD, TTFR, and TTNT).</li> <li>• Safety (AEs: atrial fibrillation, bleeding, tumour lysis syndrome, hypertension, diarrhoea, nausea/vomiting, fatigue, dehydration/hypotension, dyspnoea, skin effects, hepatic dysfunction, leukopaenia, thrombocytopenia, neutropenia/febrile neutropenia, anaemia, infusion complications, infection, death [treatment-related or overall], neurotoxicity, pain, oedema, discontinuations)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publications that do not report safety or efficacy outcomes for patients receiving front-line therapy for CLL specifically</li> <li>• Articles investigating in-vitro, animal, foetal, molecular, genetic, pathologic, or pharmacokinetic/pharmacodynamic outcomes without outcomes of interest reported</li> </ul>
<b>Study Design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Narrative publications, non-systematic reviews, case studies, case reports and editorials</li> </ul>

<sup>4</sup> Studies were not excluded based on not having assessed interventions/comparators of interest until after full-text screening was completed.

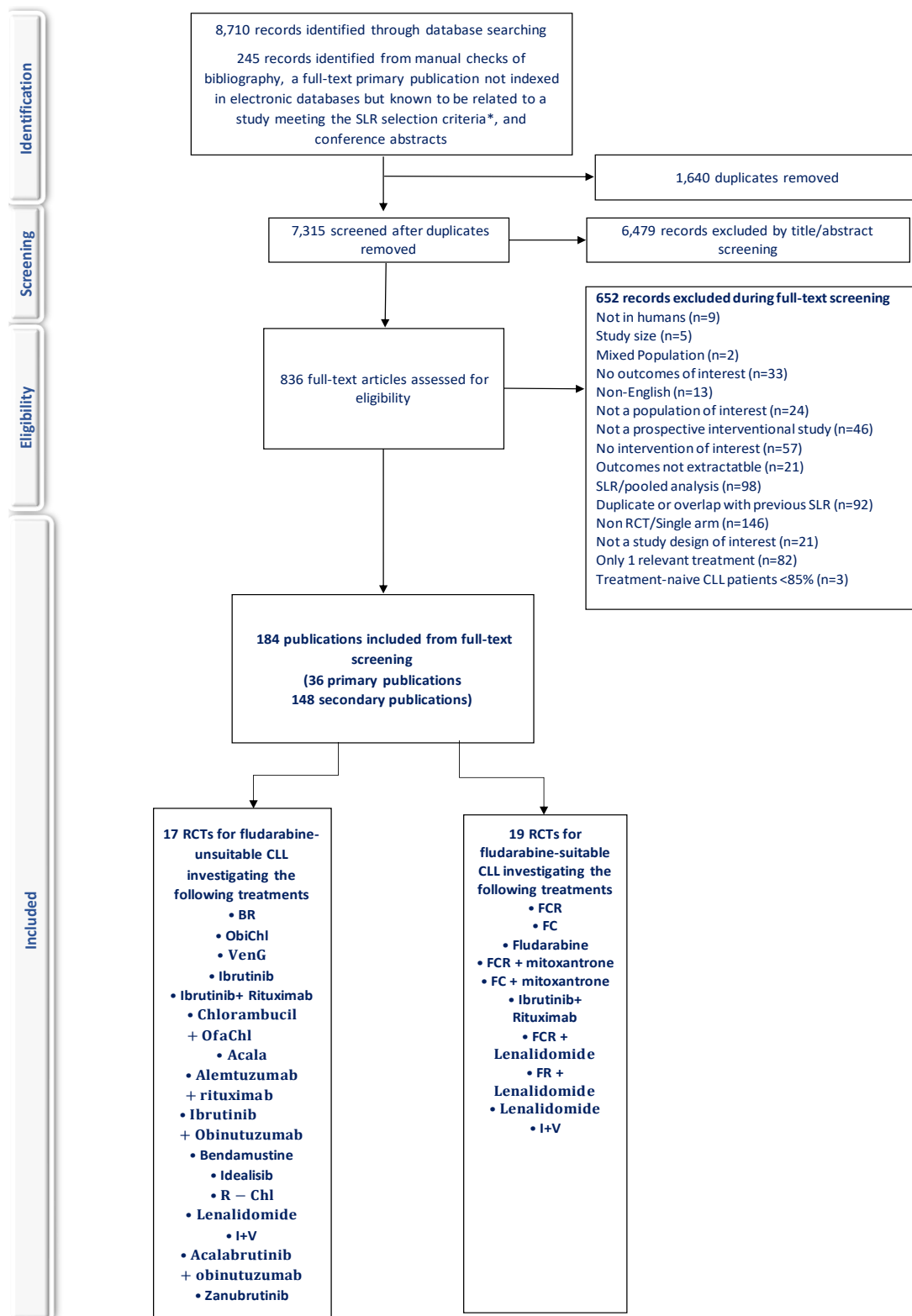
PICOS-T	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trials other than RCTs (non-RCTs, single-arm trials)</li> <li>• Observational studies (prospective/retrospective)</li> <li>• Studies published in languages other than English; full-text articles or articles without an abstract published in English</li> <li>• Comparative studies with fewer than 10 patients per treatment group</li> </ul>

Abbreviations: AE = adverse events; ASCT = autologous stem cell transplantation; CCR = cladribine + cyclophosphamide + rituximab; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; CR = complete response; EFS = event-free survival; FC = fludarabine + cyclophosphamide; FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FR = Fludarabine + rituximab; HDMP = high-dose methylprednisolone; MRD = minimal residual disease; NHL= non-Hodgkin's lymphoma; ObiChl = Obinutuzumab + chlorambucil; OfaChl = ofatumumab + chlorambucil; OS = overall survival; PCR = pentostatin + cyclophosphamide + and rituximab; PFS = progression-free survival; PICOS-T = participants (or population), interventions and comparators, outcomes, study design, time; PR = partial response; R2 = lenalidomide ± rituximab; R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin (hydroxydaunomycin) + vincristine + prednisolone; RCT = randomised controlled trial; R-CVP = rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone; SD = stable disease, TTF = time to treatment failure; TTFR = time to first response; TTP = time to progression

After the initial removal of duplicate citations, the remaining abstracts were screened by two independent investigators using the pre-specified inclusion and exclusion criteria. The quality of RCTs accepted into the SLR was assessed alongside data extraction using a questionnaire tool based on the NICE-specified quality assessment summary tables, in line with reimbursement submission requirements.

# Summary of Evidence Base

Figure 1. PRISMA Flow Diagram of Clinical Efficacy and Safety Studies



\*GLOW trial: Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, Benjamini O, Janssens A, Osterborg A, Robak T, Simkovic M. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. NEJM Evidence. 2022 May 13: EVIDoa2200006.

### **DMPs vurdering**

The SLR conducted by Janssen is the basis for the selection of studies for the ITC. DMP evaluates the SLR as sufficiently well documented and that the search appears reproducible.

The SLR was updated in October 2022. DMP accepts the SLR and has not asked for further updates, as the submission was sent to DMP in February 2023. The search methods are standard and acceptable. The data sources appear comprehensive and the inclusion and exclusion criteria concerning PICO appear correct. However, the search should not exclude observational studies or single-arm trials (n=146) that could provide insight into long-term survival. Considered outcomes included efficacy and safety but excluded HRQoL endpoints which is a limitation.

The identified studies and their relevance is discussed in Appendix 3 and 4.

## Appendiks 3: Indirect treatment comparison between fixed-treatment duration I+V vs FCR (fit population)

### **Background**

A prospective randomized controlled trial to assess I+V versus FCR is currently unavailable. Therefore, an indirect treatment comparison (ITC) was explored. A phase 2 clinical trial PCYC-1142-CA (CAPTIVATE; NCT02910583) fixed-duration treatment (FD) cohort studied I+V fixed duration combination in patients, whose characteristics were representative of patients who could be eligible for treatment with FCR, and patient-level data was available to Janssen. This cohort did not have a comparator, therefore traditional ITC methods such as Bucher or network meta-analysis (NMA) would not be viable. A naïve comparison between studies is not advised due to the risk of bias caused by differences in study inclusion/exclusion criteria as well as baseline characteristics differences of the recruited populations. A propensity score (PS) based analysis was used instead to estimate relative treatment effects while adjusting for observed differences between comparator populations of interest. Propensity scores represent the conditional probability that a patient is assigned to an intervention based on their observed baseline covariates (29, 30). These probabilities are derived using generalized linear models for binary outcomes (typically a logit or a probit model). PS-based weighting was chosen over matching since it leverages information from all patients rather than a limited subset of patients with available data and similar propensity scores.

Janssen had access to patient-level data from the phase 3 randomized controlled study ECOG1912 (E1912; NCT02048813) which studied FCR and ibrutinib in combination with rituximab (I+R) treatment efficacy in previously untreated adult CLL patients who were eligible for FCR (7). The results from two datacuts were published; with a median follow-up of 33.6 months (7) and 70 months (5). Since the study was run by the ECOG group and Janssen does not own the data, only patient-level data from the earlier datacut were accessible to Janssen. Janssen also has access to patient-level data from the CAPTIVATE study (median follow-up time of 49.8 months), therefore a comparison using individual patient-level data to assess relative efficacy and safety was explored.

Patients with deletion of the short (p) arm of 17th chromosome (del17p) were excluded as they are not considered to be suitable for treatment with fludarabine-based treatments per European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines (31).

### **Base case population**

The All-Treated Population was defined as patients without del17p who received at least 1 dose of study treatment and consisted of 136 patients treated with I+V and 158 patients treated with FCR. Patients who had missing covariate information were excluded in Janssen's base case analysis (Base Case Population) (Table 2).

Table 2 Number of Patients by Treatment in CAPTIVATE (for I+V) and ECOG1912 (for FVC) and Base Case Population: patients with no missing covariate information.

	I+V	FCR
Included in original trial	159	175
Included in original trial and did not have del17p	136	175
<b>Did not have del17p and received at least 1 dose of study treatment</b>	<b>136</b>	<b>158</b>
<i>Patients with no missing covariate information</i>	<i>117</i>	<i>104</i>

Bolded = population used for analysis.

FCR=fludarabine+cyclophosphamide+rituximab; I+V=ibrutinib+venetoclax

### Comparison of ECOG1912 and CAPTIVATE

Both ECOG1912 and CAPTIVATE FD studies selected patients who were diagnosed with CLL, were treatment-naïve, and required treatment of CLL according to the international workshop on CLL (iwCLL) 2008 criteria. Patients had to be aged between 18 and 70 years (both inclusive) and have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0-2 to be enrolled in both studies. A key difference in inclusion/exclusion criteria was that ECOG1912 excluded patients with del17p while such patients were allowed in the CAPTIVATE study FD cohort.

In a naïve comparison of populations, it was concluded that patients in both studies were of similar age although patients in the CAPTIVATE FD cohort were slightly older (mean and median values) and had a higher proportion of patients aged over 65. Patients in the CAPTIVATE FD cohort also had slightly better performance status and fewer instances of advanced disease (RAI stage 3/4). CAPTIVATE FD cohort appeared to have fewer patients with unmutated immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV), however, it must be noted that more than 20% of patients in the E1912 study had no reported result for the IGHV test. TP53 mutational status was impacted by missing data in both studies, but more in E1912 where a higher rate of missing data was recorded. CAPTIVATE did not collect and report the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score, but while E1912 did not report complex karyotypes so no conclusion can be made about these characteristics. Beta-2 microglobulin ( $\beta$ 2-M) levels were not reported in the CAPTIVATE study but they were collected in the dataset. Other characteristics had similar distributions in both studies.

Patient baseline characteristics for All-Treated Population (patients without del17p who received at least 1 dose of study treatment) remained generally similar to those observed in intention-to-treat populations of respective treatments (Table 3).  $\beta$ 2-M level had an 11% missing rate in I+V but none missing in FCR. Janssen has not provided an overview of patient characteristics in the Base Case Population (All-treated population with patients with missing data excluded).



Table 3 All-Treated Population: Baseline Characteristics.

	CAPTIVATE FD All-Treated, non-del17p I+V (n=136)	ECOG-1912 All-Treated, non-del17p FCR (n=158)
<b>ECOG performance status</b>		
0	71%	60%
≥1	29%	39%
<b>Deletion 11q</b>		
Yes	21%	21%
No	79%	79%
Missing	0%	0%
<b>Cytopenia at baseline*</b>	33%	47%
<b>Male</b>	65%	70%
<b>IGHV status</b>		
Unmutated	57.4%	42.4%
Mutated	40.4%	27.2%
Missing	2.3%	30.4%
<b>RAI stage</b>		
0-II	73.5%	58.9%
III-IV	25%	41.1%
Missing	1.5%	0%
<b>Bulky disease</b>		
Yes (≥5cm)	68%	61%
No	32%	35%
Missing	0%	4%
<b>β2-microglobulin</b>		
≤3.5mg/L	55%	52%
>3.5mg/L	34%	48%
missing	11%	0%
<b>Age</b>		
<65	71%	89%
≥65	29%	11%
<b>TP53 mutation</b>		
Yes	5%	3%
No	95%	79%
Missing	0%	18%
<b>Creatinine Clearance</b>		
<60ml/min	4%	8.2%
60-<70ml/min	14%	8.2%
≥70ml/min	82%	83.5%

ECOG=Eastern Cooperative for Oncology Group; del17p=deletion of the short (p) arm of chromosome 17; FCR=fludarabine+cyclophosphamide+rituximab; FD=fixed duration; IGHV=immunoglobulin heavy-chain variable region; I+V=ibrutinib+venetoclax; TP53=tumor protein 53; 11q=short (q) arm of 11<sup>th</sup> chromosome

### Methodology

Inverse probability for treatment weighting (IPTW) with the average treatment effect in the untreated (control) population (ATC) weighting was used as the primary approach, and the average treatment effect in average treatment effect in the treated population (ATT) and average treatment effect in the

combined/overall population (ATO) were also used to support different approaches and explore the robustness of the outcomes. Janssen chose to use a hazard ratio (HR) as derived via the ATC estimator since FCR from the ECOG1912 trial (5) serves as the reference curve in the CUA model. A logistic regression model was used to calculate propensity scores using a binary treatment variable as the dependent variable and selected baseline covariates as explanatory variables. The estimated propensity scores were then used to derive weights for each patient using estimand-specific weighting formulas. For the ATT estimand, where patients in the FCR arm are weighed to match the patient population in the I+V arm, the weighting formula was as follows:

$$ATT\tilde{E}w_k = \frac{1 - \tilde{\rho}_{0k}}{\tilde{\rho}_{0k}} \quad (k=1, 2, \dots, n_0)$$

Where  $\tilde{\rho}_{0k}$  is a propensity score (converted from odds of receiving I+V in the logistic model),  $n$  is the sample size in the FCR arm. For the ATC estimand, patients in the I+V arm are weighted to match the patients in the FCR arm.

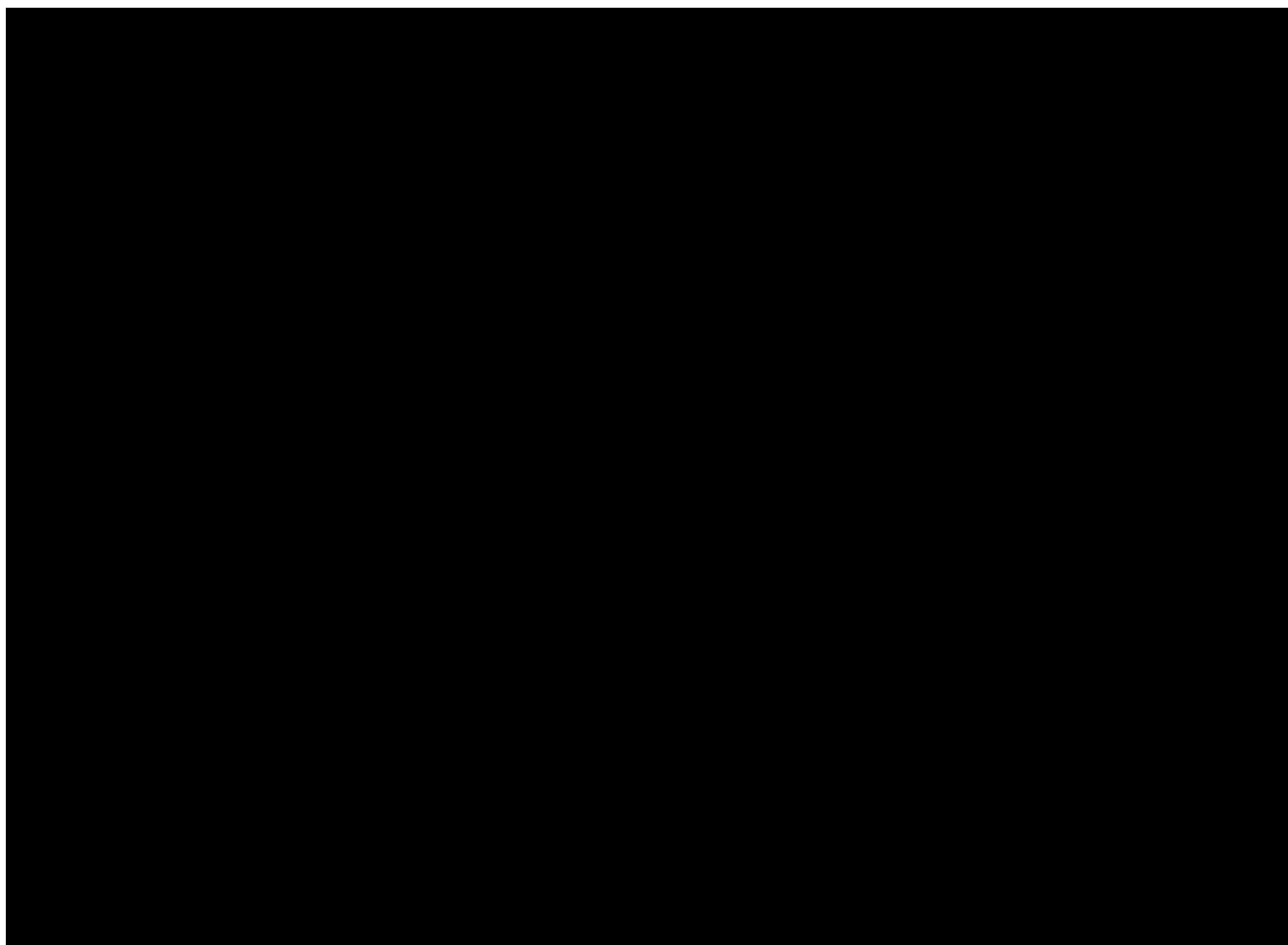
For time-to-event outcomes (e.g., OS and PFS), a weighted Cox proportional hazards model was used to derive a hazard ratio (HR) and its respective 95% CI. Kaplan-Meier curves using IPTW were plotted. A weighted log-rank test was used to test the treatment effect between the I+V and comparator groups.

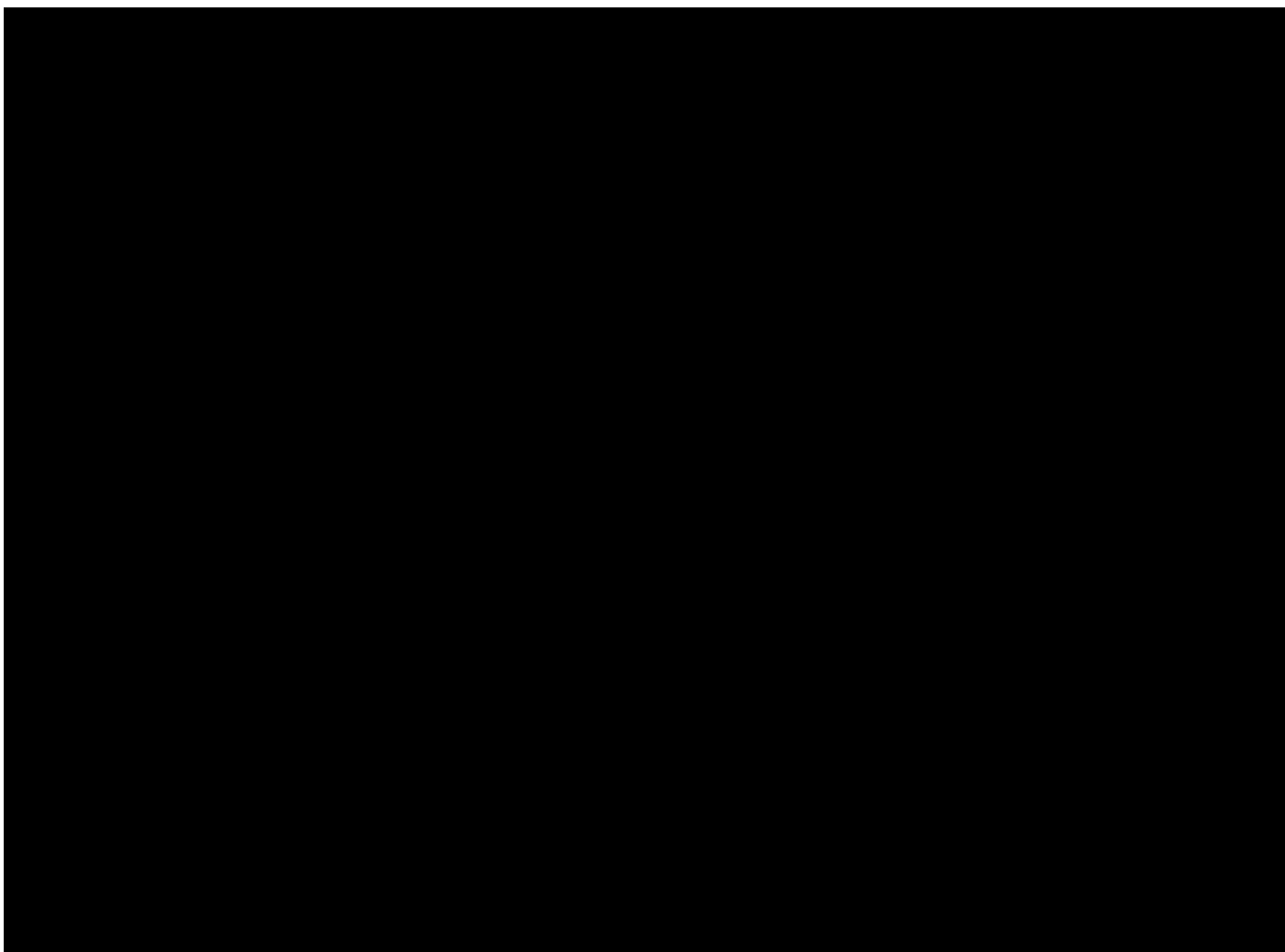
The covariates used for model specification were based on the availability of variables in the datasets and their use in comparative efficacy for previously untreated CLL in recent literature. The proposed list of covariates was presented to clinicians during an Advisory Board in the UK and advisors' feedback confirmed that the list was complete, no covariate was missing and there was no advice for the removal of any of the covariates [Janssen Pharmaceuticals 2022].

