

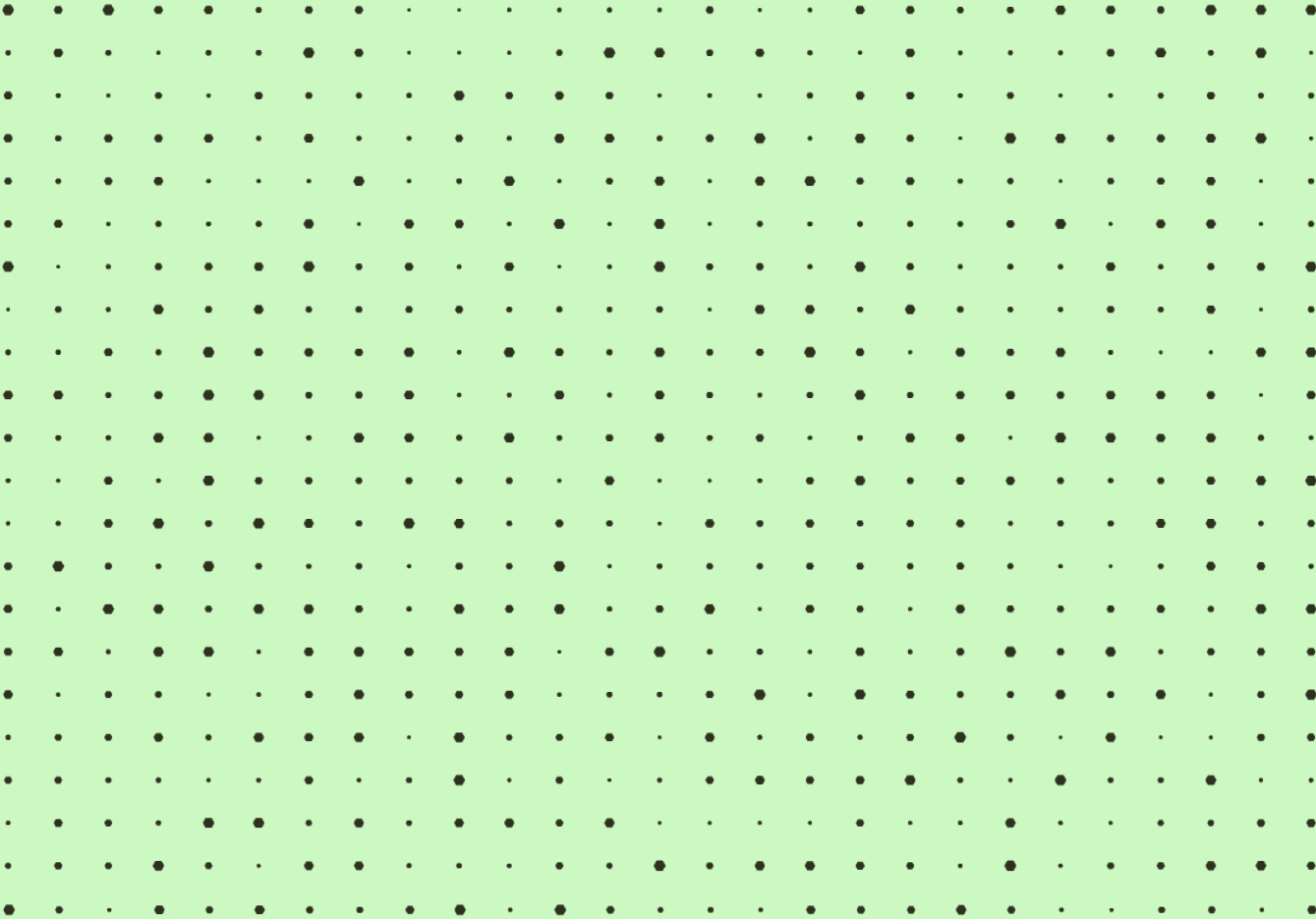
Vedlegg til metodevurdering utført gjennom det nordiske JNHB-samarbeidet, basert på norske priser og forhold.

Ivosidenib (Tibsovo)

til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med IDH1 R132-mutasjon som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling.

ID2022_129

11.10.2024



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, www.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 rettighetshaver, 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 hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Tibsovo (ivosidenib). 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 ivosidenib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i det Nordiske samarbeidet om helseøkonomiske vurderinger, Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB, tidligere kjent som FINOSE), se egen rapport (ID2022_129). Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Servier.

