

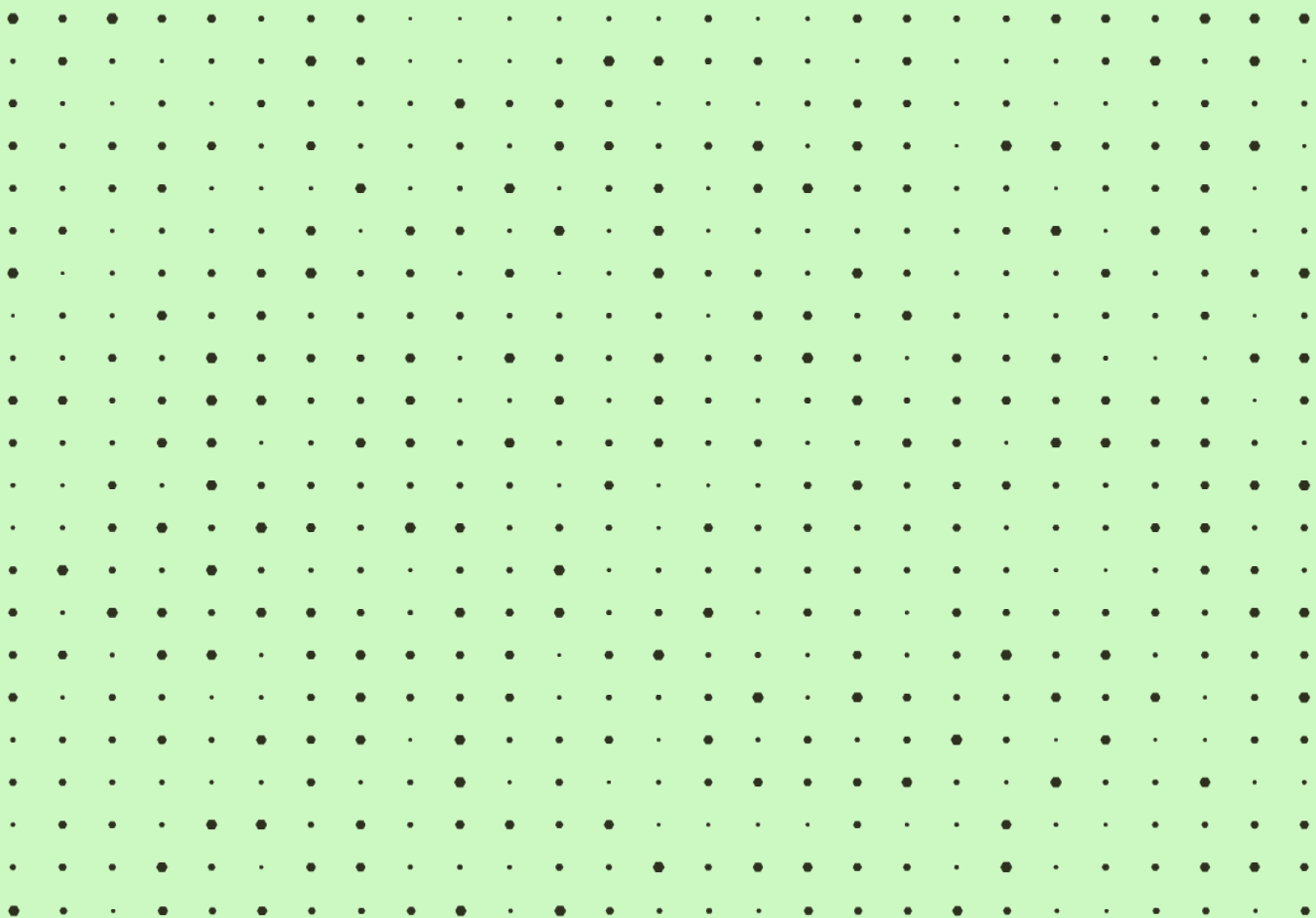
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Zanubrutinib (Brukinsa)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