Imputation for missing covariate values was not conducted.

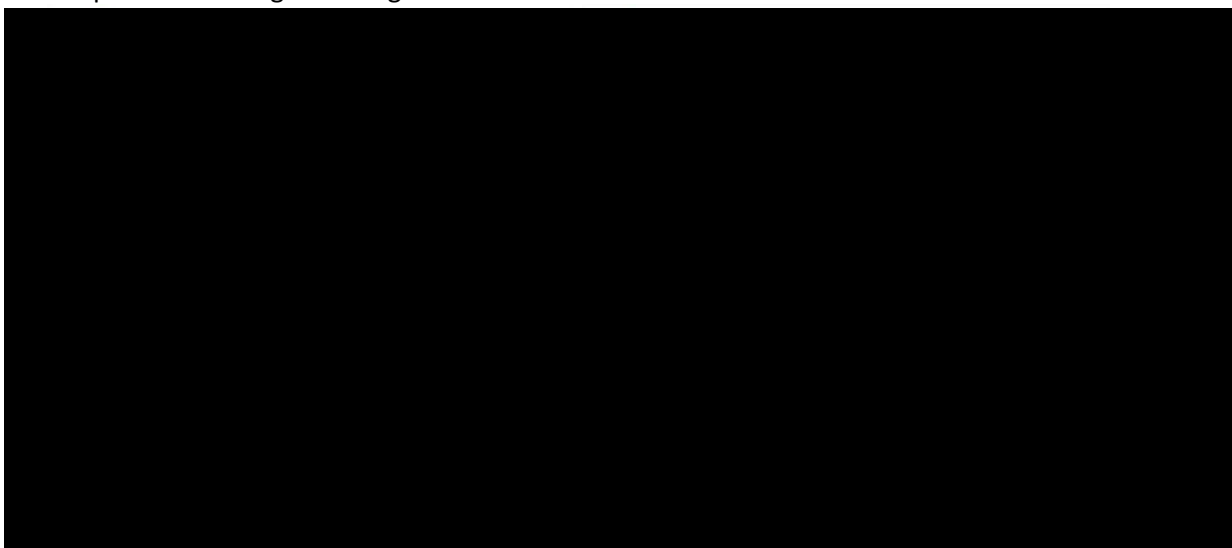
### **Results**

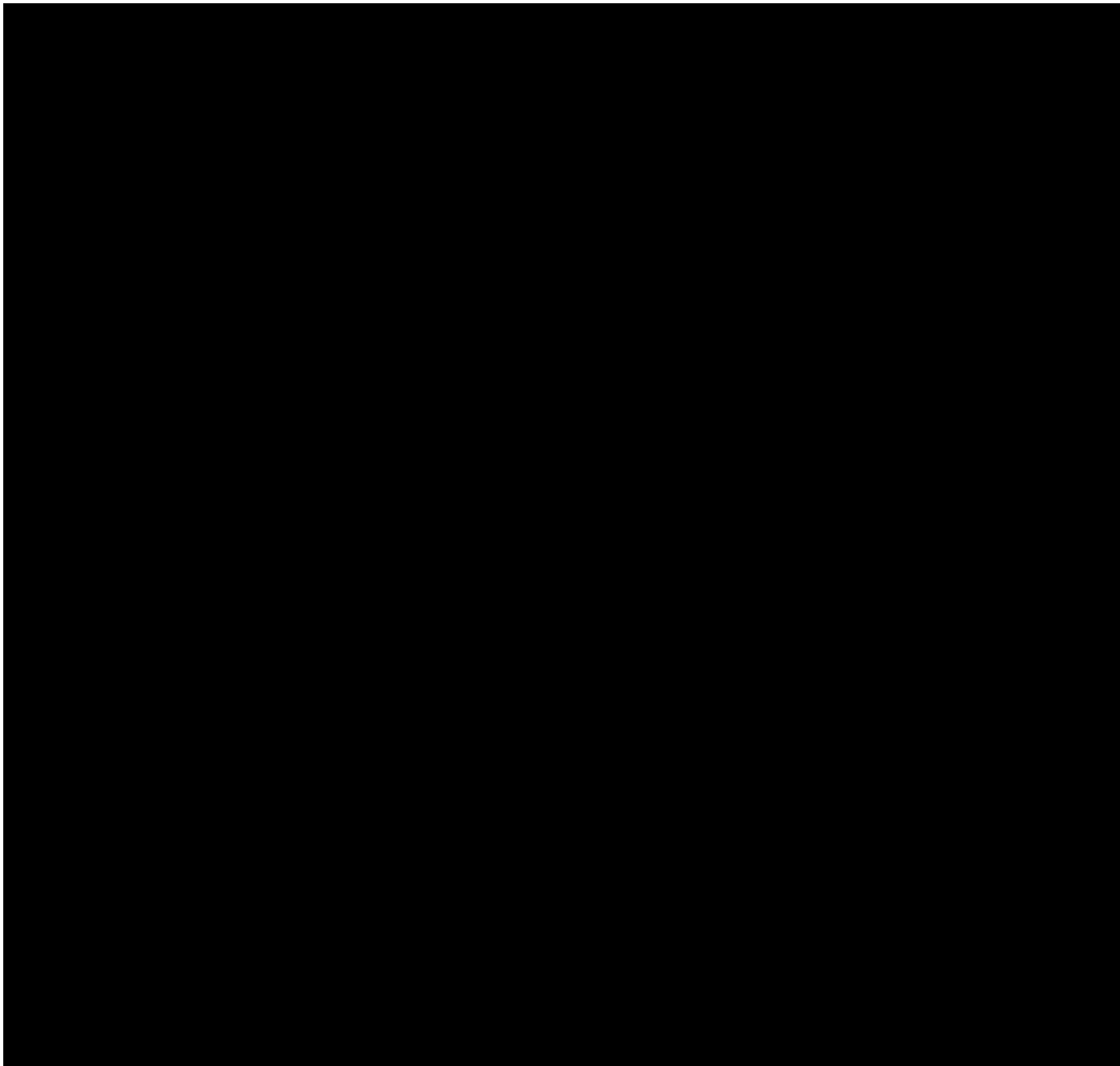
After applying ATC weights, the model generally achieved good covariate balance except for TP53 mutation status in All-Treated Population under the ATC estimator (Figure 2, top) or serum  $\beta$ -2 microglobulin ( $\beta$ -2M) level under the ATT estimator (Figure 3, top). The imbalance was driven by the missing values for these variables and was eliminated in the Base Case Population which excluded patients with missing covariate information.





Propensity score distribution before and after adjustment for the base case ATC and the ATT estimands are presented in Figure 4 - Figure 6.





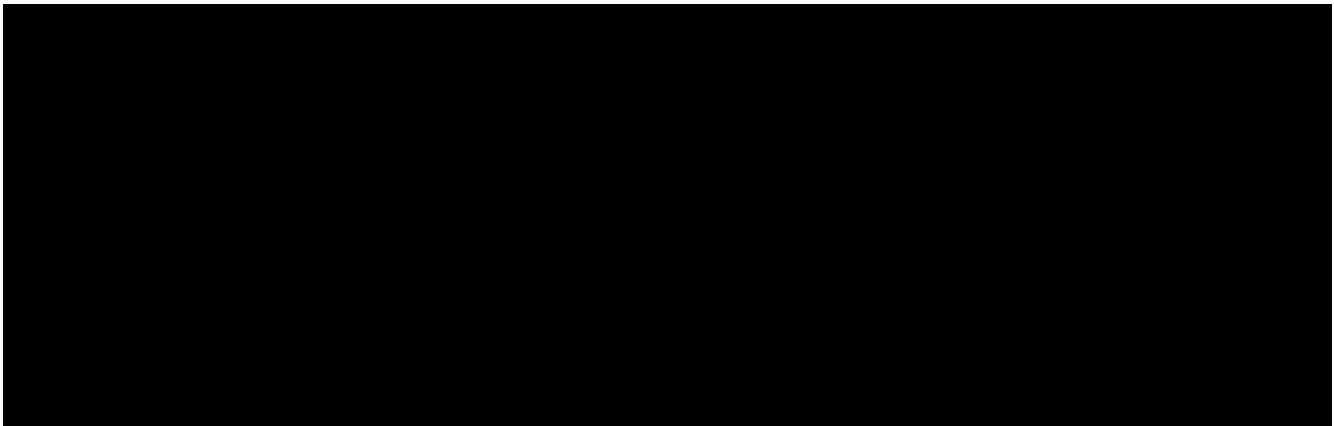
#### *Progression-free survival*

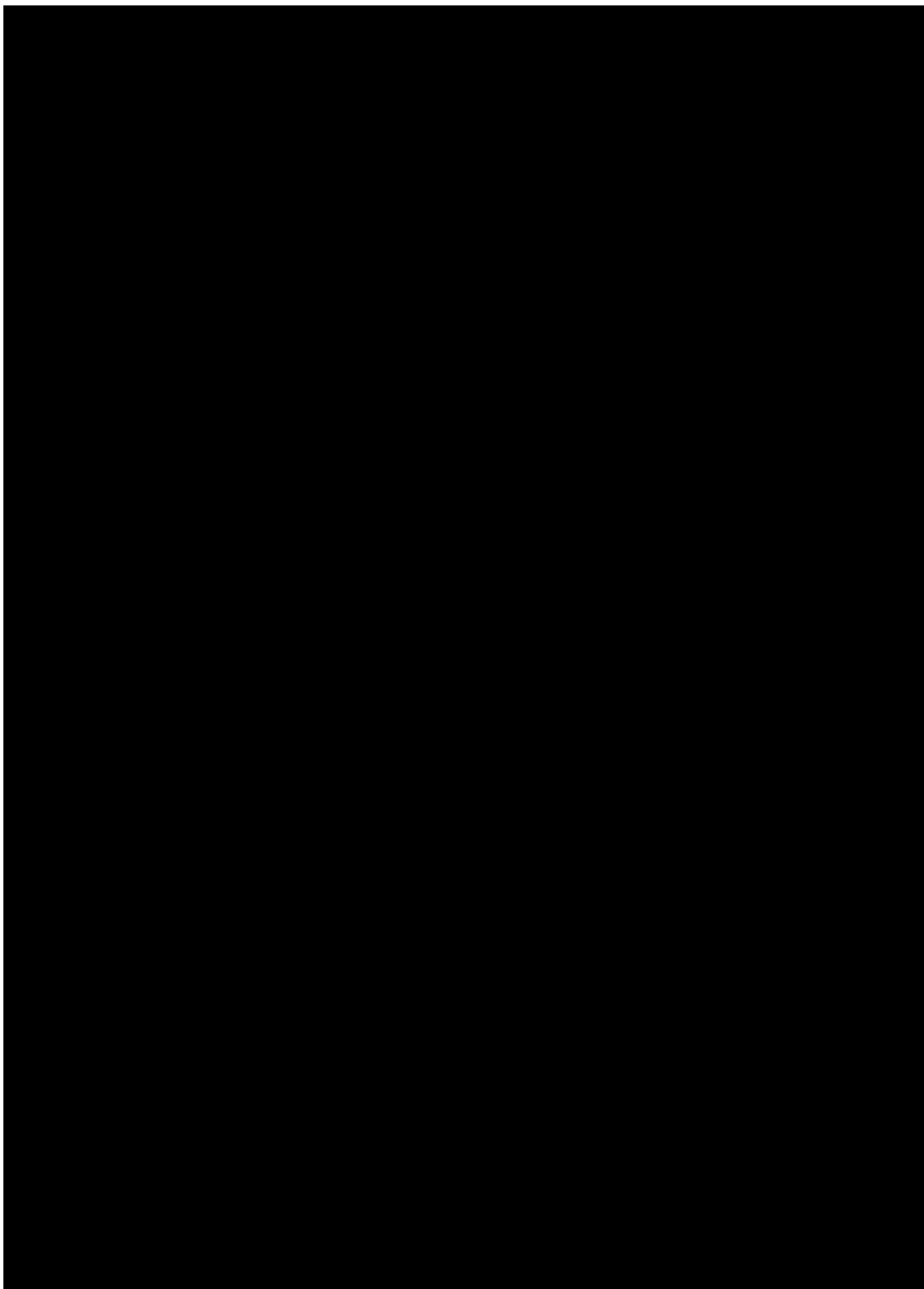
Before adjustment, I+V demonstrated a statistically significant PFS advantage over FCR for all treated patients without del(17p), with HRs of [REDACTED], when excluding and including patients with missing covariate data, respectively (Table 4). After ATT adjustment using all treated patients without del(17p), and excluding any patients with missing covariate data, the HR increased slightly for I+V vs. FCR [REDACTED]. In an ATC analysis in which I+V population was adjusted to the FCR arm of the ECOG1912 trial, the I+V demonstrated a statistically significant PFS advantage over FCR [REDACTED] and results remained similar when patients with missing covariate information were excluded [REDACTED] (Janssen's base case).

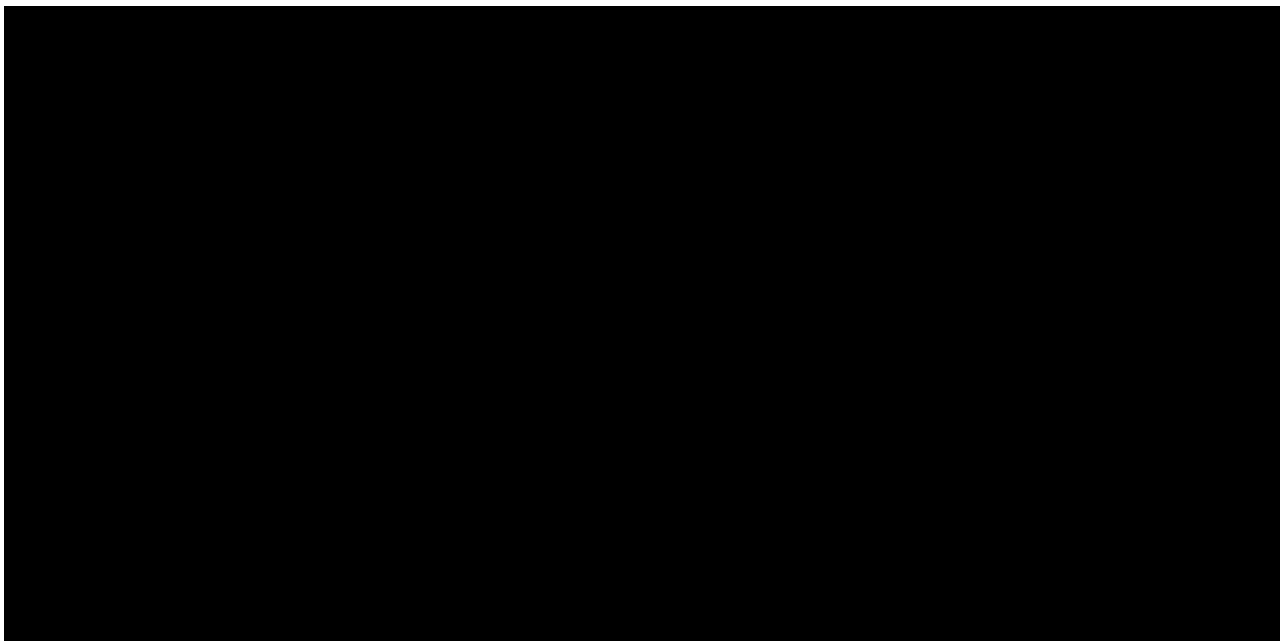
According to Janssen, missingness is not that high in most covariates except IGHV and TP53 mutation status. When considering imputation Janssen noted that clinically there is no clear relationship between

other observed covariate values and IGHV and TP53 mutation status. Therefore, according to Janssen, imputation based on other covariate values would be clinically unreliable and introduce additional bias. Sensitivity analyses excluding patients with known TP53 mutation were also carried out. Sensitivity analysis 1 (SA1) included a population of each study that received at least 1 dose of study treatment, had no del(17p) nor TP53 mutation, and TP53 mutation status was not missing. After adjustment using ATC, the SA1 resulted in an HR of 0.38 (95% CI: 0.19, 0.76; p=0.0064) including patients with missing covariate data, and an HR of 0.41 (95% CI: 0.22, 0.77; p=0.0057) when patients with missing covariate data were excluded.

In the CUA model, ATC HR results were used since FCR from the ECOG1912 trial (5) serves as the reference curve.







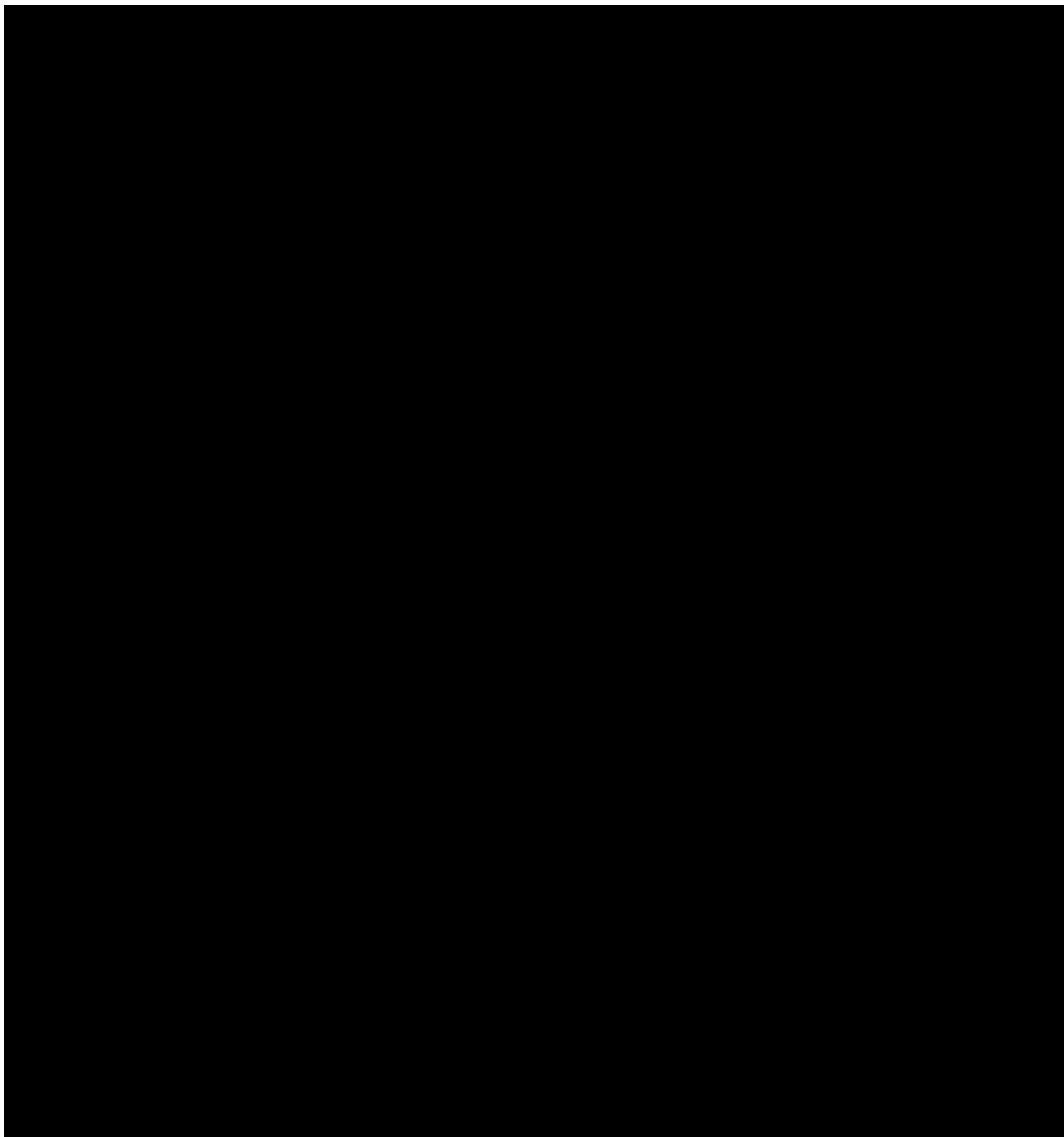
#### *Overall survival*

I+V demonstrated a trend for improved OS versus FCR in All-Treated Population before adjustment (HR 0.26; 95% CI: 0.074-0.930;  $p=0.0258$ ) and a statistically significant OS advantage over FCR after adjustment with ATT (HR 0.20; 95% CI: 0.05-0.83;  $p=0.0268$ ), ATC (HR 0.13; 95% CI: 0.03-0.52;  $p=0.0038$ ) and ATO (HR 0.19; 95% CI: 0.05-0.72;  $p=0.0145$ ) KM curves for All-Treated Population after excluding patients with missing covariates are presented in Figure 10.