Denne rapporten oppsummerer JNHB-vurderingen, og inneholder i tillegg følgende momenter som er relevante for norske forhold:

- Resultater fra den helseøkonomiske analysen med norsk pris for ivosidenib og med diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_129: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå Direktoratet for medisinske produkter) for ivosidenib til behandling av lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med isositrat dehydrogenase (IDH1) mutasjon, fra andre linje.
Legemiddelfirma	Servier
Preparat	Tibsovo
Virkestoff	Ivosidenib
ATC-kode	L01XX62
Aktuell indikasjon	Tibsovo monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med IDH1 R132-mutasjon som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling.
Virkningsmekanisme	Ivosidenib er en hemmer av det mutante IDH1-enzymet. Mutant IDH1 konverterer alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroksyglutarat (2-HG) som blokkerer celledifferensiering og fremmer kreftdannelse. Utover evnen til å

	redusere 2-HG og gjenopprette celledifferensiering er virkningsmekanismen ikke fullt ut forstått.
Dosering	500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter), tatt oralt én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av JNHB	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kolangiokarsinom

IDH1-mutert avansert kolangiokarsinom etter minst én tidligere systemisk behandlingslinje	
Om sykdommen	Kolangiokarsinom (CCA eller galleveiskreft) er en tumor som oppstår i slimhinnen i galleveiene, enten inne i leveren (intrahepatisk, iCCA) eller utenfor (distal eller perihilær). Gallegangskreft er en sjelden sykdom, årlig diagnostiseres mellom 100-120 nye tilfeller i Norge (1) og median alder er 73 år. Diagnosen stilles ofte sent, og prognosen er i de fleste tilfeller svært dårlig.
Pasientgrunnlag i Norge	Om lag 5 pasienter estimeres å være aktuelle for behandling med ivosidenib årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det foreligger ingen etablert andrelinjes behandling for aktuell pasientpopulasjon. Medisinske fageksperter har imidlertid spilt inn at aktuelle pasienter i dag oftest vil motta kjemoterapi, der valg av kjemoterapiregime er avhengig av tidligere behandling. I første linje gis gemcitabin i kombinasjon med cisplatin (Gem-Cis) i opp til 4-6 måneder. Rebehandling med Gem-Cis etter behandlingspause kan være aktuelt ved initial respons. Aktuelle kjemoterapiregimer i 2. linje er FOLFOX (evt. FLOX), FOLFIRI (evt. FLIRI) ¹ og gemcitabin i kombinasjon med kapecitabin (GemCap) avhengig av hva som er gitt tidligere.

¹ FOLFOX/FLOX: kombinasjon av fluorouracil, oksaliplatin og kalsiumfolinat; FOLFIRI/FLIRI: kombinasjon av fluorouracil, irinotecan og kalsiumfolinat

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen JNHB/DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk kolangiokarsinom med påvist IDH1-mutasjon, etter minst én tidligere systemisk behandling.
Intervensjon	Ivosidenib
Komparator	BSC og FOLFOX
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	For sammenligning med BSC: ClarIDHy; randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie. For sammenligning med FOLFOX: indirekte sammenligning basert på data fra ClarIDHy og ABC-06; en randomisert, åpen fase 3-studie.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorison	Livstid, tilsvarende 40 år

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Servier og forutsetninger for denne. Forutsetningene JNHB har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Servier, bortsett fra følgende:

- Felles tilpassede Weibull-kurver ble valgt for OS-ekstrapolering mellom ivosidenib og BSC
- Nyttevekter avhenger av progresjonsstatus
- Medisinkostnadene i analysen inkluderer svinn
- Kostnader for genetisk testing er inkludert i ivosidenib-armen

Hovedanalysen til JNHB er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB, men resultatene er basert på:

- Norsk pris for ivosidenib og FOLFOX
- Norske enhetskostnader for ressursbruk
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Kostnader for genetisk testing er ekskludert

Resultatene fra analysen 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. Det er to analyser, en mot støttebehandling (BSC) og en mot kjemoterapi (FOLFOX)

Tabell 1 Resultater fra DMPs hovedanalyse mot støttebehandling (BSC)

	Ivosidenib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1,5 mill.	120 000	1,3 mill.
Totale QALYs	0,83	0,43	0,40
Totale leveår	1,20	0,64	0,56
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3,4 mill.
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2,4 mill.

Tabell 2 Resultater fra DMPs hovedanalyse mot kjemoterapi (FOLFOX)

	Ivosidenib	FOLFOX	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1,4 mill.	300 000	1,0 mill.
Totale QALYs	0,90	0,62	0,28
Totale leveår	1,32	0,90	0,42
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3,7 mill.
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2,5 mill.