ID2022_102

22.11.2024



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-risikobalansen). 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 Brukinsa (zanubrutinib) som monoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 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 zanubrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen. 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 BeiGene.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_102 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk ¹ for zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Legemiddelfirma	BeiGene Ireland LTD
Preparat	Brukinsa
Virkestoff	Zanubrutinib
ATC-kode	L01EL03
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Virkningsmekanisme	Zanubrutinib er en hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celle antigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorer. BTK-signalerer er viktig for vekst av B-celler, inkludert abnormale B-celler i pasienter med KLL. Zanubrutinib vil, ved å hemme BTK, redusere veksten av kreftcellene og med det utvikling av sykdommen.
Dosering	Den anbefalte totale daglige dosen er 320 mg som administreres oralt. Den daglige dosen kan tas én gang daglig (fire 80 mg kapsler) eller deles i to doser på 160 mg to ganger daglig (to 80 mg kapsler). Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	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.
Kommentar	Pasientpopulasjonen som omfattes av godkjent indikasjon og bestilling er bredere enn populasjonen som er inkludert i den foreliggende kliniske studien. BeiGene har levert en helseøkonomisk analyse for populasjonen som sammenfaller med pasientpopulasjonen i den kliniske studien (pasienter uegnet for kjemoimmunterapi kombinasjonen fludarabin, syklofosamid og rituksimab; FCR). Den resterende populasjonen definert av godkjent indikasjon og bestilling omfatter pasienter egnet for behandling med FCR. DMP har, for å svare ut bestillingen, også inkludert en vurdering av pasientgruppen egnet for

¹ Statens legemiddelverk skiftet navn 01-01-2024 og er nå Direktoratet for medisinske produkter

	FCR i metodevurderingen, støttet av studiedata og tidligere metodevurdering for ibrutinib i tilsvarende indikasjon (en annen BTK-hemmer, vurdert som sammenlignbar med zanubrutinib), Nye metoder ID2020_035.
--	---

Sykdom

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	
Om sykdommen	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. Ukontrollert vekst av maligne B-lymfocytter vil fortrenge andre viktige blodceller og blodplater noe som fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, og i 2023 ble 376 pasienter diagnostisert med KLL. Median alder ved diagnosetidspunktet for KLL er omtrent 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 55 nye pasienter som er uegnet for behandling med FCR (populasjon inkludert i klinisk studie og helseøkonomisk analyse) kan årlig være aktuelle for å starte behandling med zanubrutinib i Norge. I tillegg er det omtrent 40 nye pasienter årlig som er egnet for behandling med FCR som også er aktuelle for å starte behandling med zanubrutinib i henhold til godkjent indikasjon og bestillingsordlyd.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasientgruppen inkludert i den helseøkonomiske analysen: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus og andre pasienter uegnet for FCR-behandling anbefales i dag behandling med BR (bendamustin og rituksimab) Pasientgruppen som omfattes av bestilling/indikasjon, men ikke inngår i den helseøkonomiske analysen: Yngre (65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Tidligere ubehandlede pasienter med KLL som er uegnet for behandling med FCR
Intervensjon	Zanubrutinib
Komparator	Bendamustin pluss rituksimab (BR)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	SEQUOIA (BGB-33111-304) som er en åpen, randomisert, kontrollert, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra BeiGene og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. DMP har valgt å presentere to hovedanalyser som er forskjellige i type påfølgende behandling etter zanubrutinib:

- Analyse 1: Venetoklaks + rituksimab (VR) som påfølgende behandling – basert på faktisk, rapportert klinisk bruk, men ikke innført i Nye metoder
- Analyse 2: Bendamustin + rituksimab (BR) som påfølgende behandling – basert på hva som er innført i Nye metoder

Analysene skiller seg kun med hensyn til kostnader for påfølgende behandlinger, da det ikke finnes datagrunnlag for å inkludere forskjeller i effekt mellom ulike påfølgende behandlinger. Resultatene fra analysene 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 påfølgende behandling rapportert i norsk klinisk praksis

	Zanubrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 841 522	4 228 019	1 613 504
Totale QALYs	8,585	8,158	0,427
Totale leveår	11,072	10,800	0,271
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 777 819
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			5 946 125

DMPs analyse 2 basert på påfølgende behandling innført i Nye metoder

	Zanubrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 514 476	4 228 019	1 286 457
Totale QALYs	8,585	8,158	0,427
Totale leveår	11,072	10,800	0,271
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 012 081
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 740 886

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av zanubrutinib sammenlignet med kjemoimmunterapi (BR) til behandling av ubehandlet KLL er dokumentert i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase 3 studien SEQUOIA. Studien inkluderte flere kohorter, hvorav kohort 1 som er relevant for denne metoden inkluderte 479 pasienter uten del(17p) og som ikke var egnet for å motta kjemoimmunterapien FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab). Basert på innspill fra medisinske fageksperter har DMP konkludert med at BR er relevant komparator for denne gruppen. Pasientpopulasjonen i studien er relevant for norsk klinisk praksis.

Ved median oppfølgingstid på omtrent 40 måneder hadde 42 (17,4 %) pasienter i zanubrutinib-armen og 103 (43,3 %) pasienter i BR-armen en rapportert PFS-hendelse (utprøvervurdert). Median utprøvermålt PFS i zanubrutinib-armen var ikke nådd mens i BR-armen var median PFS 42,2 måneder.

Overlevelsesdataene er svært umodne. Ved siste datakutt med median oppfølging på 43 måneder er det få hendelser (dødsfall) i begge armene og ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom de to armene.

Selv om pasientrapporterte utfallsmål om livskvalitet ble målt i SEQUOIA-studien, ble nyttevekter fra litteraturen benyttet i BeiGene sin grunnanalyse. Analysen er sensitiv for valg av nyttevekter, og disse har stor påvirkning på resultatet. Nyttvekten for progrediert sykdom brukt i BeiGenes grunnanalyse er betydelig lavere enn både nyttevekten fra SEQUOIA og nyttevektene brukt i andre metodevurderinger innenfor KLL. Ifølge medisinske fagekspert oppdages progresjon ofte uten at pasienten selv opplever en merkbar reduksjon i livskvalitet. Basert på innspill fra fagekspertene samt tilgang på livskvalitetsdata fra studien, mener DMP at SEQUOIA-studien er den mest relevante kilden til nyttevekter og bruker det i egen hovedanalyse.

I DMPs to hovedanalyser estimeres det at pasienter som behandles med zanubrutinib i gjennomsnitt får 0,427 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BR. Zanubrutinib gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten skjer.

Totalt 74,2 % av pasientene rapporterte en behandlingsrelatert uønsket hendelse i zanubrutinib-armen mot 89 % i BR-armen. Av disse var 29 % i zanubrutinib armen og 65 % i BR-armen av grad 3 eller høyere. Neutropeni og hypertensjon var de hyppigst rapporterte uønskede hendelsene av grad 3 eller høyere hos pasienter behandlet med zanubrutinib i SEQUOIA studien. Medisinske fagekspert erfarer at zanubrutinib tolereres langt bedre enn kjemoimmunterapi (BR), i tråd med studiedata. Erfaringen med zanubrutinib i norsk klinisk praksis er at få pasienter har behov for dosereduksjon. Dette stemmer godt overens med andelen som er rapportert i studien (8,3 %).

SEQUOIA-studien inkluderte pasienter som ikke var egnet for behandling med FCR.