***Proportional hazard assumption***

Schoenfeld residuals plots suggest a violation of the proportional hazards (PH) assumption for investigator-assessed PFS during the observed follow-up for the data in the unadjusted comparison and PS-weighted comparison (Figure 11, left). Janssen notes that the lack of proportionality between observed PFS data could be due to the shape of the I+V KM curve (i.e. the “steps”) rather than the true violation of proportional hazards. The “steps” reflect the clustering of events around the time of the CT/MRI scans scheduled in CAPTIVATE. CT/MRI scans are more sensitive than physical exams for measuring changes in the size of lesions, hepatomegaly and splenomegaly, hence more progression events were captured at those points. CT/MRI scans were required most frequently in the first year of the study (5 times), twice in the second year, and only once a year in the third year and onwards, hence larger “steps” after year 2. Janssen has subsequently adjusted the KM curve from the CAPTIVATE FD cohort by distributing the events between scheduled visits with mandatory CT/MRI scans linearly by weeks. A Schoenfeld residual plot was generated for the adjusted KM curves (Figure 11, right) and the outcomes suggested that there is no evidence for violation of the PH assumption ( $p=0.1162$ ).



Upon request, Janssen has provided log cumulative hazard plots to further explore the PH assumption (Figure 13).

### **DMP assessment**

#### ***Selection of ECOG1912 and CAPTIVATE***

The Phase II CAPTIVATE study was the marketing authorization study for 1L fixed dose I+V in the fit population.

The SLR identified several randomized trials of adult patients with previously untreated CLL eligible for fludarabine-based therapy and with FCR arms (namely, the CLL8, CLL10, E1912, and CLL13 studies) (see Appendix 2). The search was conducted in October 2022 which was borderline outdated at the time of the STA submission.

Janssen chose ECOG1912 as a source of FCR data in the ITC. This trial was preferred to other sources of FCR data since Janssen had access to individual patient data (IPD) from the 48-month median follow-up and was thus able to better align to CAPTIVATE FD (9).

The CLL13 study was ruled out as it included a mix of FCR and BR in one arm, and the treatment arm with ibrutinib (in combination with venetoclax and obinutuzumab) used a different regimen, treatment duration, and combination than I+V) (32). The exclusion of this study is supported.

The CLL8 study was excluded as it recruited older patients. DMP does not fully support the exclusion as the median age was similar to CAPTIVATE, and the differences in patient characteristics such as ECOG status could be adjusted for in propensity score-based analysis. The lack of reporting of the TP53 mutation status in CCL8 is a limitation, however, the proportion of del(17p) which has a large overlap with TP53, was low (7%) in CLL8 and similar to del(17p)/TP53 mutation proportion in the non-del(17p) population of CAPTIVATE. Janssen also claims that the CCL8 study was conducted between 2003 and 2007, which is older than the ECOG1912 study which started in 2014 or CAPTIVATE which started in 2016. DMP agrees that the timing of the study, and the availability of newer therapies, may affect endpoints such as overall survival, but not so much PFS which is used in the economic model. The progression-free proportion at 3 years was 65% in the FCR arm of CCL8 (33) vs 72.9% in ECOG1912 (7). As such, the exclusion of CCL8 is not supported.

The exclusion of the CCL10 study was not justified. The study started in 2008 and had comparable patient characteristics to CAPTIVATE. The 3-year progression-free survival was 57.5% in the FCR group of CLL10 (34).

Janssen chose ECOG1912 over other trials due to the availability of IPD. DMP believes that the CLL8, CLL10, and CLL13 studies would also be a good source of FCR data but acknowledges that the availability of IPD is an advantage.

***Comparability of ECOG1912 and CAPTIVATE (non-del(17p) population)***

ECOG1912 was a randomized open-label study comparing continuous administration of I+R vs FCR. The results from two datacuts were published; with a median follow-up time of 33.6 months (7) or 70 months (5.8 years) (5). Janssen did not have access to IPD from the newest ECOG1912 publication, hence the earlier results were used in the ITC. At a median follow-up of 33.6 months, the hazard ratio (HR) for PFS was 0.35 (95%CI 0,22-0,56). The updated analysis resulted in a similar HR of 0.37 (95%CI 0,27-0,51). The 5-year OS rates were 89% for FCR with the updated data. CAPTIVATE was a single-arm Phase II study assessing the effect of a fixed duration I+V. Data from two datacuts were available to Janssen, with a median follow-up of 49.8 months and 55.7 months. Janssen used the results from the earliest datacut. At a median follow-up time of 49.8 months, the PFS rates per investigator assessment at 48 months were 78.5% for all subjects and 80.4% for subjects without del(17p). The OS rates at 48 months were 98.1% for all subjects and 97.7% for subjects without del(17p).

As can be seen in Table 5, the follow-up time itself has a small impact on PFS at 36 months in ECOG1912, but the impact on the later datapoints could not be assessed due to low number of events. Although the use of the latest datacut is always preferred, DMP acknowledges the issue of data availability, and also notes that the maximum follow-up time is similar between I+V and FCR groups when the earlier datacut is used (Figure 7). Nevertheless, the choice of a datacut could have an impact on the PFS estimates, and hence the ITC results.

The open-label nature of both trials is problematic, especially with subjective endpoints such as investigator-assessed PFS used in the ITC, mainly due to the risk of assessment bias. In addition, single-arm trials such as CAPTIVATE have a high risk of selection bias. Janssen chose to use investigator-assessed PFS for CAPTIVATE since only investigator-assessed PFS was evaluated in ECOG1912. Upon request, Janssen presented a comparison between investigator-assessed PFS and independent review committee (IRC)- assessed PFS (Table 5). At 48 months, the PFS rate for I+V was 80.4% as per investigator and 75.5% as per IRC (CAPTIVATE, without del17p, 49.8m datacut). DMP concludes that the difference was substantial, and that the lack of availability of IRC-assessed PFS in ECOG1912 is a large limitation of the study. The ITC based on the investigator-assessed PFS in CAPTIVATE is accepted for consistency between studies.

Table 5 PFS Rates in CAPTIVATE for I+V and ECOG 1912 for FCR (naïve overview, no matching). Data used in the ITC are marked in bold.

Trial	Investigator assessed, all patients (without del17p)	Independent Review Committee (without del17p)	PFS month observed	Data-cut/median time on study
CAPTIVATE I+V	78.5% ( <b>80.4%</b> )	75% (75.5%)	48m	49.8 months
CAPTIVATE I+V	70.2% (73.1%)	Not available	54m	55.7 months
ECOG 1912 FCR	72.9% <b>71%*</b>	Not available	36m 48m	33.6 months
ECOG 1912 FCR	69% 58%	Not available	36m 48m	70.0 months

\*high censoring rate, low number of patients at risk

Inclusion and exclusion criteria were similar between ECOG1912 and CAPTIVATE, however, the latter did not exclude patients with del(17p). The availability of patient-level data allowed Janssen to exclude patients with del(17p) mutation from the CAPTIVATE population which is an advantage.

There were some differences between the FCR arm from ECOG1912 and the I+V arm from CAPTIVATE (non-del(17p) population) in the All-Treated Population (those who received at least 1 dose of a study drug) (Table 3). Patients in the FCR group had a higher proportion of younger patients (<65 years old; 89% vs 71%), a lower proportion of ECOG of 0 (60% vs 71%), a lower proportion had unmutated IgHV status (42.4% vs 57.4%, but the proportion of missing IgHV data was much higher in the FCR group: 30.4% vs 2.3%), and a higher proportion had Rai stage III-IV (41% vs 25%). On the other hand, gender distribution and del(11q) proportions were similar or the same. Overall, there was a moderate imbalance in patient characteristics. Janssen has not presented patient characteristics for the Base Case Population (i.e. patients with missing covariate values excluded). However, PS distribution and standardized mean difference plots have been presented.

### **Propensity score methodology**

DMP agrees that naïve comparisons of single arms from two different studies have a high risk of bias and are unreliable. Access to patient-level data from the studies and the possibility of conducting a variable-adjusted analysis is potentially an advantage. However, such analyses should not introduce more assumptions and uncertainties.

Janssen chose the inverse probability for treatment weighting (IPTW) approach for their PS-based ITC as opposed to matching. DMP agrees that the IPTW approach is more suitable as it leverages information from all patients rather than a limited subset of patients as is the case with matching.

All prognostic factors and effect modifiers should be included in the analysis. Janssen included all available variables which is a reasonable approach that avoids the selection of variables that can benefit the treatment effect.

Janssen has conducted several propensity score-based analyses to align the patient populations between the I+V arm of CAPTIVATE and the FCR arm of ECOG1912. In the base case analysis, Janssen has excluded patients with missing covariates, mainly those with a missing mutation status. Such an approach is problematic, as it substantially reduces the sample size for the ITC. On the other hand, the use of All-Treated Population (including patients with missing data) does not seem to make such a difference. In particular, Janssen has not imputed the missing covariate values. Consequently, by default, the logistic

regression model used for PS estimation must have excluded patients who had missing data (i.e. a complete case analysis). It appears that to weight patients who were excluded from the PS model, but were included in the outcome model (i.e. the model that estimated the treatment effect), an extreme weight was given to those patients (i.e. 0 or 1). This means that patients with missing data in the comparator group have not (or just minimally) contributed to the treatment effect model (under the ATC estimator). Lastly, DMP notes that the exclusion of patients with missing data results in lower standardized mean differences (and hence better alignment) in all patient characteristics for all the estimands. Overall, the exclusion of patients with missing data is accepted.

Janssen has submitted a sufficient description of the studies, PS distribution plots, and the standardized mean difference plots that allowed the assessment of the positivity, overlap, and balance assumption (35). Specifically, both the CAPTIVATE and ECOG1912 studies were conducted in the fit population eligible for FCR. The PS distribution plot shows some good overlap before matching, although extreme propensity scores of 0 and 1 for FCR and V+I in a large proportion of patients are noted. The exclusion of patients with missing covariate values removed the outliers. After weighting, the distribution of propensity scores was similar between the groups. The populations in the compared groups were sufficiently balanced after adjustment for confounding.

Janssen selected the ATC estimand for their base case based on the methodological consistency with the CUA model. The CUA 'reference curve' utilizes FCR (based on the median follow-up of 70 months) because it is more mature and long-term extrapolations were deemed more reliable. I+V is constructed via hazard ratio (HR) vs FCR, which implies that to correctly construct it, the I+V population should be adjusted to match that of FCR patients in the ECOG1912 study. This is the approach of ATC weighting. If I+V was a reference curve, then ATT weighting (aligning FCR population to patients of I+V from CAPTIVATE FD) would be the methodologically appropriate way to obtain the HR for CEM. DMP partially agrees with this argument but notes that it only holds if the modeling of the effect in the CUA model is HR-based. Modeling based on HR is only appropriate if the proportional hazard (PH) assumption holds and if there is a clinical rationale for a constant treatment effect over time.

Janssen has tested the proportional hazard assumption and concluded that it does not hold due to the shapes of the KM curves. Specifically, the "steps" in the I+V group were caused by the scheduling of CT/MRI scans that were the main determinants of progression. Janssen claims that if those CT/MRI scans were scheduled more frequently, then the "steps" would be eliminated, and the PH assumption would hold. Although the reasoning can be followed, this is only based on an assumption, rather than empirical data. For consistency with other STAs that are based on the assessment of PH as per clinical data, DMP concludes that the PH does not hold in this case. Consequently, the modeling of PFS in the CUA model should be based on KM data directly derived from the ITC. Consequently, the argument supporting the ATC estimator is no longer relevant. Ideally, the choice of the estimator should be pre-specified in the protocol and should be based on its relevance to the Norwegian clinical practice.

#### ***Indirect treatment comparison (ITC) results***

The unadjusted comparison showed that I+V decreased the hazard of progression by 42% (All-treated) or 49% (All-treated, excluding patients with missing covariates). Table 4 shows that PS-adjusted hazard ratios vary between 0.40 and 0.56. The similarity of the results from naïve and PS-adjusted comparisons reflects the similarity of the patient populations in CAPTIVATE and ECOG1912, and the moderate impact of the adjustment for differences in patient characteristics. Janssen chose the ATC estimand which has one of the lowest HRs of 0.44 (95%CI 0.25-0.78). It is also noted that the ATT estimand which produced a higher HR was chosen for the base case in a separate PS report submitted by Janssen in the submission package.

Among the three estimands, the sample size remained unchanged under the ATT and ATC estimands (136 pts in the I+V group and 158 pts in the FCR group, all-treated population). However, it decreased

substantially (to 48 patients in each group) under the ATO estimand. In that sense, the ATT and ATC estimands produce more reliable estimates of the relative effect.

DMP has attempted to validate the ITC results externally by using data from the literature but the difference to the intervention and the comparator are considered too large. For instance, the CLL13 was a study comparing first-line venetoclax combinations vs chemoimmunotherapy (FCR or BR) in patients who did not have del(17p) or TP53 mutations (32). The HR for disease progression or death was 0.32 (97.5% CI, 0.19 to 0.54;  $P < 0.001$ ) for venetoclax–obinutuzumab–ibrutinib combination therapy over chemoimmunotherapy. When compared to the ITC results, the larger relative effect in the CCL13 study could have been driven by the addition of obinutuzumab to the intervention arm and the comparison vs BR which seems to have worse efficacy than FCR (34). In that sense, the ITC results seem plausible. In ECOG1912, which compared continuous administration of ibrutinib in combination with rituximab to FCR, the HR for PFS was 0.37 (95% CI: 0.27–0.51). The ITC produces estimates that are not far from that result.

### **Conclusions**

The ITC between I+V and FCR is based on the single-arm CAPTIVATE trial and the open-label randomized ECOG1912. The selection of ECOG1912 was based on the availability of patient-level data which is supported. However, it is noted that other studies could have been a good source of FCR data. The single-arm design of the CAPTIVATE trial is the largest limitation of the ITC, as the selection, performance, assessment, and other biases associated with that design cannot be eliminated via PS methodology. The open-label nature of ECOG1912, and the use of investigator-assessed PFS (as opposed to IRC-assessed PFS), also decreases the quality of the results. The datacut may have a substantial effect on the PFS rates from both studies. The selection of the earlier datacut due to data availability is acknowledged but is also a limitation of the ITC.

DMP concludes that the assumptions behind the PS analysis (the positivity, overlap, and balance assumptions) are met. Before weighting, there were some differences in patient characteristics between the FCR and I+V groups. The PS distributions had moderate *common support* (i.e. overlap). After weighting, the overlap in PS distributions was substantial which was reflected in good covariate balance between the groups across all the estimands. The exclusion of patients with missing covariate values decreased the sample size but it also removed patients with extreme PS scores (due to data missingness) and allowed for achieving an even better balance in patient characteristics. DMP accepts Janssen's base case population for the ITC.

Three analyses under the ATT, ATC and ATO estimands were conducted and produced various PFS HRs of between 0.44 (ATC) to 0.56 (ATT) for the base case population. Janssen chose the ATC estimand based on methodological consistency with how the PFS treatment effect is applied in the CUA model. Specifically, an HR (as derived from the ITC) is applied to the reference curve of FCR due to the more mature data than I+V. However, since the PH does not seem to hold, and consequently the use of a HR-based modeling is not appropriate, the choice of the ATC estimand is not considered justified. DMP chooses to model the treatment effect directly from the KM curves as obtained from the ATC and ATT estimators to reflect the uncertainty around the relative effect. The ATO estimate was also considered but the sample size loss is substantial and the ITC results less reliable.

## Appendiks 4: Indirect treatment comparison between fixed-treatment duration I+V vs BR (unfit population)

### **Background**

A prospective randomized controlled trial to assess ibrutinib and venetoclax (I+V) versus bendamustine and rituximab combination (BR) has not been conducted and is currently not planned. Therefore, Janssen conducted an indirect treatment comparison (ITC). Adult patients with previously untreated CLL who would not be eligible for fludarabine-based therapy were of interest. Per current ESMO guidelines elderly ( $\geq 65$  years) and/or comorbid treatment-naïve (TN) CLL patients are considered to not be eligible for fludarabine-based therapies (31).

Janssen has access to patient-level data from phase 3 randomized controlled study A041202 (ALLIANCE; NCT01886872) which studied BR and ibrutinib monotherapy as well as ibrutinib in combination with rituximab (I+R) treatment efficacy in previously untreated adult CLL patients who were aged 65 years or older (6).

Janssen also has patient-level data available from the GLOW study. This was a Phase 3 RCT 54179060CLL3011 (GLOW; NCT03462719) of a fixed duration combination I+V compared to chlorambucil and obinutuzumab (C+O) in patients whose characteristics were representative of patients who could be ineligible to treatment with fludarabine-based regimen (FCR). There are no RCTs comparing BR to C+O, therefore traditional ITC Bucher approach would not be viable. A naïve comparison is not advised due to risk of bias caused by differences in study inclusion/exclusion criteria as well as baseline characteristics differences of the recruited populations in trials with treatments of interest. An NMA was not considered to be appropriate for similar reasons. Propensity score methodology was used instead.

### **Comparison of GLOW and ALLIANCE – inclusion criteria**

Both the ALLIANCE and GLOW studies selected patients who were diagnosed with CLL, were treatment-naïve, required treatment of CLL according to International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2008 criteria, and had ECOG PS 0-2. Patients had to be at least 65 years old to be included in ALLIANCE, while patients could be either at least 65 years old or meet comorbidity requirements to be eligible for GLOW. Other key differences in inclusion/exclusion criteria were:

- GLOW excluded patients with del(17p) and known TP53 mutation while such patients were allowed in the ALLIANCE study.
- GLOW included patients with any Rai stage while ALLIANCE included only Rai stages I-IV.
- Minimum CrCl was lower in GLOW ( $\geq 30$  mL/min) than in ALLIANCE ( $\geq 40$  mL/min).
- Maximum alanine transaminase (ALT)/ aspartate aminotransferase (AST) allowed was  $\leq 3.0$  upper limit of normal (ULN) in GLOW and  $\leq 2.5$  ULN in ALLIANCE.
- Minimum absolute neutrophil count (ANC) was  $\geq 750$  cells/ $\mu$ L in GLOW and  $\geq 1,000$  cells/ $\mu$ L in ALLIANCE.
- Minimum platelet count was  $\geq 50,000$  cells/ $\mu$ L in GLOW and  $\geq 30,000/\mu$ L in ALLIANCE.

Patients with deletion of the short (p) arm of 17th chromosome (del17p) would be excluded as they are not considered to be suitable for treatment with BR treatments per ESMO guidelines (31) and such patients were not allowed in the GLOW study due to other treatment of this study (C+O) which is not recommended for these patients (8).

Therefore, adult previously untreated CLL patients who were at least 65 years old, had no del17p, were Rai stage I-IV, had ANC  $< 1,000$  cells/ $\mu$ L, ALT/AST  $> 3.0 \times$  ULN, platelet count  $< 50,000$  cells/ $\mu$ L and had received at least 1 dose of any treatment of interest were eligible for the ITC.



### Base case population

The All-Treated Population was defined as patients without del17p who received at least 1 dose of study treatment and had additional exclusion criteria applied (Table 6). The All-Treated population consisted of 73 patients treated with I+V and 155 patients treated with BR. Patients who had missing covariate information in the BR group were excluded in Janssen's Base Case Population.

Table 6 Number of Patients by Treatment in Selected Studies and Base Case Population

	I+V	BR
Included in original trial	106	183
Included in original trial and did not have del17p	106	175
<b>Did not have del17p and:</b>		
– were at least 65 years old		
– had RAI stage I-IV		
– had ANC <1 000 cells/ $\mu$ L		
– had ALT/AST >3.0 x ULN	73	155
– had platelet count <50 000 cells/ $\mu$ L		
– received at least 1 dose of study treatment		
<i>Patients with no missing covariate information</i>	73	144

Bolded = population used for analysis.

ANC=absolute neutrophil count; ALT=alanine transaminase; AST= aspartate aminotransferase BR=bendamustine+rituximab; I+V=ibrutinib+venetoclax; ULN=upper normal limit

### Comparison of GLOW and ALLIANCE – patient characteristics

In a naïve comparison of I+V and BR groups, it was concluded that patients recruited in the GLOW and ALLIANCE studies had some notable differences despite having recruited treatment naïve patients who would be fludarabine ineligible. Patients treated with I+V in GLOW had a lower proportion of patients aged over 65, fewer male patients, and slightly fewer patients with elevated lactate dehydrogenase (LDH) at baseline. GLOW I+V group appeared to have more patients with worse performance status (ECOG performance status 1 and 2) and unmutated IGHV, however, it must be noted that more than 20% of patients in GLOW study and more than 33% in the ALLIANCE study had no reported result for IGHV test. TP53 mutations were slightly more common in the ALLIANCE study. Additionally GLOW excluded patients with del17p while they were permitted in the ALLIANCE study. Information about comorbidity using Cumulative Illness rating Scale (CIRS) score and bulky disease was not collected and reported, therefore could not be used in the analysis. Beta-2 microglobulin ( $\beta$ 2-M) levels were not reported publicly with a clear threshold in the ALLIANCE study but they were collected in the dataset. Other known relevant characteristics had similar distributions in both studies.

Patient baseline characteristics for All-Treated Population (Table 7) remained generally similar to those observed in intention-to-treat populations of respective treatments with a smaller difference in proportions of unmutated IGHV patients between studies. A high missing proportion of IGHV status remained high (21%-32%) for both treatments,  $\beta$ 2-M level and TP53 mutation status was reported in all All-Treated patients in the I+V group from GLOW, but was missing respectively 2% and 4% in All-Treated patients in the BR group of ALLIANCE.