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

DMPs vurdering av nytte:

ClarIDHy-studien viser at ivosidenib øker både median progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) hos tidligere behandlede pasienter med IDH1-mutert avansert CCA sammenlignet med støttebehandling (BSC) (2,3). Behandling med ivosidenib førte til en økning i median PFS på 1,3 måneder i ivosidenib-armen sammenlignet med placebo-armen (2,7 måneder for ivosidenib vs. 1,4 måneder for BSC) (2). Behandling med ivosidenib førte til en økning på 5,2 måneder i median OS etter justering for behandlingsbytte ved bruk av RPSFT-metoden (10,3 måneder for ivosidenib vs. 5,1 måneder for BSC) (3). Resultatene fra ClarIDHy er beheftet med en viss usikkerhet, hovedsakelig knyttet til studiedesign. Behandlingsbytte og medfølgende behov for justering som korrigerer for behandlingsbyttet introduserer antagelser og økt usikkerhet i OS-resultatene.

Medisinske fageksperter konsultert av DMP har spilt inn at dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil være FOLFOX eller et annet egnet kjemoterapiregime (eks. FOLFIRI/FLIRI eller GemCap). Effekten av ivosidenib relativt til FOLFOX er vanskelig å vurdere da det ikke finnes en direkte sammenlignende studie og den indirekte sammenligningen sendt inn av Servier er beheftet med en høy grad av usikkerhet. Den indirekte sammenligningen kan imidlertid tyde på at ivosidenib har en bedre

effekt enn FOLFOX på overlevelse, og medisinske fageksperter har understreket at kjemoterapi gitt i 2. linje har en svært beskjeden effekt relativt til BSC.

De medisinske fagekspertene konsultert av DMP er enige om at resultatene fra ClarIDHy er klinisk relevante. De fremhever både den demonstrerte gevinsten i median PFS relativt til BSC, og den økte andelen pasienter med stabil sykdom i ivosidenib-armen, ettersom tilstanden generelt forverres veldig raskt for denne pasientgruppen i klinisk praksis. I ClarIDHy var andelen pasienter med stabil sykdom 51 % i ivosidenib-gruppen sammenlignet med 28 % i placebogruppen (3). Median varighet av stabil sykdom ble doblet for pasientene behandlet med ivosidenib sammenlignet med placebo (6,5 måneder vs. 3 måneder).

De medisinske fagekspertene understreker at en lengre periode med stabilisert sykdom vil gi en pause fra cellegift som igjen kan gjøre at pasientene tåler en ny runde med kjemoterapi.

Ivosidenib tolereres generelt godt, og medisinske fageksperter forteller at mange av de vanligste bivirkningene rapportert i ClarIDHy, like gjerne kan være symptomer på sykdommen fremfor bivirkninger av behandlingen. EKG-QT-forlengelse er imidlertid identifisert som en risiko ved behandling med ivosidenib, og restriktive anbefalinger er implementert i SPC (4).

Kliniske fageksperter vurderer at sikkerhetsprofilen til ivosidenib sannsynligvis er gunstig sammenlignet med de ulike kjemoterapiregimene som utgjør dagens behandling for aktuelle pasienter.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ivosidenib er om lag 170 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med ivosidenib er ca. 1,4 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1 million NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC eller FOLFOX.

DMP har estimert at merkostnad for ivosidenib sammenliknet med henholdsvis BSC eller FOLFOX basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

3,4 og 3,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,4 og 2,5 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

DMP har beregnet at CCA for denne populasjonen behandlet med BSC eller FOLFOX har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk ivosidenib ved behandling av CCA vil være om lag 7-8 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP anslår **at 5 pasienter** per år vil være aktuelle for behandling med ivosidenib. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

ClarIDHy-studien er en randomisert, dobbelt-blindet klinisk studie som dokumenterer effekten av ivosidenib sammenlignet med BSC. Medisinske fageksperter vurderer at pasientene i ClarIDHy er representative for aktuelle norske pasienter og effektdata fra studien er relativt modne. BSC er imidlertid ikke relevant komparator, da medisinske fageksperter har bekreftet at aktuelle pasienter i hovedsak vil

motta FOLFOX (eller annet egnet kjemoterapiregime som FOLFIRI) i norsk klinisk praksis. Videre er resultatene fra ClarIDHy beheftet med usikkerhet knyttet til studiedesign og endepunkter. Vitenskapelig råd fra EMA anbefalte å endre kontrollarm til behandlerens valg av legemiddel, da de mente dette ville være mer klinisk relevant, og at et slikt studiedesign ville fjerne behovet for behandlingsbytte, noe som ville gjort OS til et mulig primærendepunkt (5).