Markedsføringstillatelse for zanubrutinib er likevel innvilget for en bredere populasjon fordi EMA har vurdert at nytten av zanubrutinib observert i BR-populasjonen kan ekstrapoleres til hele førstelinjepopulasjonen. Dette er basert på SEQUOIA og en ikke-underlegenhetsstudie i R/R KLL som sammenlignet zanubrutinib med ibrutinib, samt at ibrutinib har indikasjon i første linje til pasientpopulasjonen som er *egnet* for behandling med FCR. Godkjent indikasjon inkluderer derfor både pasienter egnet for FCR og pasienter uegnet for FCR (BR-populasjon, som i SEQUOIA). FCR inngikk ikke som komparator i den helseøkonomiske modellen innsendt av BeiGene. Siden godkjent indikasjon og bestillingen i Nye metoder omfatter pasienter egnet for behandling med FCR, mener DMP at FCR også er en relevant komparator for norske forhold og har valgt å gjøre en deskriptiv vurdering av zanubrutinib mot FCR basert på EMA sin vurdering, metodevurdering av ibrutinib i tilsvarende indikasjon (ID2020_035; (1)) samt vurdering av likeverdighet mellom BTK-hemmere i åpen anbudskonkurranse Onkologi 2407 (2) for KLL. Medisinske fagekspert ga innspill om at populasjonen i ID2020_035 er overførbar til norske forhold, og DMP vurderer at nytten estimert i metodevurderingen som omhandlet ibrutinib til pasienter med ubehandlet KLL som i dag er egnet for å motta behandling med FCR kan antas å være sammenlignbar med nytten av behandling med zanubrutinib i en tilsvarende populasjon. I metodevurdering ID2020_035 ble det i DMP sin hovedanalyse estimert at pasienter som behandles med BTK-hemmer (ibrutinib) i gjennomsnitt får 1,04 flere QALYs sammenlignet med pasienter som behandles med FCR.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med zanubrutinib er om lag 50 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, påfølgende legemiddelbehandling, og pasientens tidsbruk og transportkostnader. Gjennomsnittlig total kostnad per

pasient for et behandlingsløp med zanubrutinib er ca. 5,8 millioner NOK i analyse 1 og 5,5 millioner i analyse 2 (diskontert). Dette er omtrent 1,6 og 1,3 millioner mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med BR, i henholdsvis analyse 1 og analyse 2.

DMP har estimert at merkostnad for zanubrutinib sammenliknet med BR basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

Analyse 1

3 778 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

4 741 000 NOK per vunnet leveår

Analyse 2

3 012 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

4 741 000 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 estimert at KLL for denne populasjonen behandlet med BR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 1,4 QALY. Absolutt prognosetap var høyere i en tidligere metodevurdering (1) for KLL-pasienter egnet for behandling med FCR (APT på 4,3) sammenliknet med det som er beregnet i denne metodevurderingen. DMP vurderer at det ikke er urimelig. Forskjellen skyldes hovedsakelig at pasientene egnet for behandling med FCR er yngre enn pasientene uegnet for behandling med FCR.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Brukinsa (zanubrutinib) til behandling av førstelinje KLL vil være om lag 161 millioner NOK for pasientpopulasjon uegnet for behandling med FCR og 117 millioner NOK for pasientpopulasjon egnet for FCR i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 95 nye pasienter (både egnet og uegnet for FCR) vil behandles med Brukinsa (zanubrutinib) hvert år (totalt omtrent 409 pasienter i det femte budsjettåret), og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

I SEQUOIA studien er zanubrutinib sammenliknet direkte med relevant komparator (BR) i en randomisert klinisk studie, men oppfølgingstiden er relativt kort og overlevelsesdata umodne med ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom zanubrutinib-armen og BR-armen. Det er svært usikkert om PFS gevinsten ved førstelinjebehandling med BTK hemmer er overførbart til en tilsvarende gevinst i OS over tid. Pasientene mottar flere linjer med behandling, de kan ha behandlingsfrie intervaller og det er derfor vanskelig å dokumentere forskjeller i overlevelse mellom ulike behandlingsregimer i første linje. Det er også ukjent om det vil være en gevinst knyttet til overlevelse ved å starte målrettet behandling med BTK-hemmer eller venetoklaks i førstelinje i motsetning til det å motta BR i første linje etterfulgt av målrettet behandling. Valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet (IKER) i DMP sin analyse. DMP har beholdt BeiGene sitt kurvevalg, som er den minst konservative kombinasjonen for framskrivning i hovedanalysene, og det resulterer i en liten overlevelsesgevinst på 0,271 inkrementelle leveår. DMP har belyst den mest konservative kombinasjonen av framskrivningskurver i et alternativt scenario, som resulterte i 0,105 inkrementelle leveår. Ved å endre framskrivningskurver fra et mest optimistisk scenario (hovedanalysene) til et mest konservativt scenario øker IKER betraktelig.