Table 7 All-Treated Population: Baseline Characteristics

	GLOW All-Treated, non-del17p I+V (n=73)	ALLIANCE All-Treated, non-del17p BR (n=155)
<b>ECOG performance status</b>		
0	34%	55.5%
≥1	66%	44.5%
<b>Deletion 11q</b>		
Yes	20.5%	20%
No	79.5%	79%
Missing	0%	1%
<b>Cytopenia at baseline*</b>	58%	61%
<b>Male</b>	49%	67%
<b>IGHV status</b>		
Unmutated	49%	38%
Mutated	30%	30%
Missing	21%	32%
<b>RAI stage</b>		
0-II	44%	50%
III-IV	56%	50%
Missing	0%	0%
<b>β2-microglobulin</b>		
≤3.5mg/L	29%	33%
>3.5mg/L	71%	65%
missing	0%	2%
<b>Age</b>		
65 - <70	26%	44%
70 - <75	40%	30%
≥75	34%	26%
<b>Creatinine Clearance</b>		
<60ml/min	37.0%	32%
60-<70ml/min	20.5%	23%
≥70ml/min	42.5%	45%
missing	0%	0%
<b>Lactate dehydrogenase</b>		
Normal	64%	59%
Elevated	36%	41%
Missing	0%	0%
<b>TP53 mutation</b>		
Yes	5.5%	5%
No	94.5%	91%
Missing	0%	4%

BR=bendamustine+rituximab; ECOG=Eastern Cooperative for Oncology Group; BR=bendamustine+rituximab; IGHV=immunoglobulin heavy-chain variable gene region; I+V=ibrutinib+venetoclax; TP53=tumor protein 53; 11q=long (q) arm of 11<sup>th</sup> chromosome

Patients who had missing values (apart from the IGHV status) were excluded from the BR group in the Base Case Population. Patients with missing IGHV status were not excluded as values were missing in both treatment groups meaning that the model would be able to adjust this category. In addition, exclusion of these patients would mean a loss of 20-30% in sample size which would be very limiting for the I+V group and would reduce the reliability of the ITC results.

### Methodology

Inverse probability for treatment weighting (IPTW) with average treatment effect in the treated population (ATT) weighting was used as the primary approach. The average treatment effect in the untreated (control) population (ATC), and average treatment effect in the combined/overall population

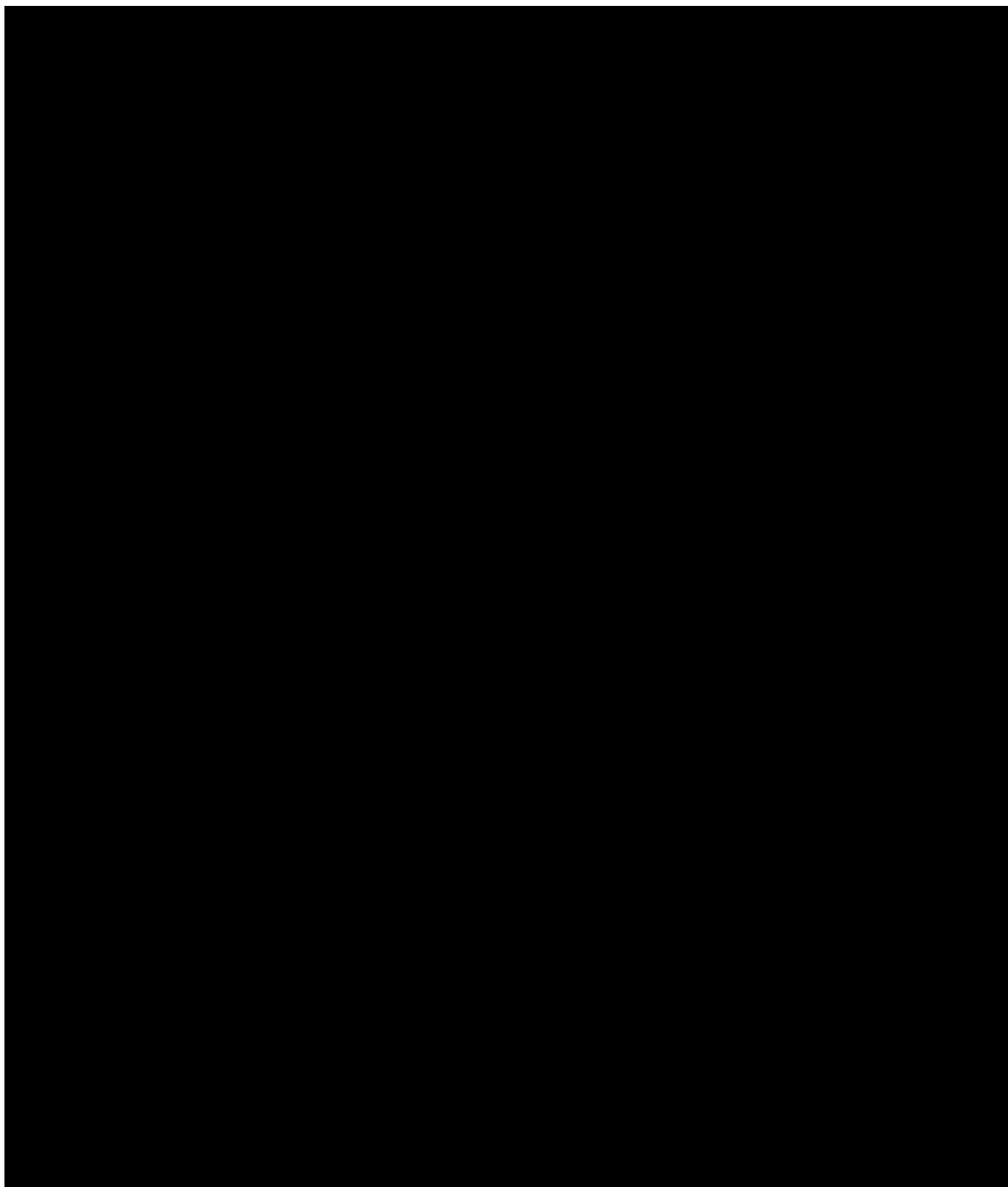
(ATO) were used to support different approaches and explore the robustness of the outcomes. A logistic regression model was used to calculate propensity scores.

The ATT weighting method was selected due to the methodological consistency with the CUA model. The CUA 'reference curve' utilizes I+V because it is the treatment of interest, and the comparator does not have more mature data compared to the GLOW study. The PFS curve for BR is constructed by applying a hazard ratio (HR) vs I+V, which implies that to correctly construct it, the BR population should be adjusted to match that of I+V patients in the GLOW study. If BR was a reference curve, then ATC weighting (adjusting I+V population to patients of BR from the ALLIANCE study) would be the methodologically appropriate way to obtain the HR for CUA.

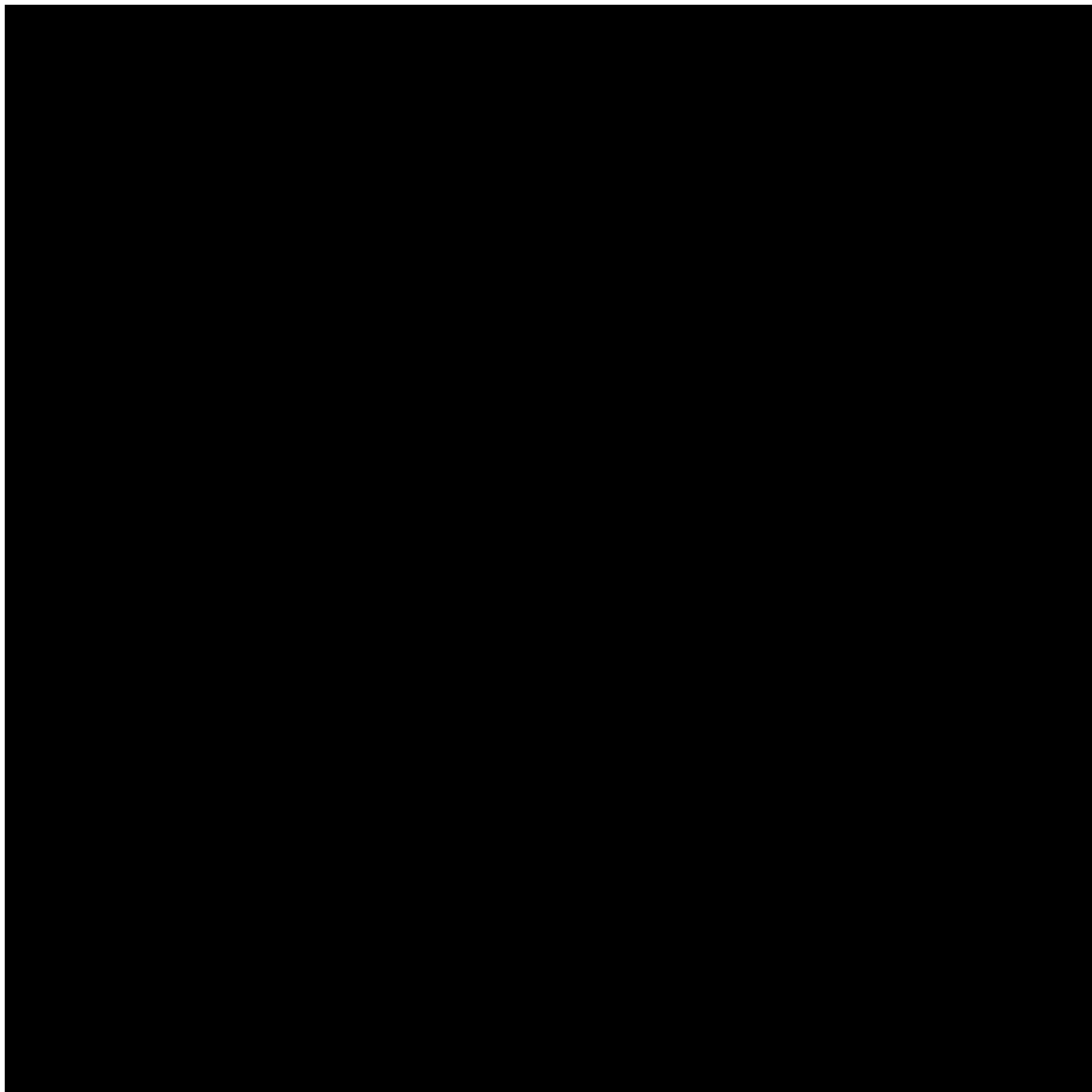
Missingness was not that high in most covariates except IGHV and TP53 mutation status. When considering imputation, it was noted that clinically there is no clear relationship between other observed covariate values and IGHV and TP53 mutation status. Therefore, according to Janssen, imputation based on other covariate values would be clinically unreliable and introduce additional bias.

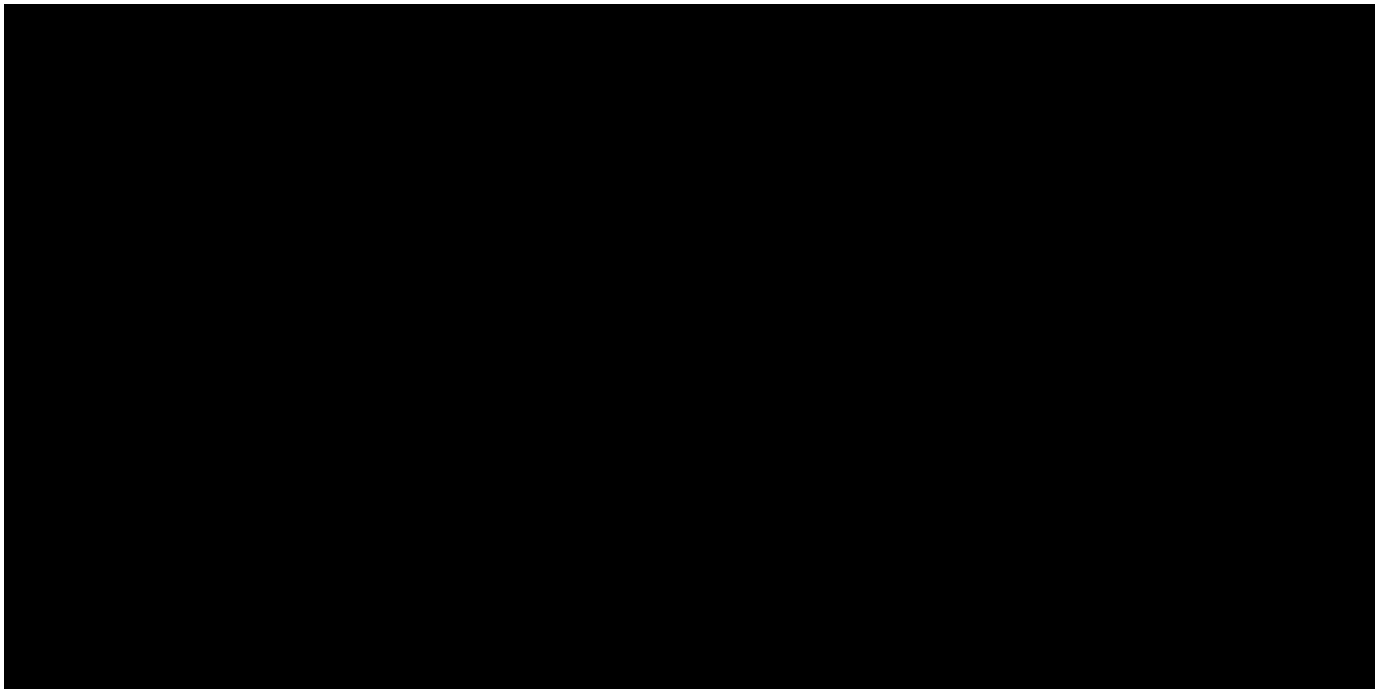
### **Results**

After applying ATT weights, the model generally achieved good covariate balance as visualized in Figure 14, top, which shows that the standardized mean differences in covariates remain between the two dashed vertical lines. After applying ATC weights, the model generally achieved good covariate balance except for del11q, serum  $\beta$ -2 microglobulin ( $\beta$ -2M) level, and TP53mut status (Figure 14, middle). The imbalance was driven by the missing values of the variables which only exist in the dataset for BR (1% missing in del11q, 2% missing in  $\beta$ -2M and 4% missing in TP53mut) but not in the dataset for I+V (0% missing for all). Exclusion of missing values in the BR arm was performed and balance was achieved for all variables in all populations (graphs were submitted but are not presented in this report).



Propensity score distribution before and after ATT and ATC weighting in the Base Case Population are presented in Figure 16 and Figure 17.

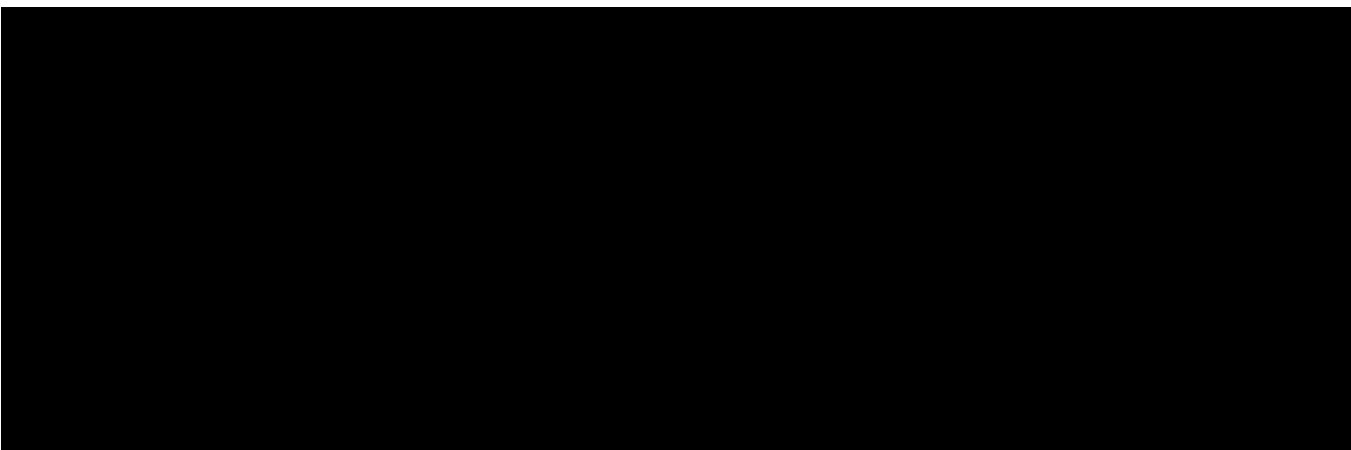




#### *Progression-free survival*

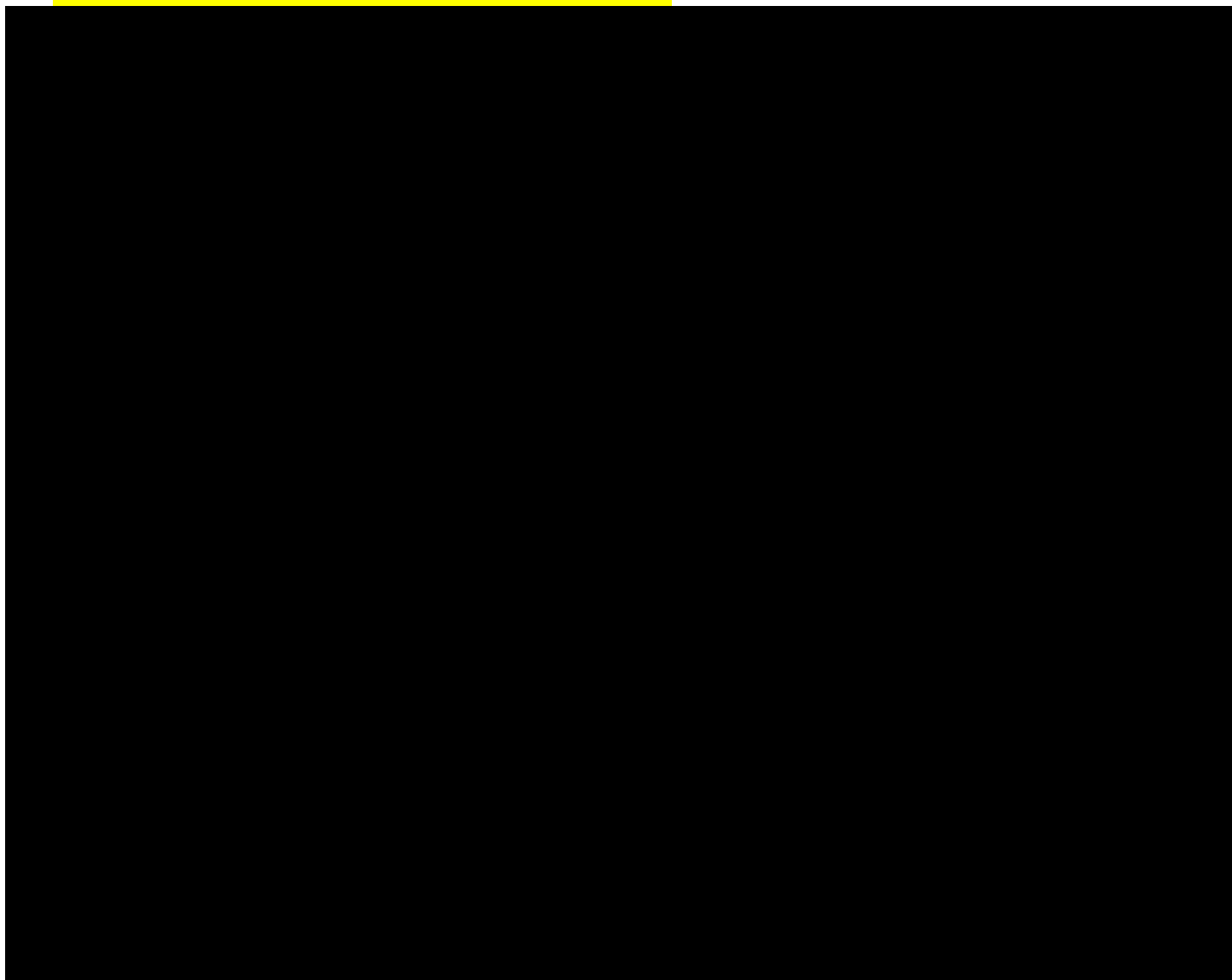
Before adjustment, I+V demonstrated a statistically significant PFS advantage over BR in the population of All-Treated patients without del(17p) (including patients with missing covariate values; [REDACTED], after excluding patients with missing covariate values from the BR group [REDACTED], and after excluding patients from either group with known TP53 mutation ([REDACTED] 1) (Table 8). After adjustment, PFS with I+V vs. BR continued to be statistically significant with ATT ([REDACTED]) and other weighting approaches in the base case analyses, and across analyses populations.