I mangel på en direkte sammenlignende studie mot FOLFOX har Servier gjort en indirekte sammenligning basert på ClarIDHy og ABC-06. Servier har levert en uankret MAIC- og en Bucher-analyse for PFS og en ankret MAIC-analyse for OS. De to studiene er imidlertid forskjellige i design, noe som sannsynligvis påvirker PFS resultatene. Disse forskjellene kunne ikke justeres for i MAIC- eller Bucher-analysen. Resultatet fra den ankrede MAIC-analysen for OS er også usikkert og ikke statistisk signifikant. Videre er hasardratio (HR) for OS ikke representativ for den relative effekten av ivosidenib, da PH-antagelsen ikke holder for OS-sammenligningen.

Samlet sett er resultatene fra den indirekte sammenligningen svært usikre. Servier antar en konstant HR og å variere HR med konfidensintervallet har svært stor innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene. Inkrementell nytte varierer fra en gevinst på 0,53 QALYs til et tap på 0,12 QALYs og IKER varierer følgelig fra 2,1 millioner til at ivosidenib domineres. DMP vurderer imidlertid at HR i Serviers hovedanalyse kan ansees som et konservativt anslag.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Kolangiokarsinom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	7
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER	11
LOGG	12
ORDLISTE	14
1 HELSEØKONOMISK ANALYSE	15
1.1 DMPs hovedanalyse	15
1.2 Scenarioanalyser	20
2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	22
3 BUDSJETTBREGNINGER	23
REFERANSER	26
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBREGNINGER	27

Liste over tabeller

Tabell 1 Resultater fra DMPs hovedanalyse mot støttebehandling (BSC).....	7
Tabell 2 Resultater fra DMPs hovedanalyse mot kjemoterapi (FOLFOX)	7
Tabell 3. Endrede forutsetninger i DMPs hovedanalyse sammenlignet med Serviers grunnanalyse i Norge.	15
Tabell 4 Legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva	16
Tabell 5 Enhetskostnader	17
Tabell 6 Kostnader tilknyttet uønskede hendelser	18
Tabell 7 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva for ivosidenib (AUP uten mva. = 168 619.12NOK per pakke (250mg x 60 tabletter)). Per pasient. Diskonterte tall.	18
Tabell 8 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva for ivosidenib* (AUP uten mva. = 168 619.12NOK per pakke (250mg x 60 tabletter)). Per pasient. Diskonterte tall.	19
Tabell 9 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. for ivosidenib vs. BSC	20
Tabell 10 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. for ivosidenib vs. FOLFOX	21
Tabell 11. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	22
Tabell 12. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	23
Tabell 13. Legemiddelutgifter per pasient for Tibsovo vs BSC og Tibsovo vs FOLFOX (inkludert legemiddelkostnader, besparelser på doseavbrudd og smertestillende medisiner). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....	24
Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo til behandling av CCA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). BSC som komparator	25
Tabell 15. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo til behandling av CCA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). FOLFOX som komparator	25

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	04-05-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-10-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	29-04-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	13-05-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	07-05-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-05-2024
Rapport ferdigstilt	11-10-2024
Total tid hos DMP ²	165
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	46
Saksbehandlingstid hos DMP³	119
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	13 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	8 dager

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Are Korsnes Kristensen	St. Olavs Hospital HF
Olav Dajani	Oslo Universitetssykehus HF
Inger Marie Løes	Helse Bergen HF

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Jonson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
α -KG	alfa-ketoglutarat
2-HG	2-hydroksyglutarat
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Støttebehandling
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
Gem-Cis	Gemcitabin + cisplatin
iCCA	Intrahepatisk kolangiokarsinom
IDH1	isositrat dehydrogenase
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JNHB	Joint Nordic HTA Bodies
Kolangiokarsinom	CCA
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MVA	Merverdiavgift
NGS	Next generation sequencing
OS	Totaloverlevelse
PD	Progressive disease
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
TTD	Time to treatment discontinuation

1 Helseøkonomisk analyse

1.1 DMPs hovedanalyse

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Servier og forutsetninger for denne. JNHB har endret OS parametrisering, nyttevekter, lagt til kostnader til svinn for ubrukke legemidler, samt lagt til kostnader for genetisk testing i ivosidenib-armen (da dette er relevant for Sverige, referanselandet for JNHB-rapporten).

I den økonomiske modellen har Servier inkludert svinn og utelukket kostnader forbundet med gentesting. Inkludering av svinn er i samsvar med norske retningslinjer, mens molekylærdiagnostisk testing for IDH1-mutation/ NGS-genpanel er en del av klinisk praksis i Norge (via lokale NGS og i Inpred/ Impress-studien). DMP har derfor kun gjort to endringer i Serviers grunnanalyse i Norge.