Det er knyttet usikkerhet til andelen pasienter som mottar påfølgende behandling i begge studiearmene. De to medisinske fagekspertene har spilt inn at det er lite sannsynlig at alle pasientene som progredierer mottar påfølgende behandling ved progresjonstidspunkt, men at den faktiske andelen i klinisk praksis er vanskelig å anslå presist. Basert på innspill fra fagekspertene og tidligere metodevurdering antar DMP at

en andel på 60 % i zanubrutinib armen er et rimelig anslag for andel som mottar påfølgende behandling ved progresjon. Usikkerheten er sannsynligvis størst i BR armen hvor flere pasienter progredierer, median PFS er kortere og flere seponerer BR pga. tolerabilitet sammenlignet med zanubrutinib. Samtidig er det en usikkerhet i analysen at modellen ikke hensyntar at pasienter på ulike tidspunkt utover i sykdomsforløpet får behov for påfølgende behandling. DMP har lagt til grunn i egen analyse at 70 % mottar påfølgende behandling i BR armen, men dette tallet kan også være høyere. DMP mener det er rimelig å anta at andelen som mottar påfølgende behandling ved progresjon på BR ligger et sted mellom 70-85 %. IKER er sensitiv for endringer i denne parameteren og en høyere andel som mottar påfølgende behandling fører til en lavere IKER. Dette er belyst i en scenarioanalyse.

Type påfølgende behandling har mye å si for beregning av kostnader. Dette er en stor usikkerhetsfaktor i analysen og påvirker resultatet (IKER) betydelig. For zanubrutinib-armen er valg av påfølgende behandling knyttet til hva som faktisk brukes i norsk klinisk praksis (venetoklaks + rituksimab; VR) sett i sammenheng med hva som er innført i Nye metoder (BR). DMP mener, basert på hva som er innført i Nye metoder og innspill fra medisinske fageksperter, at det finnes argumenter for både å legge til grunn BR og VR som påfølgende behandling og presenterer derfor to hovedanalyser for å belyse dette. Det understrekes at det kun er kostnader forbundet med ulik påfølgende behandling som skiller de to analysene, da det ikke foreligger data som kan belyse ulik effekt av påfølgende behandling. Dette er en svakhet.

For komparatorarmen er aktuell påfølgende behandling enten VR eller BTK-hemmer. DMP vurderer, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at fordeling av påfølgende behandling varierer i norsk klinisk praksis fra de fleste (~85 %) mottar BTK-hemmer til at 35 % mottar VR og 65 % mottar BTK-hemmer. Den sistnevnte fordelingen er brukt i DMPs hovedanalyser.

I en annen metodevurdering for tilsvarende indikasjon (3) la DMP til grunn en 50-50 fordeling i denne settingen og DMP har belyst denne fordelingen i en scenarioanalyse. Basert på dette er det relevant å påpeke at den faktiske fordelingen er usikker og varierer i norsk klinisk praksis, også mellom de ulike fagmiljøene. IKER vil kunne påvirkes i begge retninger, avhengig av fordeling.