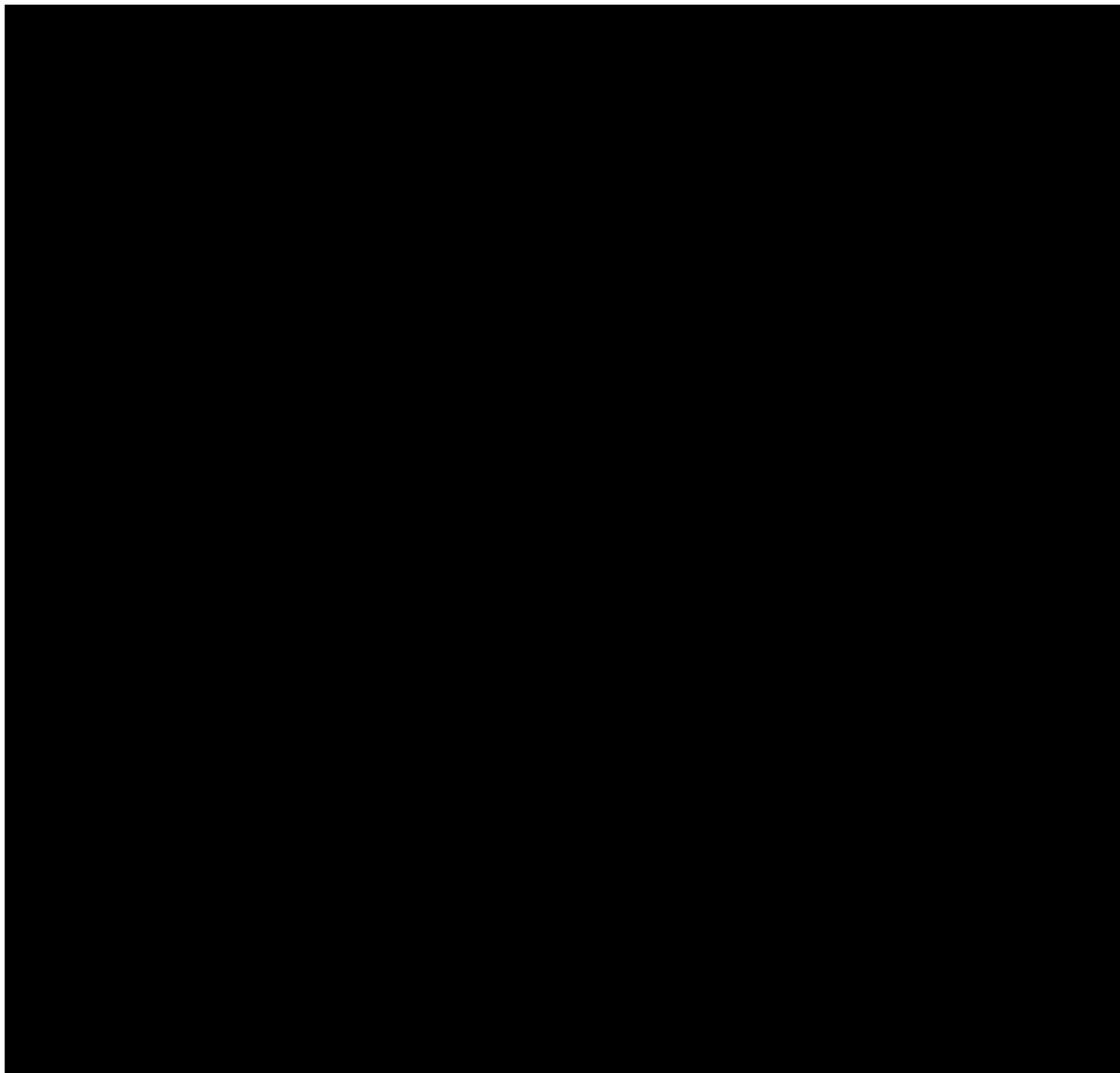
The adjusted ATT analysis after excluding patients with any missing covariate values in the BR group was used in the CUA model ([REDACTED]). This corresponds to a hazard ratio of 3.45 (1/0.29) for BR vs. I+V applied in the model.



\* ATT is used in the economic modelling

Abbreviations: ATC = average treatment effect in the control population; ATO = average treatment effect in the combined/overall population; ATT = average treatment effect in the treated population; BR = bendamustine + rituximab; CI = confidence interval; HR = hazard ratio





*Overall survival*

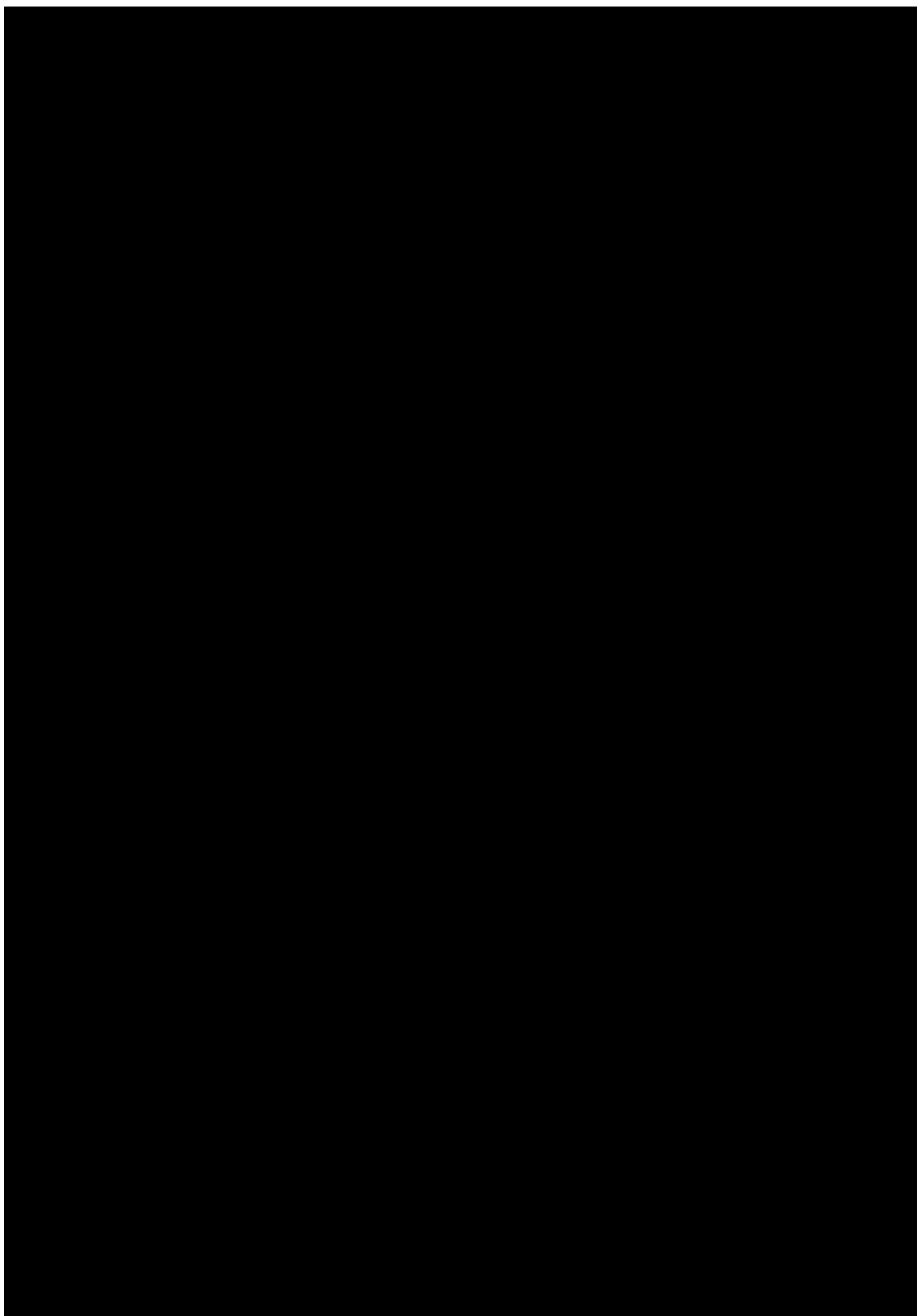
Low and similar rates of OS events were observed in both I+V and BR groups before adjustment (7% and 8%, respectively) in All-Treated Population and remained generally similar after adjustment regardless of weighting approach (Figure 21).

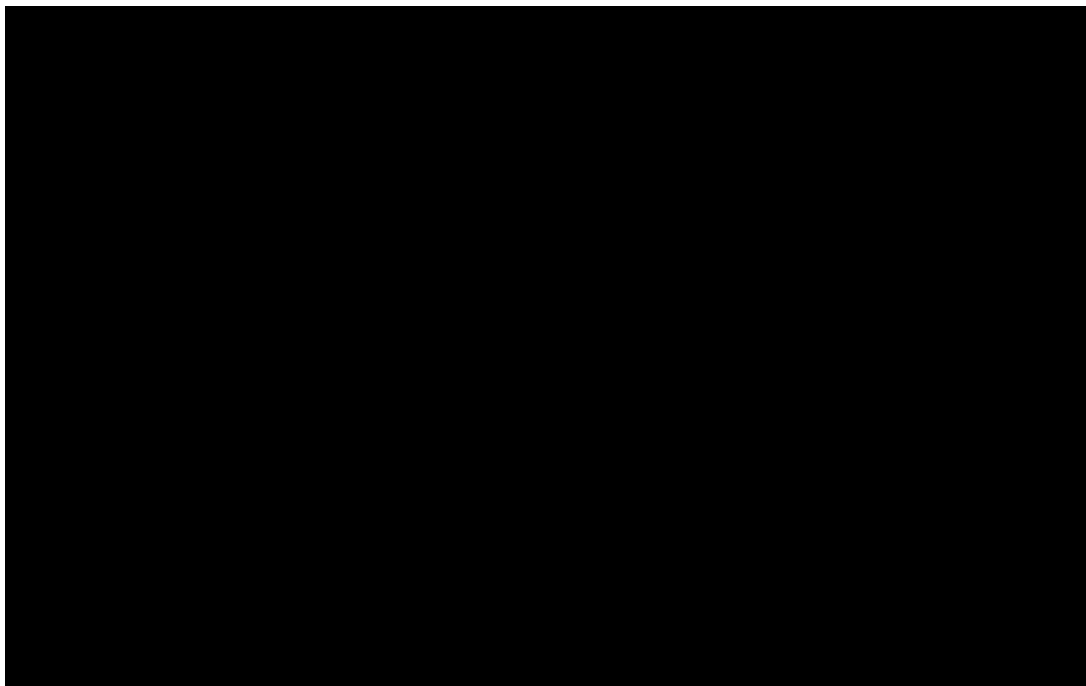


***Proportional hazard assumption***

Inverse probability for treatment weighting (IPTW) with average treatment effect in average treatment effect in the treated population (ATT) weighting was used as the primary approach in the model.

The Schoenfeld residuals plots for the base case did not suggest a violation of the proportional hazards assumption for PFS(INV) Figure 22). Upon request, Janssen submitted log cumulative hazard plots that show crossing of the curves (Figure 23 and Figure 24).





### **DMP assessment**

#### ***Selection of GLOW and ALLIANCE***

The Phase III GLOW study was a marketing authorization study for 1L fixed dose I+V in the unfit population. As the study compared I+V vs ChI+Ob, an SLR had to be conducted to identify sources of BR data in the unfit population.

Several studies have included BR as a treatment for the unfit population; however, the BR arm of the phase III ALLIANCE study (A041202; NCT01886872) was selected for comparison with I+V because Janssen had access to individual patient-level data (IPD) (38-month follow-up data were available to Janssen (Woyach et al., 2018); 55-month follow-up data are not available to Janssen) (Woyach et al., 2021a). The other two identified studies were an RCT of BR vs R-ChI with accrual from 2010 to 2014 (36), and a recent SEQUOIA trial of zanubrutinib vs BR with accrual from 2017 to 2019 (ref). The SEQUOIA trial had very similar inclusion criteria to GLOW and its inclusion in the ITC would be of value. The most recent SEQUOIA results show that at a median follow-up of 43.7 months (range, 0-60.0) a median PFS was 42.2 months (95% CI, 38.4-49.8) for those administered BR (n = 238; HR, 0.30; 95% CI, 0.21-0.43; P < .0001) in patients without 17p deletions (cohort 1). The 42-month PFS rates was 50.0% for the BR arm (ref). This is similar to the BR arm in ALLIANCE (47% at 48 months) (13).

Janssen chose ALLIANCE over other trials due to the availability of IPD. DMP believes that other studies would also be a good source of BR data but acknowledges that the availability of IPD is an advantage.

#### ***Comparison GLOW and ALLIANCE***

ALLIANCE was a randomized, open-label, phase III study of I+R vs ibrutinib vs BR in patients above ≥65 years old in untreated CLL/SLL and no del(17p). Ibrutinib was administered until unacceptable toxic effects or disease progression. The study started in 2013 and is ongoing ([NCT01886872](#)). The ITC analysis was based on the data cutoff with a median follow-up of 38 months (6) due to the availability of IPD. The median PFS was 43 months for BR, and the HR was 0.40 (0.27-0.60) for I+R vs BR, or 0.37 (0.25-0.56) for ibrutinib vs BR. Updated results based on a median follow-up of 55 months have been published. At the newest data cutoff, the median PFS was 44 months in the BR arm and was not reached for the ibrutinib arm or the I+R arm. The HR of PFS for ibrutinib vs. BR was 0.36 (95% CI:0.26-0.52; P<0.0001) and was

similar for I+R vs. BR (HR = 0.36: 95% CI 0.25-0.51: P<0.0001). The 48-month PFS estimate was 47% for BR and 76% for ibrutinib and for I+R. With a median follow-up of 55 months, there were no significant differences in OS between arms. Patients in the BR group who had disease progression could cross over to receive ibrutinib within 1 year after progression. The treatment switch possibility is not expected to affect PFS to a large extent, but given the open-label design, an assessment bias cannot be excluded.

GLOW was a randomized, open-label, phase III study of fixed-duration I+V vs Chl+Ob in older patients and/or those with comorbidities with previously untreated CLL (8). The study started in 2018 and is ongoing ([NCT03462719](#)). For the primary endpoint, disease progression was confirmed by an independent review committee (IRC), to minimize bias from an open-label design. With a median follow-up of 46 months I+V was superior to Chl +Ob, with a HR of 0.201 (95% CI: 0.129, 0.315; p<0.0001). The 48-month PFS rates in the extended follow-up for the I+V and Chl +Ob arms were 72.9% and 18.5%, respectively. The OS HR was 0.487; 95% CI: 0.262, 0.907, nominal p-value =0.0205), with the estimated 42-month OS rates were 87.5% and 77.6% for patients receiving I+V and Chl+Ob, respectively. With a median follow-up of 52 months, the PFS HR was 0.229 (0.151, 0.348; nominal p<0.0001). Janssen chose to use the 34.1-month data-cut for GLOW due to the unavailability of more mature data for ALLIANCE. DMP would prefer the most up-to-date data in the ITC but accepts the data-cut for GLOW due to the alignment in the median follow-up time in ALLIANCE.

The ITC was based on investigator-assessed PFS as opposed to independent review committee (IRC)-assessed PFS, based on data availability (Table 9). Particularly, IRC assessed PFS only in the GLOW study (up to 46 months data-cut) but not in the ALLIANCE study. DMP notes that the investigator-assessed PFS rate is aligned with the IRC-assessed PFS rate in GLOW, and for consistency with ALLIANCE it is appropriate to use the same endpoint definition. Investigator-assessed PFS is therefore accepted.

*Table 9 PFS Rates in GLOW for I+V and ALLIANCE for BR (naïve overview, no matching). Datasets used in the ITC are marked in bold.*

Trial	Investigator assessed, all patients	Independent Review Committee, all patients	PFS month observed	Data-cut/median time on study
				s
GLOW I+V	74.3%	74.6%	42m	46.1 months
GLOW I+V	69.7%	Not assessed	48m	52 months
ALLIANCE B+R	<b>74%</b>	Not assessed	24m	38 months
ALLIANCE B+R	47%	Not assessed	48m	55 months

ALLIANCE included patients with intermediate or high-risk Rai stage CLL, including patients with del 17p, whereas GLOW included CLL/SLL patients with any Rai stage without del 17p. There were also differences in the inclusion criteria concerning the level of liver enzymes and platelet count. The availability of patient-level data allowed Janssen to select patients with similar inclusion criteria for the Base Case Population which is an advantage. When compared to the original study population, but without del17p mutation, the sample size dropped from 106 to 73 for I+V and from 175 to 155 for BR. Although the sample loss is substantial for I+V, it is considered sufficient for the PS weighting.

There were some differences between the BR arm from ALLIANCE and the I+V arm from GLOW in the Base Case Population (Table 7). Patients in the BR group had a higher proportion of younger patients (65 ≤70 years old; 44% vs 26%), a higher proportion of ECOG of 0 (55.5% vs 34%), a lower proportion had unmutated IgHV status (38% vs 49%, but the proportion of missing IgHV data was higher in the BR group: 32% vs 21%), a higher proportion had Rai stage 0-II (50% vs 44%), and there was a higher proportion of males (67% vs 49%). On the other hand, TP53 mutation and del(11q) proportions were similar. Overall, there was a moderate imbalance in patient characteristics. Janssen has not presented patient

characteristics with patients with missing covariate values excluded (Janssen's base case). However, PS distribution and standardized mean difference plots have been presented.

### ***Propensity score methodology***

DMP agrees that naïve comparisons of single arms from two different studies have a high risk of bias and are unreliable. Access to patient-level data from the studies and the possibility of conducting a variable-adjusted analysis is potentially an advantage. However, such analyses should not introduce more assumptions and uncertainties.

Janssen chose the inverse probability for treatment weighting (IPTW) approach for their PS-based ITC as opposed to matching. DMP agrees that the IPTW approach is more suitable as it leverages information from all patients rather than a limited subset of patients as is the case with matching.

All prognostic factors and effect modifiers should be included in the analysis. Janssen included all available variables which is a reasonable approach that avoids the selection of variables that can benefit the treatment effect.

Janssen has conducted several propensity score-based analyses to align the patient populations between the I+V arm of GLOW and the BR arm of ALLIANCE. In the base case analysis, Janssen has excluded patients with missing covariates, mainly those with a missing mutation status. Apart from the IGHV status which was missing to a large extent in both groups, missing data were only present in the BR group. Janssen chose not to exclude patients due to the missing IGHV status due to the large sample size loss. DMP agrees that the sample loss would especially affect the I+V group which was already small (N=73). It is understood that for PS weighting, the missing IGHV values were treated as an IGHV category itself. This is a pragmatic approach, but it does not eliminate the problem of an unknown IGHV status. Exclusion of patients with other missing values (only in the BR group) did not affect the standardized mean differences under the ATT estimand, but improved the standardized mean differences under the ATC estimand. As the proportion of missing data in the BR group (apart from the IGHV status) was minimal, the exclusion of patients with missing data did not affect the results to a large extent. Overall, the exclusion of patients with missing data is accepted.

Janssen has submitted a sufficient description of the studies, PS distribution plots, and the standardized mean difference plots that allowed the assessment of the positivity, overlap, and balance assumption (35). Specifically, both the GLOW and ALLIANCE studies were conducted in the population ineligible for FCR due to age and/or due to comorbidity status. The PS distribution plot shows some good overlap before matching, although extreme propensity scores of 0 for BR in a small proportion of patients are noted. The exclusion of patients with missing covariate values removed the outliers. After weighting, the distribution of propensity scores was similar between the groups. The populations in the compared groups were sufficiently balanced after adjustment for confounding.

Janssen selected the ATT estimand for their base case based on the methodological consistency with the CUA model. The CUA 'reference curve' utilizes I+V (based on the median follow-up of 46 months) because it is the treatment of interest, and the comparator does not have more mature data compared to the GLOW study. If BR was a reference curve, then ATC weighting (adjusting I+V population to patients of BR from ALLIANCE) would be the methodologically appropriate way to obtain the HR for CUA. DMP partially agrees with this argument but notes that it only holds if the modeling of the effect in the CUA model is HR-based. Modeling based on HR is only appropriate if the proportional hazard (PH) assumption is met and if there is a clinical rationale for a constant treatment effect over time. Given the crossing of curves in the log cumulative hazard plot (Figure 23 and Figure 24), DMP concludes that the PH assumption does not hold. Consequently, the argument supporting the ATT estimator is no longer relevant. Ideally, the choice

of the estimator should be pre-specified in the protocol and should be based on its relevance to the Norwegian clinical practice.

### **ITC results**

The unadjusted comparison showed that I+V decreased the hazard of progression by 66% (All-treated) or 65% (All-treated, excluding patients with missing covariates). Table 8 shows that PS-adjusted hazard ratios vary between 0.20 and 0.29. Janssen chose the ATT estimand which has the highest HR of 0.29 (95%CI 0.15-0.56).

Among the three estimands, the sample size remained unchanged under the ATT and ATC estimands (73 pts in the I+V group and 133 pts in the BR group, Base Case Population). However, it decreased substantially (to 43 patients in each group) under the ATO estimand. In that sense, the ATT and ATC weighting produce more reliable estimates of the relative effect.

DMP has attempted to validate the ITC results externally by using data from the literature. The SEQUOIA trial of zanubrutinib (an BTK inhibitor) vs BR had very similar inclusion criteria to GLOW (37). The most recent results show the 42-month PFS rates were 82.4% for the zanubrutinib arm and 50% for the BR arm, which is similar to the ITC results presented in Figure 18 and Figure 19.

### **Conclusions**

The ITC between I+V and BR is based on the open-label randomized studies GLOW and ALLIANCE. The selection of ALLIANCE was based on the availability of patient-level data which is supported. However, it is noted that other studies could have been a good source of BR data. The ITC was based on the investigator-assessed PFS which is problematic in open-label studies due to the risk of bias. PFS assessed by an independent review committee (IRC) was available in GLOW (but not in ALLIANCE), and it produced similar PFS rates to the investigator-assessed PFS. DMP accepts investigator-assessed PFS due to consistency across the studies. In addition, Janssen had only access to the earlier data-cut for ALLIANCE, and to align follow-up times between the studies, the company chose a similar data-cut for GLOW. DMP would prefer the most up-to-date data for the ITC but acknowledges the arguments provided by Janssen.