Tabell 3. Endrede forutsetninger i DMPs hovedanalyse sammenlignet med Serviers grunnanalyse i Norge.

Forutsetning	Servier grunnanalyse	JNHB/DMP hovedanalyse	Begrunnelse*												
OS ekstrapolering for ivosidenib vs BSC	Felles tilpassede lognormalkurver	Felles tilpassede Weibull-kurver	Servier valgte forskjellige parametriserte funksjoner for OS for ivosidenib vs BSC sammenligning (dvs. lognormal med avtagende hasard) og for ivosidenib vs FOLFOX sammenligning (dvs. Weibull med økende hasard). Dette resulterte i inkonsistens i resultatene. JNHB valgte Weibull-funksjonen for begge sammenligningene da dette framsto mer klinisk plausibelt. <i>Kapittel 4.2.2 i JNHB-rapport</i>												
Livskvalitetsvekter	<table border="1"> <tr> <td>Progression-free on treatment</td> <td>0.725</td> </tr> <tr> <td>Progression-free off treatment</td> <td>0.656</td> </tr> <tr> <td>Progressed on treatment</td> <td>0.725</td> </tr> <tr> <td>Progressed off treatment</td> <td>0.656</td> </tr> </table>	Progression-free on treatment	0.725	Progression-free off treatment	0.656	Progressed on treatment	0.725	Progressed off treatment	0.656	<table border="1"> <tr> <td>Progression-free on/off treatment</td> <td>0.725</td> </tr> <tr> <td>Progressed on/ off treatment</td> <td>0.656</td> </tr> </table>	Progression-free on/off treatment	0.725	Progressed on/ off treatment	0.656	JNHBs kliniske eksperter finner det usannsynlig at pasienter med progresjon som fortsetter med behandling vil ha høyere livskvalitet enn pasienter med progresjon som har avbrutt behandling. Pasienter som har opplevd betydelig radiologisk sykdomsprogresjon vil sannsynligvis ha lavere livskvalitet enn progresjonsfrie pasienter, uavhengig av behandlingsstatus. <i>Kapittel 4.2.1 i JNHB-rapport</i>
Progression-free on treatment	0.725														
Progression-free off treatment	0.656														
Progressed on treatment	0.725														
Progressed off treatment	0.656														
Progression-free on/off treatment	0.725														
Progressed on/ off treatment	0.656														

*Utfyllende beskrivelse av JNHBs hovedanalyse finnes i JNHB-rapporten.

Hovedanalysen til JNHB er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB (bortsett fra eksklusivering av gentesting), men resultatene er basert på:

- Norske priser for legemidler
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer (dvs. 4 % for både helsegevinster og kostnader i år 0-39)
- Norske enhetskostnader for ressursbruk

DMP har ikke endret dødelighetsraten til de norske livstabellene da dette har en ubetydelig effekt på resultatene gitt kort forventet levealder.

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisen for ivosidenib og FOLFOX i DMPs hovedanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), se Tabell 4.

Tabell 4 Legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva

Legemiddel	Formulering	Frekvens	Dose	Pakningsstørrelse	Pris/pakning (NOK)
Tibsovo	oral	QD	500mg	60 x 250mg	168 619*
BSC	n/a	QD	n/a	n/a	n/a
Fluorouracil	IV	Q2W	400 mg/m ² bolus injection + 2400 mg/m ² continuous infusion over 46 hours	50 mg/ml, 100 ml	264
Oxaliplatin	IV	Q2W	0.085 g/m ²	5 mg/ml, 40 ml	7 108
Kalsiumfolinat	IV	Q2W	0.35 g	10 mg/ml, 10 ml	332**

Abbreviations: BSC, best supportive care; IV, intravenous; ml; millilitres mg, milligrams; QD, every day; Q2W, every two weeks.

*prisen brukt i Serviers innsending var 176 367 NOK basert på den europeiske prisen

**prisen brukt i Serviers innsending var 391 NOK

Enhetskostnader

Enhetskostnader for ressursbruk i modellen er oppsummert i tabellen under.