DMP har i denne metodevurderingen også gjort en vurdering av zanubrutinib til behandling av ubehandlet KLL hos pasienter egnet for behandling med FCR. DMP vurderer at analysen som lå til grunn i metodevurderingen av ibrutinib til behandling av ubehandlet KLL hos pasienter egnet for behandling med FCR (1), også kan benyttes for å belyse prioriteringskriteriene for zanubrutinib til samme pasientpopulasjon. Samtidig er det viktig å understreke at de samme forbehold og usikkerhetsmomenter som ble belyst i metodevurderingen for ibrutinib også er gjeldene for analysen med zanubrutinib, spesielt knyttet til livskvalitetsdata.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	12
Liste over figurer	14
Logg	15
Forkortelser	17
1. Bakgrunn	18
1.1 Oversikt over oppdraget	18
1.1.1 Intervensjon	18
1.1.2 Oppdragsramme	18
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	19
1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	20
1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis	20
1.4 Forventet plassering av zanubrutinib i behandlingsalgoritmen	21
2. Klinisk evidensgrunnlag	22
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	22
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
3. Analysemetode og PICO	24
3.1 Problemstilling	24
3.2 Helseøkonomisk modell	24
3.3 Pasientpopulasjon	26
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	26
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	27
3.3.3 Norsk klinisk praksis	27
3.3.4 DMPs vurdering	28
3.4 Intervensjon	28
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	28
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	29
3.4.3 DMPs vurdering	30

3.5 Komparator	33
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	34
3.5.3 DMPs vurdering	34
3.6 Kliniske utfallsmål	36
3.6.1 Relativ effekt	36
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	45
3.6.3 Livskvalitet	47
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	51
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	51
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	52
3.7.3 Administrasjonskostnader	54
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	54
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell	55
3.7.6 Øvrige kostnader	57
4. Analyseresultater	59
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	59
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	59
4.1.2 DMPs hovedanalyser	59
4.1.3 Analyser av usikkerhet	61
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	62
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	63
5. Vurdering av zanubrutinib til behandling av ubehandlet KLL hos pasienter egnet for behandling med FCR	65
5.1 Bakgrunn	65
5.2 DMPs vurdering av prioriteringskriteriene nytte, kostnader og alvorlighet	65
6. Budsjettberegninger	67
6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med zanubrutinib ved behandling av ubehandlet KLL, både egnet og uegnet populasjon	67
6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	68
6.3 Budsjettkonsekvenser	69
6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	69
Referanser	71
Appendiks 1: Studiedesign	73
Appendiks 2: Relevante pågående studier for zanubrutinib	74
Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	76
Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet	80
Appendiks 5: Kostnader	81
Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger	83

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.	18
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	19
Tabell 3. Oversikt over SEQUOIA studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: BeiGene og EPAR (9))	22
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	25
Tabell 5. Oversikt over pasientkarakteristika i SEQUOIA studien (10)	26
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. (kilde: BeiGene)	27
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: BeiGene, EPAR, preparatomtale (13)).....	29
Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: BeiGene, preparatomtale (15, 16)).....	33
Tabell 9. Effektdata for utfallsmålet IRC-PFS (kilde: BeiGene).....	37
Tabell 10. Effektdata for utfallsmålet INV-PFS (kilde: BeiGene)	38
Tabell 11. Framskrivning av PFS i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene).	39
Tabell 12. Effekresultater fra siste datakutt i SEQUOIA-studien på utfallsmålet totaloverlevelse (kilde: BeiGene)	42
Tabell 13. Framskrivning av OS i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene)	42
Tabell 14. Utprøver vurdert (INV) total responsrate (ORR). Datakutt oktober 2022 (kilde: BeiGene).	44
Tabell 15. Utprøver vurdert (INV) varighet av respons (DOR). Datakutt oktober 2022 (kilde: BeiGene).	45
Tabell 16. Uønskede hendelser (\geq grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: BeiGene). 46	
Tabell 17. Gjennomsnittlige endringer (SD) av de viktigste pasientrapporterte endepunktene fra baseline til uke 12 og uke 24	47
Tabell 18. Nyttvekter brukt i BeiGenes grunnanalyse (kilde: BeiGene).	49
Tabell 19. Nyttvekter (EQ-5D-3L) fra SEQUOIA for progresjonsfri overlevelse og progrediert sykdom som målt av INV (kilde: BeiGene).	49
Tabell 20. Nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger (kilde: BeiGene)	50
Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	52
Tabell 22. Kostnader relatert til påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.	53
Tabell 23. Behandlingslengde og andel av pasienter som får ulike typer påfølgende behandling (kilde: innsendt modell)	53
Tabell 24. Kostnad pr. pakning for akalabrutinib som påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva. ...	53
Tabell 25. Fordeling på påfølgende behandling etter progresjon (kilde: medisinske fageksperter).....	54
Tabell 26. Totale kostnader relatert til behandlingsrelaterte uønskede hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: BeiGene).....	55
Tabell 27. Oversikt over ressursbruk per syklus (4 uker) i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: BeiGene).....	56
Tabell 28. Frekvens for ressursbruk per syklus (4 uker) per helsestadium brukt i DMPs hovedanalyse	57
Tabell 29. Oversikt over ressursbruk knyttet til transportkostnader og tid brukt	57
Tabell 30. Tidsbruk (kilde: BeiGenes helseøkonomisk modell).....	58
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.	59
Tabell 32. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i BeiGene sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	60
Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	60