DMP concludes that the assumptions behind the PS analysis (the positivity, overlap, and balance assumptions) are met. Before weighting, there were some differences in patient characteristics between the I+V and BR groups. The PS distributions had moderate *common support* (i.e. overlap). After weighting, the overlap in PS distributions was substantial which was reflected in good covariate balance between the groups under all the estimands. The exclusion of patients with missing covariate values in the BR group only slightly decreased the sample size. It also removed patients with extreme PS scores (due to data missingness) and allowed for achieving an even better balance in patient characteristics. DMP accepts Janssen's base case population for the ITC.

Three analyses under the ATT, ATC and ATO estimands were conducted and produced various PFS HRs of between 0.21 (ATC) to 0.29 (ATT) for the Base Case Population. Janssen chose the ATT estimand based on methodological consistency with how the PFS treatment effect is applied in the CUA model. Specifically, an HR (as derived from the ITC) is applied to the reference curve of I+V as this is the relevant treatment. However, since the PH does not seem to hold, and consequently the use of HR-based modeling is not appropriate, the choice of the ATT estimand is not considered justified. DMP chooses to model the treatment effect directly from the KM curves as obtained from the ATC and ATT weighting to reflect the uncertainty around the relative effect. The ATO estimand was also considered but the sample size loss is substantial and the ITC results are less reliable.

## Appendiks 5: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning

### Generelt

Tabell 43. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. Legemiddelverket's retningslinjer	Levert av <firma?>
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja, men ikke Quantile-Quantile-plot
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja, men ikke for alt, og levert på forespørsel for individuelle tilpassede funksjoner
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra CAPTIVATE, GLOW og ALLIANCE og de ulike parametriske kurvene	Ja, men levert på forespørsel for individuelle tilpassede funksjoner
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra <studienavn> (for alle parametriserte endepunkter)	Ja, men levert på forespørsel
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

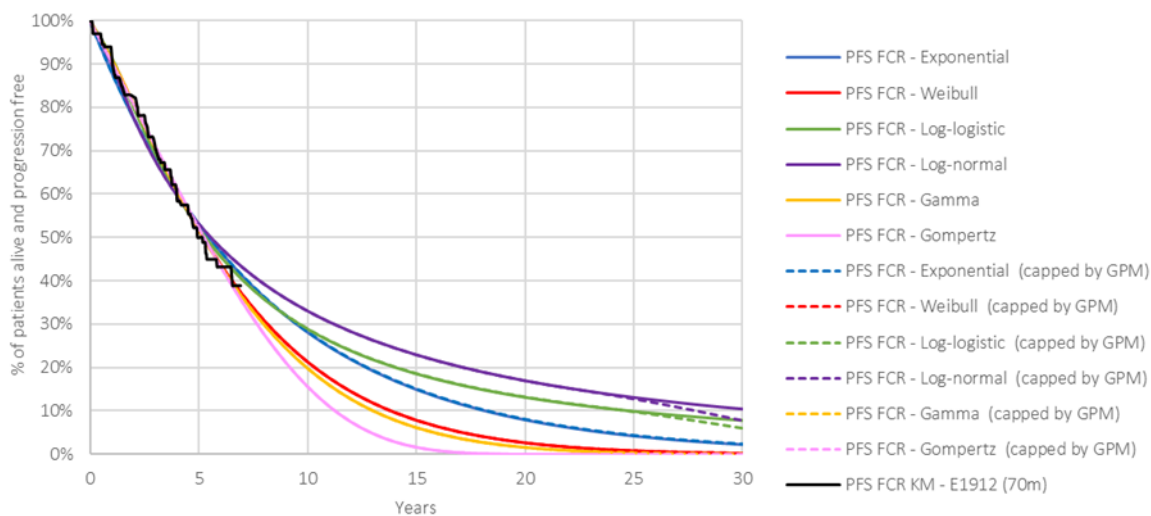
### PFS1- populasjon egnet for FCR

#### Modellering basert på en konstant behandlingseffekt

Table 10. Goodness-of-fit Statistics (AIC/BIC) for the parametric Models Fitted to INV PFS KM data for FCR in ECOG1912.

Distribution	AIC	BIC	Median PFS without capping (years)
Exponential	449.61	452.75	5.47
Weibull	447.88	454.14	5.21
Log-logistic	449.31	455.57	5.31
Log-normal	454.26	460.52	5.56
Generalised Gamma	449.89	459.24	5.21
Gompertz	448.47	454.73	5.25

Abbreviations: AIC = Akaike information criteria; BIC = Bayesian information criteria; FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; INV = investigator-assessed; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival



Figur 26 PARAMETRIC MODELS OVERLAYING THE OBSERVED INV PFS KM DATA FOR FCR FROM ECOG1912 WITH AND WITHOUT CAPPING FOR UK GENERAL POPULATION MORTALITY\*.

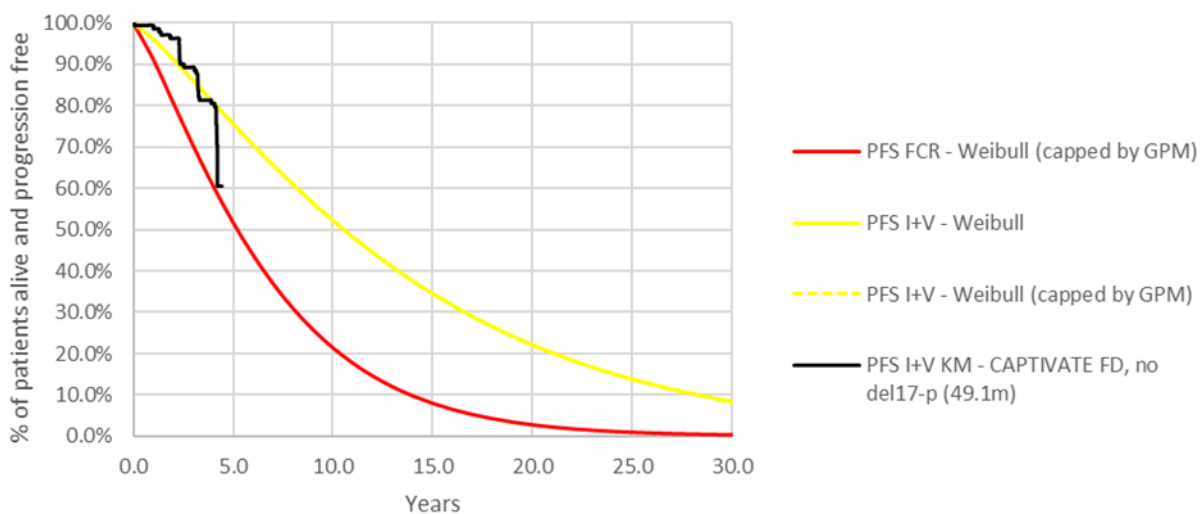
\*In the model, the PFS curve is capped by Norwegian general population mortality  
 Abbreviation: FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; INV = investigator-assessed; UK = the United Kingdom

Table 11. Landmark PFS Estimates for the FCR INV PFS Data from ECOG1912 when Capped by UK GPM\*.

Distribution	1-year	2-year	5-year	10-year	15-year	20-year	30-year
Exponential	88.1%	77.7%	53.2%	28.3%	15.0%	8.0%	2.2%
Weibull	91.3%	80.8%	51.9%	21.5%	8.0%	2.7%	0.3%
Log-logistic	91.6%	80.2%	52.3%	29.0%	18.7%	13.2%	6.0%
Log-normal	90.0%	77.8%	53.2%	33.1%	23.0%	17.0%	7.8%
Generalised Gamma	91.3%	81.0%	51.9%	20.0%	6.3%	1.7%	0.1%
Gompertz	90.5%	80.9%	52.4%	15.8%	1.7%	0.0%	0.0%

\*In the model, the PFS curve is capped by Norwegian general population mortality





Figur 27 I+V PFS Capped by UK GPM Derived from the HR vs. FCR Reference Curve (ATC analyses).

\*In the model, the PFS curves are capped by Norwegian general population mortality

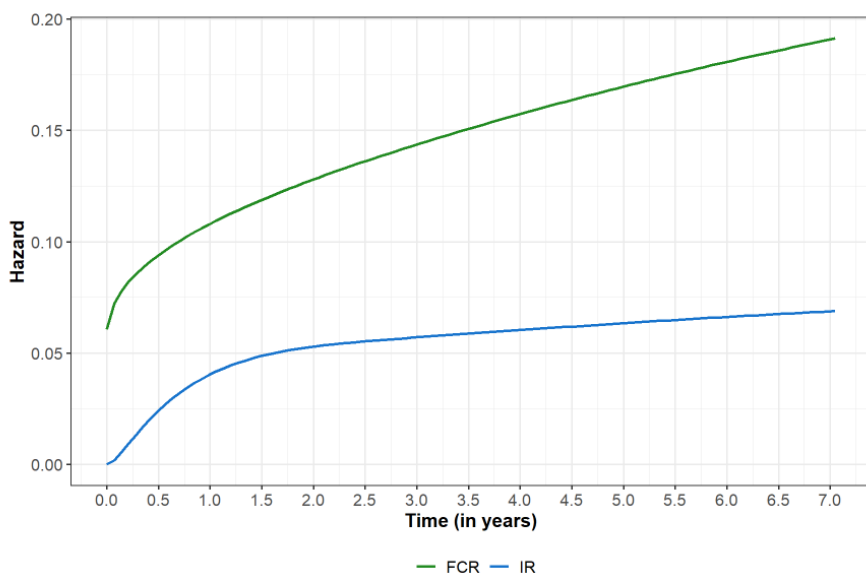
Abbreviations: FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FD = fixed duration cohort; del(17p) = deletion of 17p; GPM = general population mortality; HR = hazard ratio; I+V = ibrutinib + venetoclax; ATC = Inverse probability for treatment weighting (IPTW) with average treatment effect in the untreated (control) population

Table 12. Landmark PFS estimates for I+V PFS from CAPTIVATE FD non-del(17p) derived from the FCR reference curve.

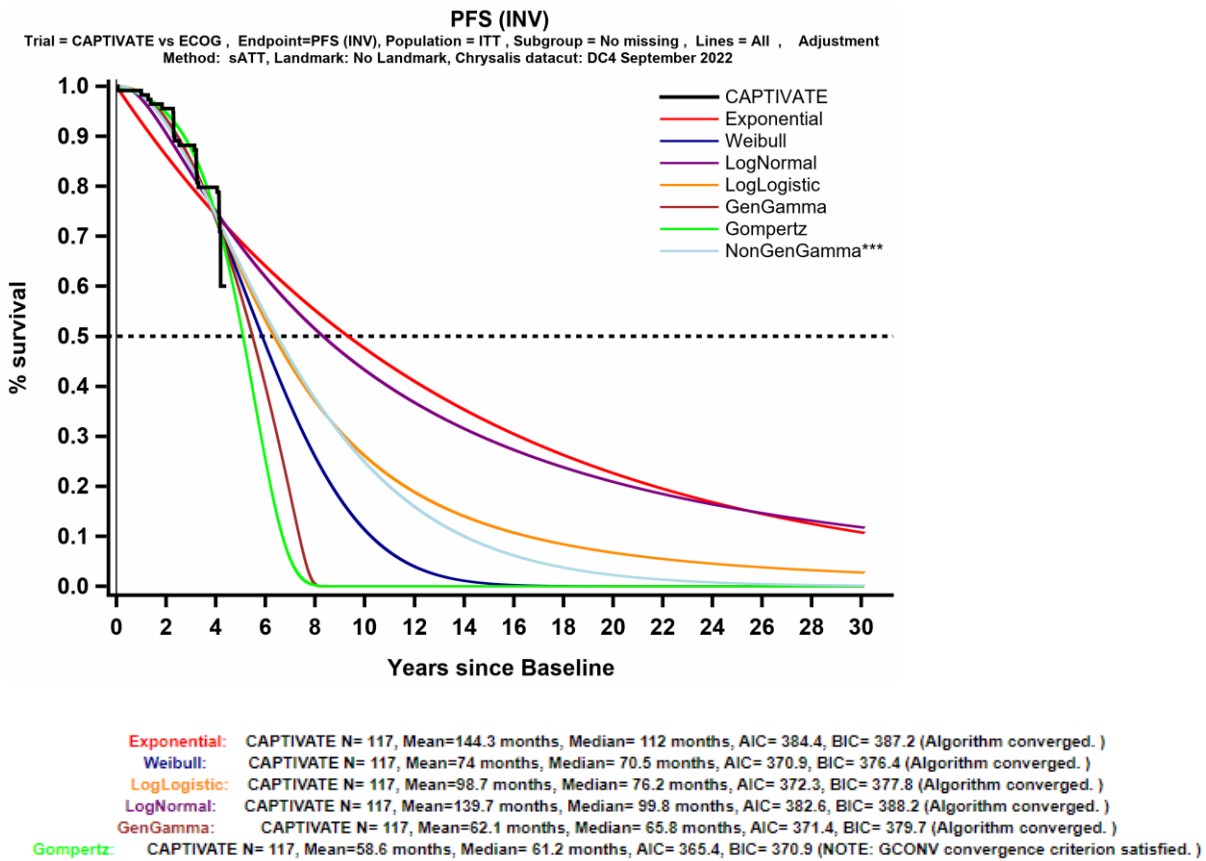
Distribution	1-year	2-year	5-year	10-year	15-year	20-year	30-year
Weibull for FCR reference curve	96.1%	91.1%	75.0%	51.0%	33.0%	20.7%	7.2%
External validation:			ECOG1912 I+R arm: 78%				

Abbreviations: FCR = fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FD = fixed-duration cohort; del(17p) = deletion of 17p; I+R = ibrutinib + rituximab

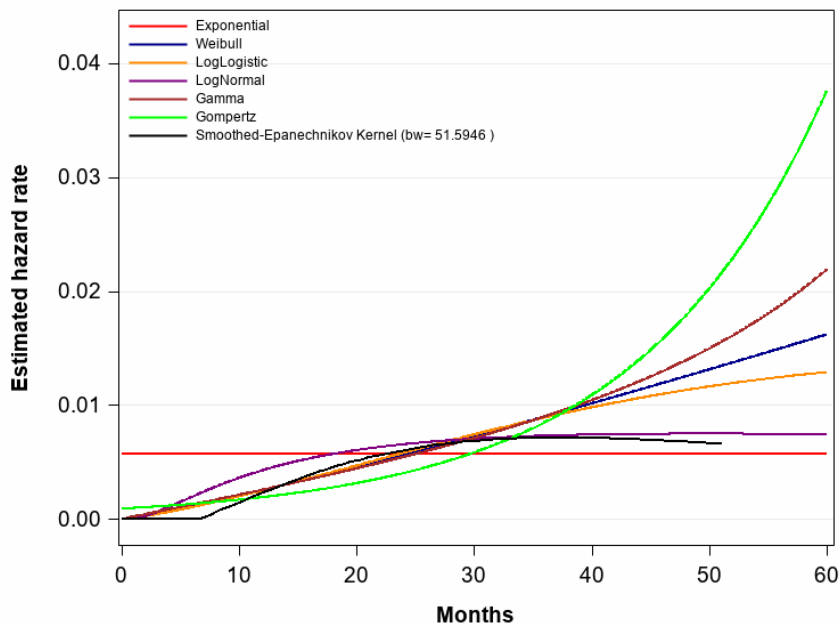
Parametriske modeller tilpasset uavhengig til ATT- og ATC-vektede KM-kurver



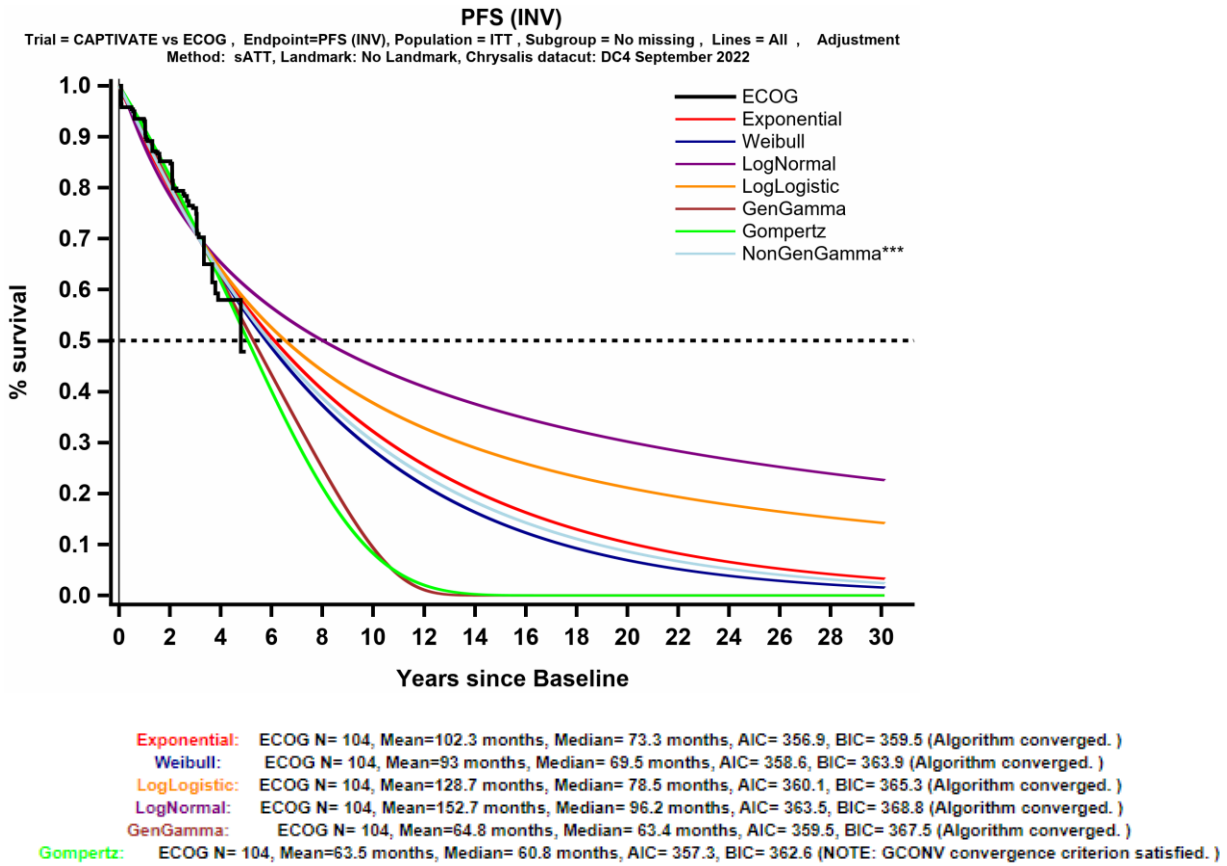
Figur 28 E1912 FCR and IR: Smoothed hazard plot PFS for ITT population (n=175)



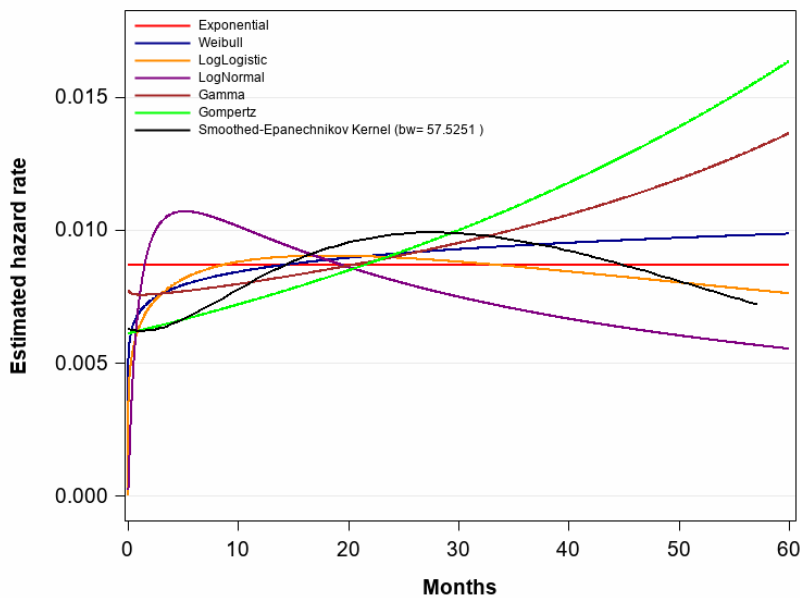
Figur 29 CAPTIVATE FD ATT individual fit