Tabell 5 Enhetskostnader

Ressurs	Kostnad (NOK)	Forklaring	Kilde
Administrasjon av FOLFOX	5 673,00	Administrasjon - Intravenøs. & infusjonspumpe og klargjøring av kalsiumfolinat (3,555 NOK) 5FU infusjonspumpe og ekstra kostnader til klargjøring av kalsiumfolinat (2,118 NOK)	Enhetskostnader V1.3 2023 – Legemiddelverket Aflibercept (Zaltrap) til andrelinjebehandling av metastatisk kolorektal kreft, Statens legemiddelverk 2014
Kostnader forbundet med livets slutfase	81 747,57	2.1. Enhetsprisen per DRG-poeng i somatikk 49 484 NOK (p.17). and DRG-code 959W (0.118)	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2023, ISF- regelverk.
Onkolog	902,00	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntid);	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Blodprøve	144,00		Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
CT-scan	1 617,00		LOVdata, Tabell S1: Refusjonskategorier og satser radiologi
EKG-monitorering	1 694,00		129g Ambulant kontinuerlig 24 timers registrering av EKG på opptaksmedium (Indremedisin). Normaltariffen - fastleger 2021-2022.

I modellen har firmaet benyttet en annen utregning for kostnader forbundet med livets slutfase enn hva DMP normalt bruker. DMP endrer derfor kostnaden til 68 809 kr i henhold til DMPs enhetskostnadsdatabase. Kostnaden for EKG-monitorering ser ikke ut til å stemme med takst 129g i normaltariffen, men er den samme som den svenske kostnaden brukt i JNHB base case. DMP velger likevel å beholde den slik som den er i modellen. Kostnaden for CT vil variere basert på flere faktorer slik som bruk av kontrastvæske og type CT. Kostnaden som er brukt kan være noe underestimert, men synes rimelig nok. DMP velger derfor å beholde kostnaden i hovedanalysen. Resterende kostnader for ressursbruk følger DMP sin enhetskostnadsdatabase justert for inflasjon. Disse beholdes også i hovedanalysen.

Tabell 6 Kostnader tilknyttet uønskede hendelser

Bivirkning	Kostnad (NOK)	Forklaring	Kilde
Ascites	902,00	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntmedisin)	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Anemi	9 204,00	RS04 Pasientadministrert legemiddelbehandling med anemilegemidler	Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2023. ISF-regelverk
Forhøyet bilirubin	0,00	Antagelse	Antagelse
Fatigue	902,00	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntmedisin)	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Hyponatremi	20 883,41	Liggedøgn - Generelt	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Hypofosfatemi	902,00	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntmedisin)	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Infeksjon	20 883,41	Liggedøgn - Generelt	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket
Nøytropeni	20 883,41	Liggedøgn - Generelt	Enhetskostnader V1.3 2022 - Legemiddelverket

Kostnadene tilknyttet bivirkninger, med unntak av anemi, er beregnet basert på liggedøgn og legebesøk som er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. DMP vurderer at disse kostnadene kan brukes for å beregne kostnaden av de ulike tilfellene av bivirkninger.

Resultater

Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for ivosidenib.

Tabell 7 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva for ivosidenib (AUP uten mva. = 168 619.12NOK per pakke (250mg x 60 tabletter)). Per pasient. Diskonterte tall.

	Ivosidenib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 469 572 kr	124 117 kr	1 345 455 kr
Totale QALYs	0,825	0,430	0,395
Totale leveår	1,199	0,640	0,559
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 405 415
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 407 210

	Ivosidenib	FOLFOX	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 375 216 kr	317 072 kr	1 058 145kr
Totale QALYs	0,906	0,624	0,283
Totale leveår	1,323	0,903	0,420
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 743 912
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 519 310

Serviers grunnanalyse avviker fra den DMP mener er mest sannsynlig. Resultatene fra Serviers grunnanalyse er vist i Tabell 8.

Tabell 8 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva for ivosidenib* (AUP uten mva. = 168 619.12NOK per pakke (250mg x 60 tabletter)). Per pasient. Diskonterte tall.

	Ivosidenib	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 519 252 kr	150 319 kr	1 368 933 kr
Totale QALYs	0,993	0,520	0,473
Totale leveår	1,451	0,771	0,679
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 894 219
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 014 788

	Ivosidenib	FOLFOX	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 387 723 kr	329 779 kr	1 057 943 kr
Totale QALYs	0,906	0,614	0,292
Totale leveår	1,323	0,903	0,420
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 621 970
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 518 831

* I innleveringen hadde firmaet brukt en høyere pris basert på den europeiske prisen.

1.2 Scenarioanalyser

I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser med utgangspunkt i DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative og mulige varianter for aktuelle parametere/funksjonsformer.