Tabell 34. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	61
Tabell 35: Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 basert på maksimal AUP uten mva.	62
Tabell 36. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	63
Tabell 37. Antall nye pasienter uegnet for FCR de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	68
Tabell 38. Antall nye pasienter egnet for FCR de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger	68
Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Brukinsa, BR og FCR. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.	69
Tabell 40. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Brukinsa til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Uegnet for FCR.	69
Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Brukinsa til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Egnet for FCR.	70
Tabell 42. Dokumentasjon levert av BeiGene for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer.	76
Tabell 43. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for zanubrutinib og BR i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)	77
Tabell 44 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for zanubrutinib og BR i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)	79
Tabell 45 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTD data for zanubrutinib i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)	79
Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.	80
Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell.	80
Tabell 48. sykehusinnleggelseskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i BeiGenes grunnanalyse.	81
Tabell 49. Polikliniskkostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i BeiGenes grunnanalyse.	81
Tabell 50. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i budsjettberegningen. Priser med maksimal AUP inkl. mva.	82

Liste over figurer

Figur 1. Partitioned survival model, kilde: BeiGene.	24
Figur 2. Observert og modellert (eksponentiell) TTD kurver for zanubrutinib i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene).....	30
Figur 3. DMP sitt valg av framskrivningskurve (Weibull) for TTD (blå) sammenstilt med PFS (rød).	31
Figur 4. KM kurve for BRs behandlinglengde fra SEQUOIA-studien, datakutt 31. oktober 2022 (BeiGene, innsendt modell).....	34
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for IRC-PFS fra SEQUOIA studien (kilde: BeiGene).....	37
Figur 6. Kaplan-Meier kurve for både IRC-PFS og INV-PFS fra SEQUOIA studien.....	39
Figur 7. Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med BeiGene sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig Gompertz) for zanubrutinib (blå) og BR (rød).	40
Figur 8. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse fra første datakutt (mai 2021) i SEQUOIA-studien (kilde: BeiGene)	41
Figur 9. Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med BeiGene sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig eksponentiell) for zanubrutinib (blå) og BR (rød).	43
Figur 10. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D nytteverdier over tid ved baseline og ved planlagte besøk opptil uke 144 (kilde: BeiGene).	48
Figur 11. Tornado diagram basert på DMPs analyse 1 (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)	61
Figur 12. PFS KM-kurve fra zanubrutinib-armen i SEQUOIA og parametriske kurver	76
Figur 13. PFS KM-kurve fra BR-armen i SEQUOIA og parametriske kurver.....	77
Figur 14. OS KM-kurve fra zanubrutinib-armen i SEQUOIA og parametriske kurver.....	78
Figur 15. OS KM-kurve fra BR-armen i SEQUOIA og parametriske kurver.....	78