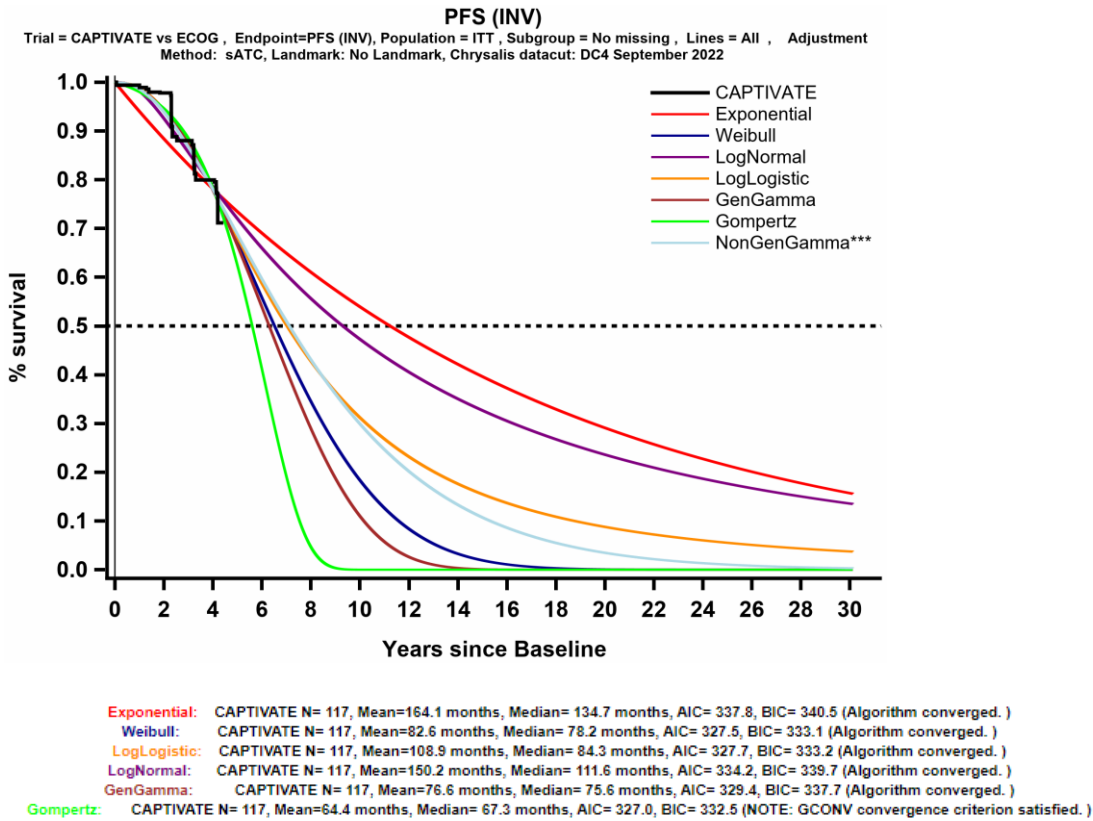
Figur 30 I+V (CAPTIVATE FD non del17p with no missing covariates) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATT



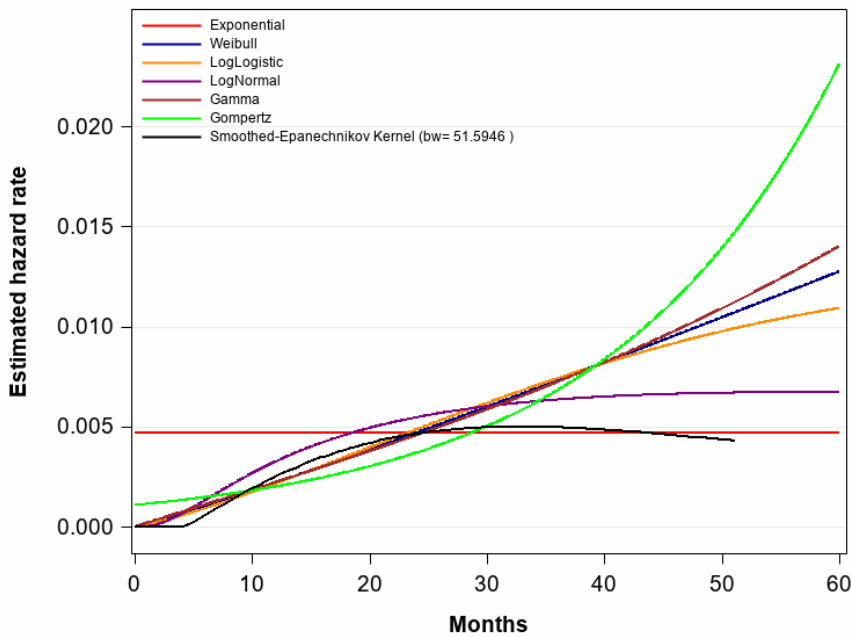
Figur 31 ECOG1912 FCR ATT individual fit



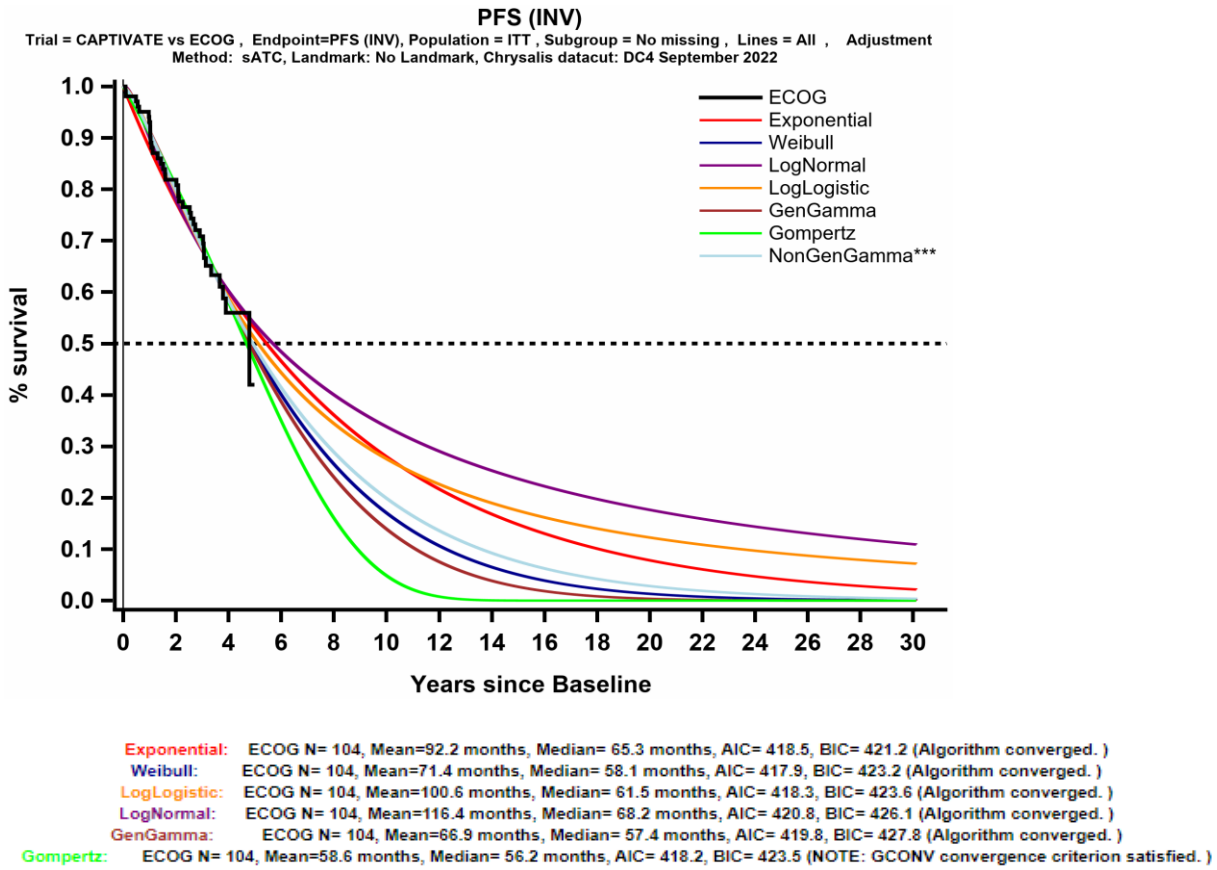
Figur 32 FCR(ECOG1912) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATT



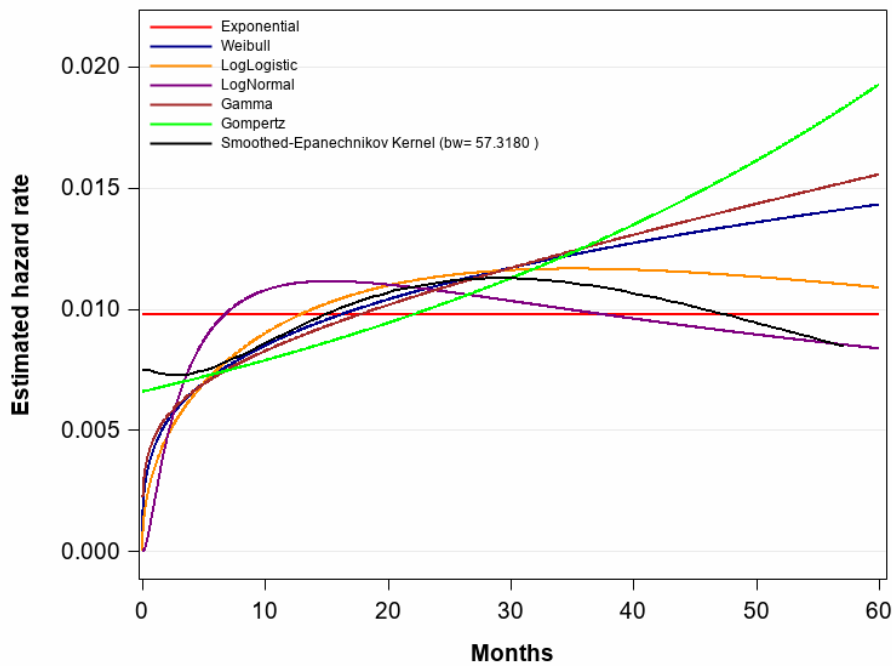
Figur 33 CAPTIVATE FD ATC individual fit



Figur 34 I+V (CAPTIVATE FD no del17p with no missing covariates) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC



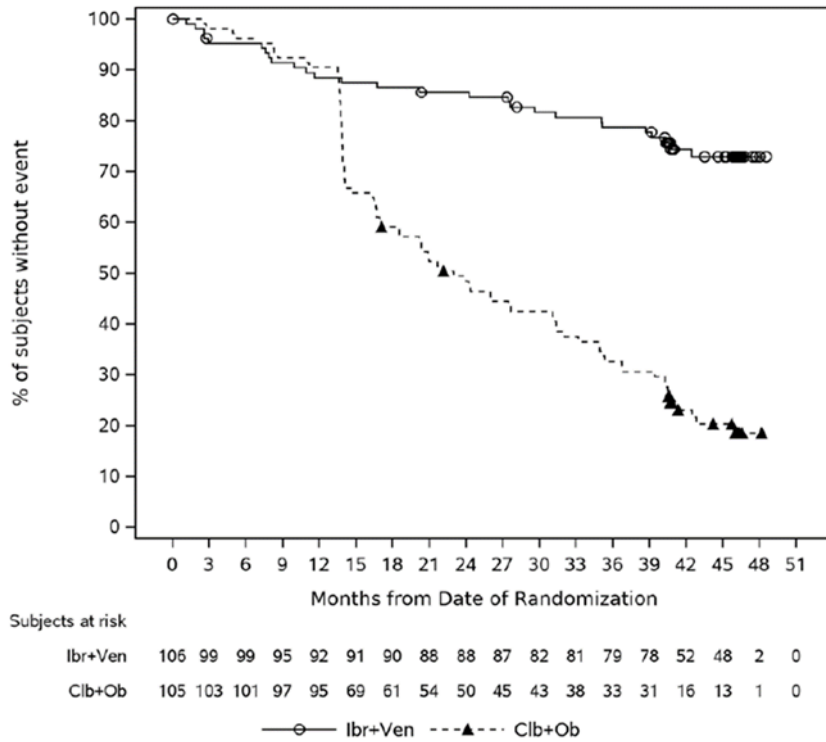
Figur 35 ECOG1912 FCR ATC individual fit



Figur 36 FCR(ECOG1912) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC

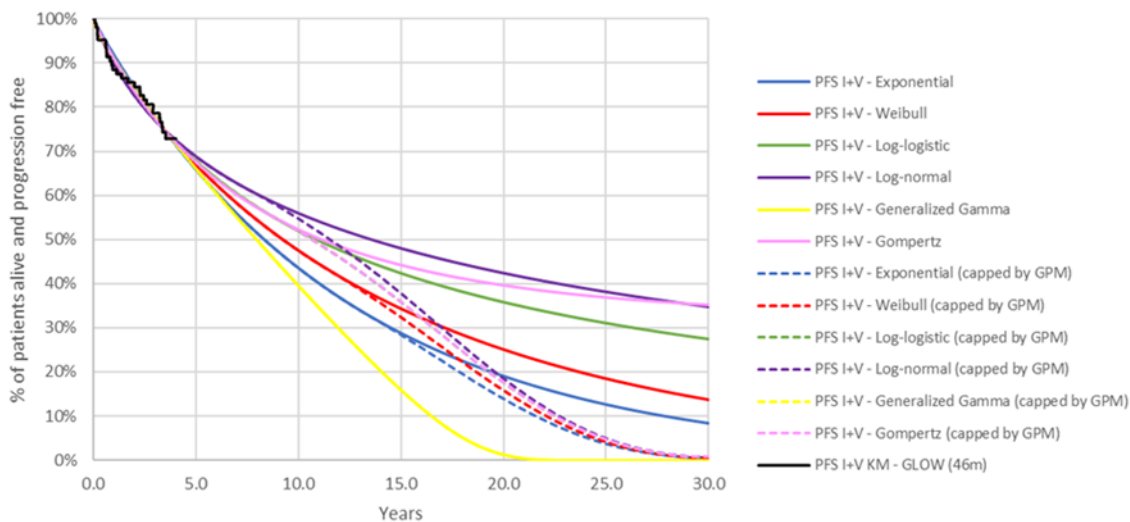
**PFS1- populasjon uegnet for FCR**

Modellering basert på en konstant behandlingseffekt



Figur 37 OBSERVED INV PFS DATA EXTENDED FOLLOW-UP (46M) OF THE GLOW TRIAL.

Abbreviations: Clb = chlorambucil; Ibr = ibrutinib; Ob = obinutuzumab; Ven = venetoclax



Figur 38 PARAMETRIC MODELS OVERLAYING THE OBSERVED INV-ASSESSED PFS KM DATA FOR I+V.

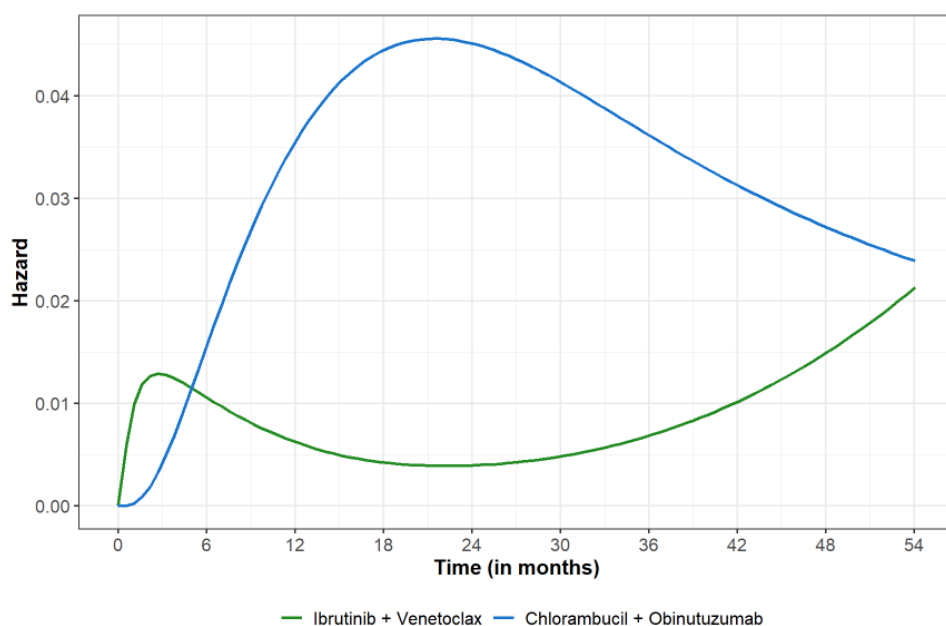
\*In the model, the PFS curves are capped by Norwegian general population mortality. Abbreviations: GPM = general population mortality; I+V = ibrutinib + venetoclax; INV = investigator; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival

Table 13. Goodness-of-fit Statistics (AIC/BIC) for the Independent Parametric Models Fitted to INV-assessed PFS Data for I+V.

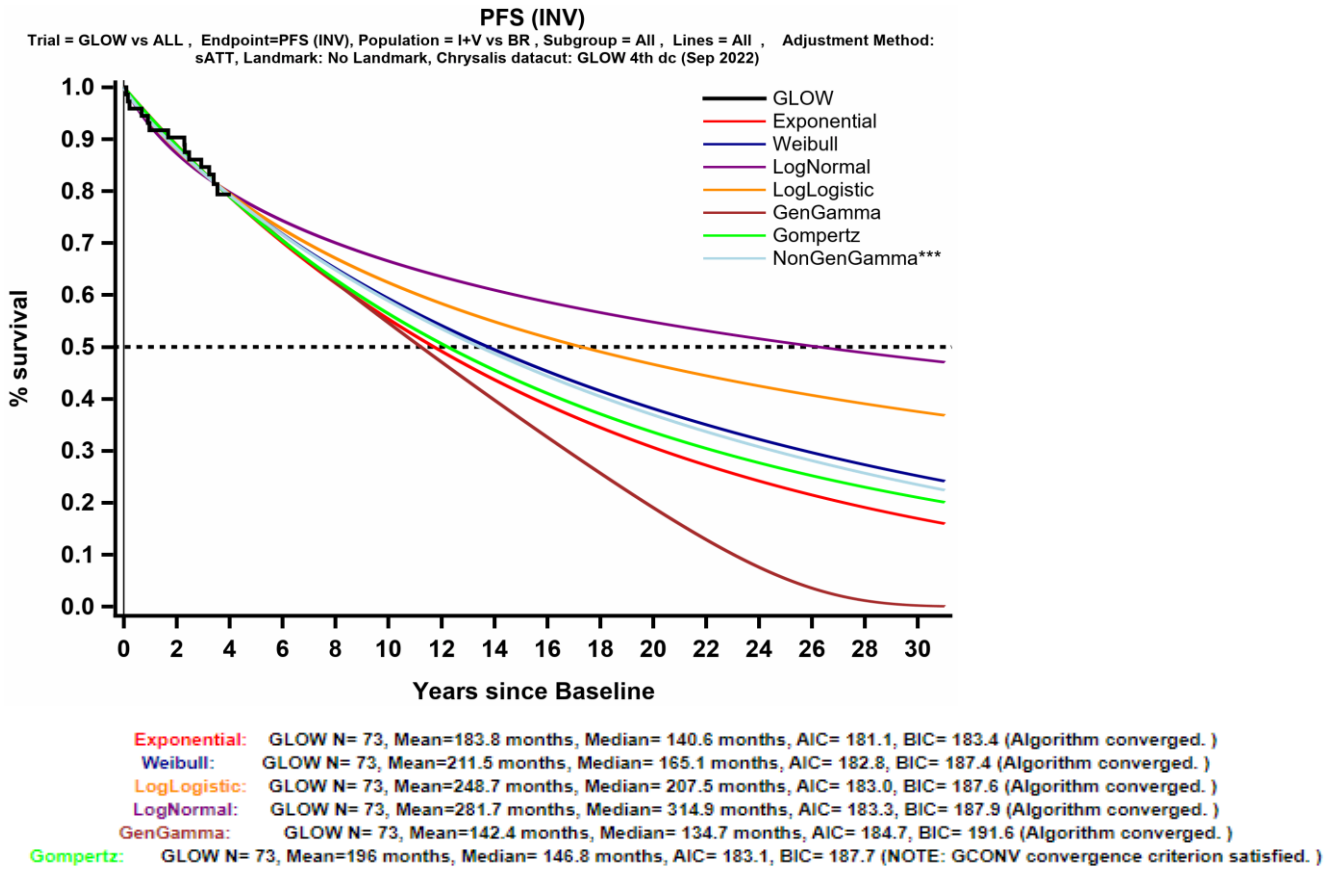
Distribution	AIC	BIC	Median PFS without capping for GPM (Years)
Exponential	329.06	331.68	8.34
Weibull	330.77	335.98	9.25
Log-logistic	330.81	336.02	10.90
Log-normal	330.43	335.64	13.53
Generalized Gamma	332.92	340.67	7.98
Gompertz	330.91	336.12	11.2

Abbreviations: AIC = Akaike information criteria; BIC = Bayesian information criteria; GPM = general population mortality; PFS = progression-free survival

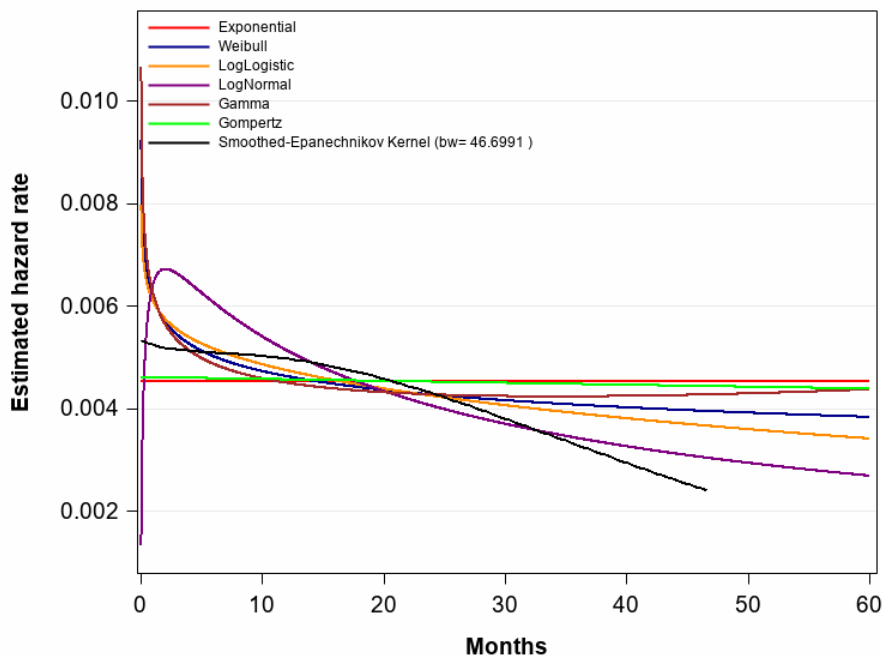
### Parametriske modeller tilpasset uavhengig til ATT- og ATC-vektede KM-kurver