Tabell 9 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mv. for ivosidenib vs. BSC

Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (NOK)	
DMPs hovedanalyse			3 405 415	
1	Alder ved modellinnang	61	65	3 405 415
			70	3 413 548
2	Ekstrapolering av PFS	lognormal	eksponentiell	3 502 105
			generalisert gamma	3 415 181
			Weibull	3 501 603
3	Ekstrapolering av OS	Weibull	eksponentiell	3 626 911
			Gompertz	3 343 319
4	Nyttevekter	0,73 (PFS) and 0,66 (PD)	+SD (PFS 0,74, PD 0,69)	3 312 861
			-SD (PFS 0,71, PD 0,62)	3 505 839
5	Ekstrapolering av TTD	generalisert gamma	PFS	3 171 550
			Gompertz	3 231 521
			Weibull	3 084 543
6	Sykdomshåndtering og overvåkingskostnader		2x onkologibesøk + blodprøver	3 411 850
			3x onkologibesøk + blodprøver	3 418 027

Beskrivelse av scenarioanalyser:

Alder ved modellinnang: I hovedanalysen er alder ved modellinnang 61. Ifølge JNHBs medisinske fagekspertene kan pasienter være eldre. 65 og 70 år utforskes i en scenarioanalyser.

Ekstrapolering av PFS: I hovedanalysen ekstrapoleres PFS med en log-normalfordeling. Mer konservative fordelinger utforskes i scenarioanalyser. Disse har begrenset innvirkning på kostnadseffektivitetsresultatene.

Ekstrapolering av OS: I hovedanalysen ekstrapoleres OS med en Weibull-fordeling. En mer konservativ og en mindre konservativ fordeling utforskes i scenarioanalyser.

Nyttevekter: I hovedanalysen er bruksvektene 0,73 (PFS) og 0,66 (PD). Nyttvektene er forbundet med usikkerheter og varierer med standardavvikene i scenarioanalyser.

Ekstrapolering av TTD: I hovedanalysen ekstrapoleres TTD med en generalisert gammafordeling. I scenarioanalyser undersøkes effekten på kostnadseffektivitetsresultater når TTD med ivosidenib ekstrapoleres med mer konservative fordelinger. Effekten på kostnadseffektivitetsresultater når behandlingsvarigheten begrenses av PFS er også undersøkt i en scenarioanalyse.

Sykdomshåndtering og overvåkingskostnader: I hovedanalysen brukes Serviers estimat for overvåkings- og sykdomshåndteringskostnader. Basert på uttalelser fra JNHB medisinske fageksperter, utforskes høyere kostnader i en scenarioanalyse.

Tabell 10 Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. for ivosidenib vs. FOLFOX

Parameter/ forutsetning		DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (NOK)
DMPs hovedanalyse				3 743 912
1	Alder ved modellinngang	61	65	3 744 000
			70	3 754 204
2	Ekstrapolering av PFS	lognormal	eksponentiell	3 599 146
			Weibull	3 426 482
3	Ekstrapolering av OS	Weibull	eksponentiell	3 102 323
			Gompertz	3 812 631
			Nedre KI for HR (0,327)	2 109 564
			Øvre KI for HR (1,183)	<i>dominated</i>
4	Nyttevekter	0,73 (PFS) and 0,66 (PD)	+SD (PFS 0,74, PD 0,69)	3 587 412
			-SD (PFS 0,71, PD 0,62)	3 923 903
5	Sykdomshåndtering og overvåkingskostnader		2x onkologibesøk + blodprøver	3 750 672
			3x onkologibesøk + blodprøver	3 757 160

Alle scenariobeskrivelser som ovenfor.

Ekstrapolering av OS: I hovedanalysen er konstant HR på 0,62 brukt i ekstrapolering av OS. Siden estimatet fra Serviers indirekte behandlingssammenligning er usikkert, varieres HR med nedre og øvre konfidensintervall i en scenarioanalyse.

2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden ved dagens behandling for pasienter med avansert kolangiokarsinom. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Median alder ved diagnose av kolangiokarsinom i Norge er 73 år, men medisinske fagekspertene har gitt tilbakemelding om at de eldste pasientene ofte ikke er aktuelle for behandling i 2. linje. De har derfor vurdert at det ikke er usannsynlig at gjennomsnittsalder for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis kan være den samme som i ClarIDHy-studien, som var 61 år. Det er imidlertid usikkert hva den eksakte gjennomsnittsalderen til aktuelle pasienter vil være og DMP belyser derfor alvorlighetsgraden for median alder ved diagnose i en scenarioanalyse i tillegg til gjennomsnittsalderen fra ClarIDHy-studien (hovedanalyse).

Tabell 11. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Hovedanalyse	Scenarioanalyse
Alder	A	61	73
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	18,8	10,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	0,433 (placebo) 0,632 (FOLFOX)	0,433(placebo) 0,632(FOLFOX)
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	18,3	10,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18 QALY (hovedanalyse), eller ca. 10 QALY (scenarioanalyse).

3 Budsjettberegninger

Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Tibsovo i Norge

I European Orphanet varierer forekomsten mellom 0,5 og 3,4 per 100 000 mennesker (6). Spesielt i Norge oppdages rundt 190 pasienter med CCA hvert år median alder er 72 år (7). IDH-mutasjoner er sjeldne i eCCA (8). iCCA har vist seg å utgjøre 30 % til 42 % av alle nye diagnostiserte CCA-tilfeller (3, 9, 10), mens IDH1-mutasjoner anslås å forekomme i ca. 18 % av iCCA-pasientene (11).

Servier har, basert på en insidens på om lag 3,4/100 000, kommet frem til 190 tilfeller av CCA per år i Norge. Videre har de beregnet at 30 % av disse vil være intrahepatiske, noe som tilsvarer 57 tilfeller per år. Av disse igjen har firma beregnet at 17,5 % vil ha en IDH1-mutasjon og ender på 10 tilfeller per år i Norge. Videre estimerer de at om lag halvparten av disse vil være aktuelle for behandling i 2. linje og har beregnet **at 5 pasienter per år** vil være aktuelle for behandling med ivosidenib. Norske medisinske fagekspert kontaktet av DMP kom frem til lignende estimater.

Tabell 12. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Tibsovo dersom Tibsovo blir innført	5	5	5	5	5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC eller FOLFOX, dersom Tibsovo blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BSC eller FOLFOX, dersom Tibsovo IKKE blir innført	5	5	5	5	5

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnaden er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskontert. Årsaken til ulike kostnader for Tibsovo mellom sammenligningen med BSC og FOLFOX er ulik modellering av tid til behandlingsavbrudd.

Tabell 13. Legemiddelutgifter per pasient for Tibsovo vs BSC og Tibsovo vs FOLFOX (inkludert legemiddelkostnader, besparelser på doseavbrudd og smertestillende medisiner). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo	1 264 232	278 388	108 673	50 460	26 184
BSC	44 554	10 462	1 422	169	18

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo	1 223 198	235 488	88 212	39 775	20 195
FOLFOX	200 048	18 867	4 907	1 037	187

Budsjettkonsekvenser

DMP har kun beregnet legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 12, og årlig legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 13.

De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 14 (mot BSC) og Tabell 15 (mot FOLFOX).

Tabell 14. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo til behandling av CCA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). **BSC som komparator.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo blir innført	6 321 161	7 713 100	8 256 465	8 508 766	8 639 683
Tibsovo blir ikke innført	222 770	275 078	282 187	283 030	283 120
Budsjettvirkning av anbefaling	6 098 391	7 438 022	7 974 278	8 225 736	8 356 563

Tabell 15. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Tibsovo til behandling av CCA (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). **FOLFOX som komparator.**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tibsovo blir innført	6 115 990	7 293 429	7 734 490	7 933 367	8 034 341
Tibsovo blir ikke innført	1 000 241	1 094 575	1 119 108	1 124 294	1 125 231
Budsjettvirkning av anbefaling	5 115 749	6 198 853	6 615 381	6 809 073	6 909 110

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 7-8 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Helsedirektoratet (2023). Kreft i galleveier og galleblære - handlingsprogram [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 28. mai 2024). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-galleveier-og-galleblaere-handlingsprogram>
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):796-807.
3. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669-77.
4. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics - Tibsovo. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_en.pdf
5. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report - Tibsovo. 2023. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019;39 Suppl 1:19-31.
7. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2023. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf
8. Ruff SM, Dillhoff M. Review of IDH mutations and potential therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatoma Research.* 2023;9:37.
9. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Hadkhale K, Farkkila M. Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(10):1128-35.
10. Cancercentrum. Svenska registret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv). 2022. Tilgjengelig fra: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lever-och-galla/kvalitetsregister/>
11. Golub D, Iyengar N, Dogra S, Wong T, Bready D, Tang K, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase Inhibitors as Targeted Cancer Therapeutics. *Front Oncol.* 2019;9:417.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC eller FOLFOX. 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. $A = 61$. Kilder for alder er *ClarIDHy-studien*. *I en sensitivityanalyse er alder 73 år, som er median alder ved diagnose av kolangiokarsinom i Norge, men medisinske fagekspertar har gitt tilbakemelding om at de eldste pasientene ofte ikke er aktuelle for behandling i 2. linje.*
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. 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)⁶. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 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 sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁷ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ 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.

⁷ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁸ 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 Sverige⁹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁰.

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* (56), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹¹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹² av rådata fra Stavem *et al*¹³. 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 Europa¹⁴. 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).

⁹ 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.

¹⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care.* 1997;35(11):1095-108.

¹¹ 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.

¹² I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹³ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁴ 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			