Figur 39 GLOW I+V and Chlorambucil + Obinutuzumab (C+O): Smoothed hazard plot PFS for I+V ITT population (n=106) and for GLOW C+O ITT population (n=105)

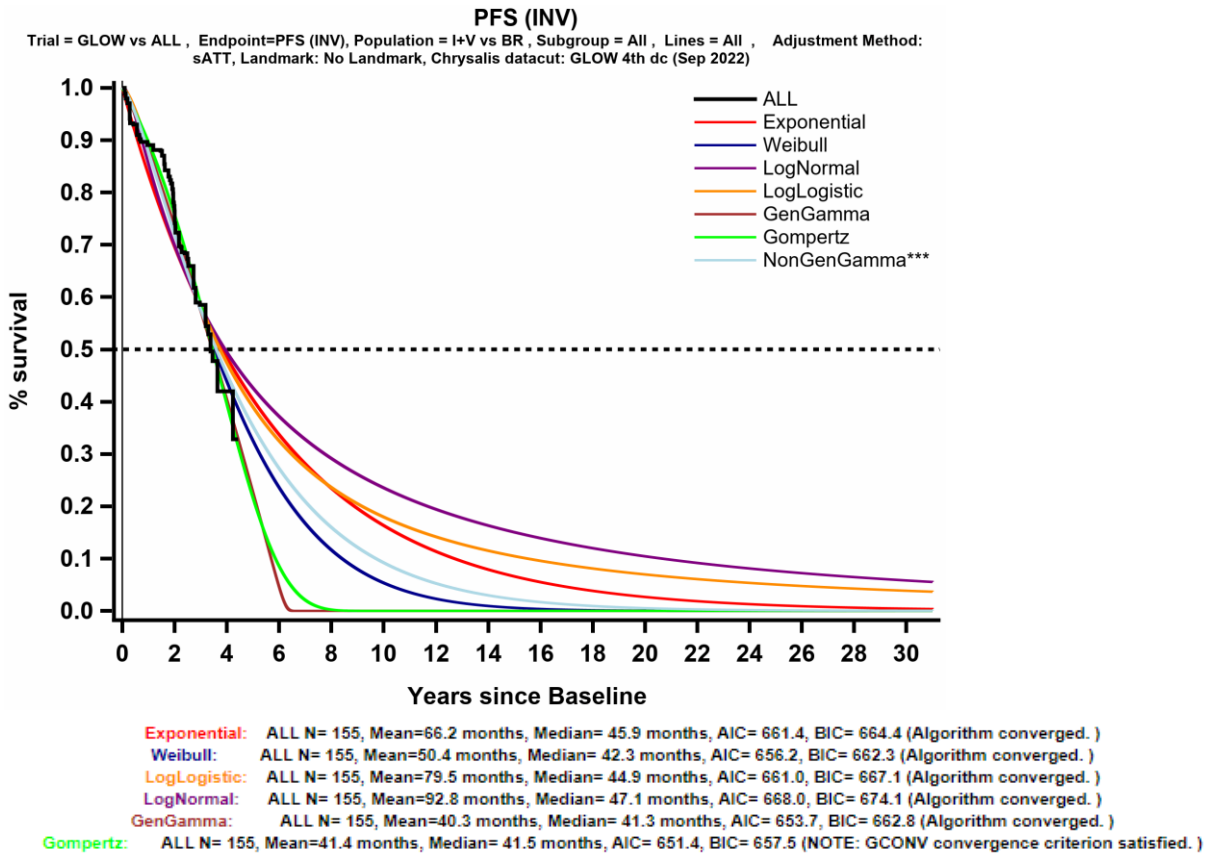


Figur 40 I+V GLOW ATT individual fit

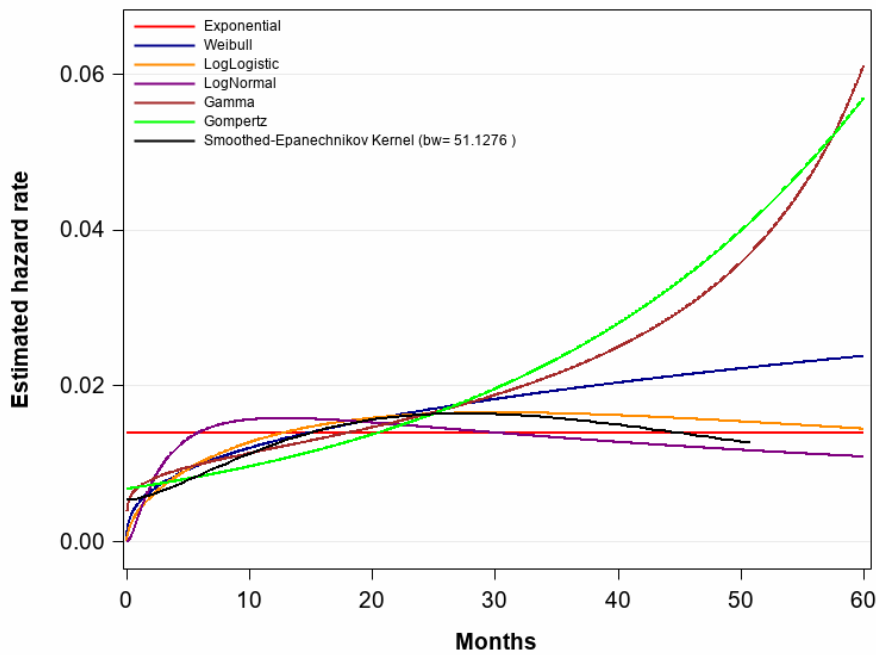


Figur 41 I+V (GLOW) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS (ATT)

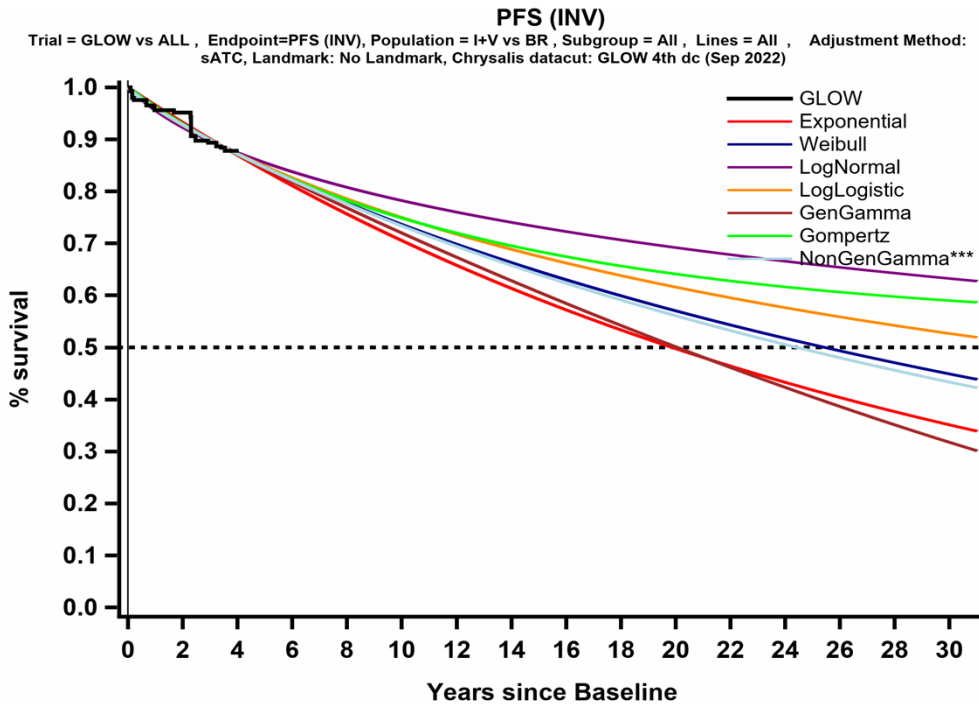




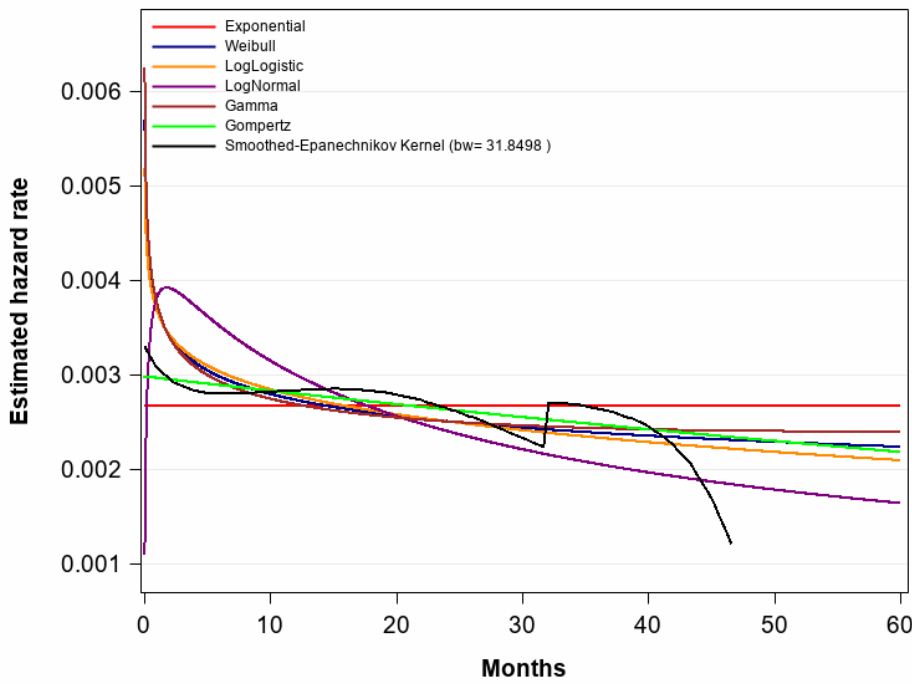
Figur 42 ALLIANCE BR ATT individual fit



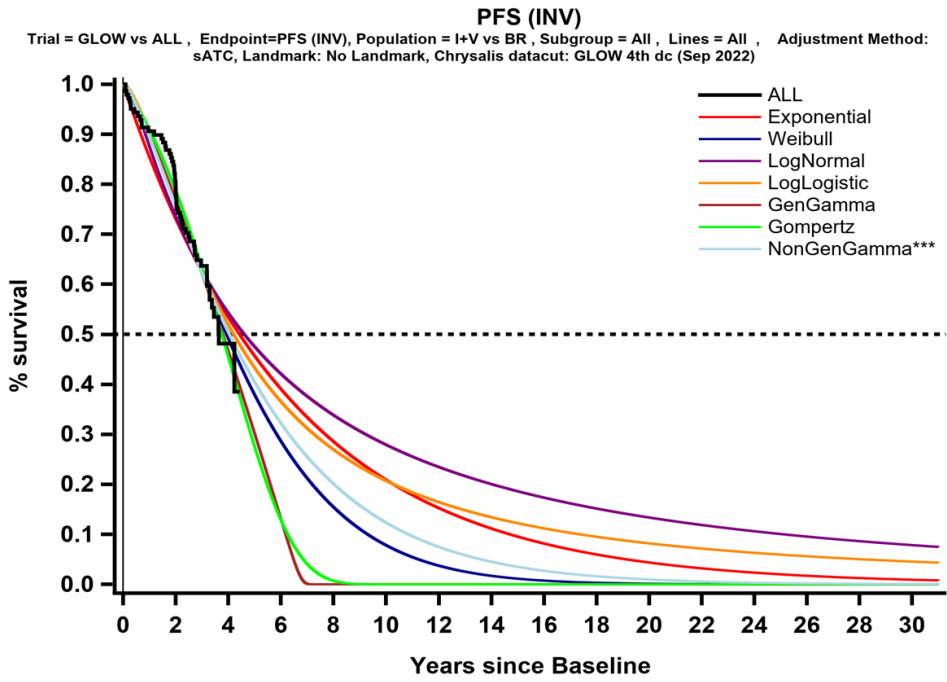
Figur 43 BR (ALLIANCE) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS (ATT)



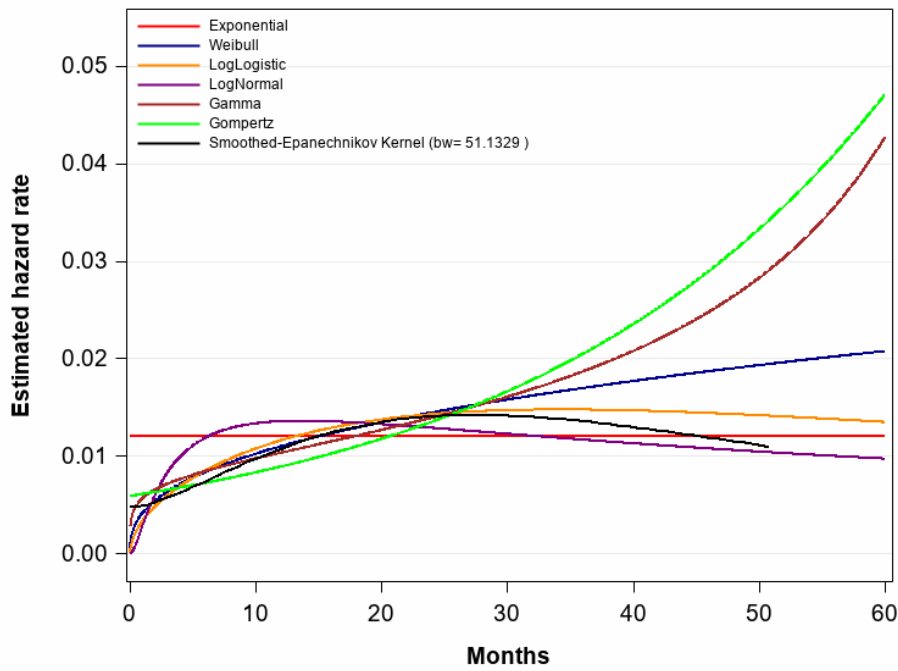
Figur 44 I+V GLOW ATC individual fit



Figur 45 I+V (GLOW) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC



Figur 46 ALLIANCE BR ATC individual fit



Figur 47 BR (ALLIANCE) Predicted vs. Observed Hazard Plots (individual fit) PFS ATC

## Appendiks 6: RESONATE trial subgroup data

Tabell 44 Patient Characteristics of RESONATE Trial 1-2 Prior Line Subgroup

Trial	RESONATE (1-2 prior lines subgroup) – used in the model	
<b>Study design</b>		
	Subgroup of phase III, RCT	
<b>Study population*</b>		
<b>Patients, n</b>	1 or 2 prior lines population	92
<b>Age</b>	Median years, (min-max)	66.0 (30-86)
	<65 years, n (%)	39 (42.4)
	≥65 years, n (%)	53 (57.6)
	<70 years, n (%)	58 (63)
	≥70 years, n (%)	34 (37)
<b>Gender</b>	Female, n (%)	29 (31.5)
	Male, n (%)	63 (68.5)
<b>ECOG PS</b>	0, n (%)	41 (44.6)
	1, n (%)	51 (55.4)
<b>CrCl</b>	<60 mL/min, n (%)	24 (26.1)
<b>β2-M</b>	>3.5 mg/L, n (%)	67/85 (78.8)
<b>IGHV status</b>	Missing, n (%)	24 (26.1)
	Mutated, n (%)	10 (10.9)
	Unmutated, n (%)	58 (63)
<b>Del(17p) status</b>	No, n (%)	68 (73.9)
	Yes, n (%)	24 (26.1)
<b>Del(11q) status</b>	No, n (%)	63 (68.5)
	Yes, n (%)	29 (31.5)
	Not reported, n (%)	0
<b>CIRS score</b>	≥6, for ≥65-year-olds only <sup>†</sup> , n (%)	35/52 (67.3) <sup>†</sup>

<b>Rai stage</b>	Stage 0, n (%)	2 (2.2)
	Stage I, n (%)	26 (28.3)
	Stage II, n (%)	16 (17.4)
	Stage III, n (%)	13 (14.1)
	Stage IV, n (%)	35 (38)
<b>Bulky disease</b>	<5 cm, n (%)	33 (35.9)
	≥5 cm, n (%)	59 (64.1)
	Missing, n (%)	0
<b>Time from CLL diagnosis to randomization</b>	Median, months	66.07
<b>Time from previous therapy</b>	Median, months (min-max)	13.8 (1-94.9)
<b>Resistant to purine analogues</b>	n (%)	55 (59.8)
<b>Region</b>	Non-US, n (%)	47 (51.1)
	US, n (%)	45 (48.9)
	Australia, n (%)	8 (8.7)
	Europe, n (%)	39 (42.4)
	US, n (%)	45 (48.9)
<b>Eligibility criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL or SLL requiring treatment</li> <li>• Received at least 1 previous therapy</li> <li>• Inappropriate candidate for purine analog treatment because of a short progression-free interval after CIT or due to coexisting illnesses, age ≥70 years or presence of del(17p)</li> <li>• ECOG PS &lt;2</li> <li>• ANC of ≥750 cells/mL</li> <li>• Platelet count of ≥30,000 cells/mL</li> <li>• Adequate liver and kidney function</li> <li>• Excluded patients requiring warfarin or strong CYP3A4/5 inhibitor</li> </ul>	
<b>Treatment</b>		
<b>Intervention</b>	Ibrutinib administered orally 420 mg per day until disease progression or unacceptable toxicity	

## Appendiks 7: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 45. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeleverkets retningslinjer	Levert av Janssen
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelseshaster ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeleverkets retningslinjer	Levert av Janssen
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

## Appendiks 8: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med FCR. DMPs 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 fagekspertter.
- 2) 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 (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>5</sup>. 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)<sup>6</sup>. Tabell A 1 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  $P_A = 11,5$  QALYs for analyse 1 og  $P_A = 10,5$  QALYs for analyse 1. 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>7</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>8</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>9</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere

<sup>5</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>8</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>9</sup> 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.

dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>10</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>11</sup>.

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* (26), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>12</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>13</sup> av rådata fra Stavem *et al*<sup>14</sup>. 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 Europa<sup>15</sup>. DMP 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).

---

<sup>10</sup> 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.

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

<sup>12</sup> 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>13</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>14</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>15</sup> 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.

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.



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			

## Vedlegg X: Kommentarer fra produsent

Imbruvica i kombinasjon med Venetoklaks (I+V) er refundert og innført i over 20 Europeiske land, inkludert kostnadseffektivitetsland som Danmark (fra feb. 2024), Sverige (fra aug. 2023), England (fra apr. 2023), Skottland (fra sep. 2023) og Nederland (fra aug. 2022).

I sammenlignbare land der også FCR er vurdert å være relevant komparator, har myndighetene beregnet og publisert følgende kostnadseffektivitet (IKER):

- England (NICE), IKER mot dagens standardbehandling FCR £11 176 (ca. NOK 150 000/QALY)<sup>16</sup>
- Skottland: IKER mot dagens standardbehandling FCR £3 795 (ca. NOK 50 000/QALY)<sup>17</sup>

I Nederland og Danmark har man ikke vurdert kostnadseffektivitet, men innført I+V direkte. I Sverige har man vurdert at I+V som førstelinjebehandling er både mer effektivt og billigere enn dagens standardbehandling.

DMP har kommet frem til to kostnadseffektivitetsbrøker (IKERE) i sin rapport, begge mot FCR. Disse er på hhv. NOK 415 000/QALY og NOK 1,45 millioner/QALY. Dette er vesentlig mer konservative anslag enn det vi kan finne igjen i noe annet europeisk land som har vurdert kostnadseffektiviteten til I+V. Vi registrerer at DMP har valgt en metodisk tilnærming som avviker betydelig fra det man ser i andre land hvor I+V har blitt metodevurdert. Dette resulterer i at vi for Norge får en kostnadseffektivitet som er mye dårligere enn det som er vist i andre europeiske land. Andre land som har vurdert I+V har konkludert med at det er en svært kostnadseffektiv førstelinjebehandling for pasienter med KLL.

Utover dette har DMP valgt å ikke presentere kostnadseffektiviteten (IKER) mot behandlingsalternativene klorambucil + obinutuzumab (ChI+Ob) og Bendamustine + Rituximab (BR). Johnson & Johnson sin innsendte analyse viste at I+V som førstelinjebehandling både gir overlevelsesegevinst og er kostnadsbesparende sammenlignet med dagens førstelinjebehandlinger med hhv. ChI+Ob og BR. Johnson & Johnson sin analyse støttes også av beslutningsmyndigheter i andre land:

- England (NICE), IKER mot dagens standardbehandling ChI+Ob – Et behandlingsforløp med I+V som førstelinjebehandling er både mer effektivt og billigere enn ChI+Ob<sup>18</sup>
- Skottland, IKER mot dagens standardbehandling ChI+Ob – Et behandlingsforløp med I+V som førstelinjebehandling er både mer effektivt og billigere enn ChI+Ob<sup>19</sup>

Vi håper norske myndigheter vil innføre I+V som førstelinjebehandling av KLL. Norske pasienter fortjener å få tilgang til denne behandling på lik linje med KLL pasienter i andre nordiske og europeiske land.

---

<sup>16</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891/documents/committee-papers-2>

<sup>17</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7878/ibrutinib-imbruvica-final-august-2023-for-website-amended-october-2023.pdf>

<sup>18</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891/documents/committee-papers-2>

<sup>19</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7878/ibrutinib-imbruvica-final-august-2023-for-website-amended-october-2023.pdf>