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	15-11-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-10-2023 (helseøkonomisk modell var ikke egnet, og firma måtte levere ny modell) Oppdatert modell mottatt 08-05-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-11-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	06-11-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-06-2024
Rapport ferdigstilt	22-11-2024
Total tid hos DMP ²	410 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	223 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	187 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	28 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	28 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
Emadoldin Feyzi	Helse Midt-Norge
Astrid Bergrem	Helse Sør-Øst
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
Beatriz Luís	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ida Jonson	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BR	Bendamustin og rituksimab
BTK-hemmer	Brutons tyrosinkinase-hemmer
FCR	Fludarabin, syklofosamid og rituksimab
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV	Investigator (utprøver)
IRC	Independent review committee (uavhengig komité)
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PD	Progrediert sykdom
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

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 zanubrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen (MT) til å omfatte gjeldende indikasjon. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BeiGene.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Zanubrutinib (Brukinsa)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for zanubrutinib	<p>Den godkjente indikasjonen relevant for denne metodevurderingen er en bred indikasjon og inkluderer flere undergrupper som er tidligere vurdert av Nye metoder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon (ID2023_021 – besluttet innført) - Monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling (R/R KLL) (ID2022_066 – besluttet innført) <p>Zanubrutinib er også godkjent til behandling av:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Waldenströms makroglobulinemi (ID2021_010 – besluttet innført) - marginalsonelymfom (ID2022_053 – besluttet ikke innført) - follikulært lymfom (ID2024_014 – Bestilt metodevurdering, firma har ikke levert dokumentasjon). <p>Se preparatomtale for detaljer rundt indikasjonsordlydene.</p>
Virkningsmekanisme	Zanubrutinib er en hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celle antigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorer. BTK-signalering er viktig for vekst av B-celler, inkludert abnormale B-celler i pasienter med KLL. Zanubrutinib vil, ved å hemme BTK, redusere veksten av kreftcellene og med det utvikling av sykdommen.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte totale daglige dosen er 320 mg som administreres oralt. Den daglige dosen kan tas én gang daglig (fire 80 mg kapsler) eller deles i to doser på 160 mg to ganger daglig (to 80 mg kapsler). Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er del av en indikasjonsutvidelse og fikk utvidet markedsføringstillatelse 15-11-2022. Indikasjonsordlyden inkluderer en bred pasientpopulasjon, og bestillingen omfatter en undergruppe av den godkjente indikasjonen. Flere undergrupper har tidligere blitt metodevurdert og er beskrevet i tabellen over. Se også kapittel 1.1.3 for endring i oppdragsrammen.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen			
Bestilling	ID2022_102 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).		
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse		
PICO definert av bestillingen*			
	DMP	BeiGene	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med tidligere ubehandlet KLL. Dette inkluderer: - Pasienter med 17p-delesjon/TP53- mutasjon og/eller 11q-delesjon (har allerede tilgang og omfattes ikke av denne metodevurderingen) - Pasienter som er egnet for behandling med FCR - Pasienter som er uegnet for behandling med FCR (BR er komparator)	- Pasienter som er uegnet for behandling med FCR (BR er komparator)	3.3 og 5
Intervensjon	Zanubrutinib	Zanubrutinib	3.4
Komparator	Bendamustin + rituksimab (BR), FCR (fludarabin, syklofosfamid og rituximab)	Bendamustin + rituksimab (BR)	3.5 og 5
Utfallsmål	PFS, OS, ORR, DOR, EQ-5D (QALYs), ressursbruk		3.6

*En helseøkonomisk analyse er levert for deler av populasjonen omfattet av bestilling; pasienter uegnet for behandling med FCR

Metodevurderingen er basert på en randomisert, kontrollert, fase 3 studie som sammenligner effekt og sikkerhet av zanubrutinib med relevant komparator bendamustin + rituksimab (BR).

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

I BeiGene sin opprinnelige innsendelse (09-10-2023) var modellen av en annen type (*semi-Markov state transition model*) og inkluderte effektdata fra den pivotale studien som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen, men også data fra andre studier, blant annet overlevelsesdata. DMP var av den oppfatning at modellen ikke var optimalt egnet til å belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk og vurderte i tillegg at overlevelsesdata fra den pivotale studien var av riktig kvalitet og ønsket at disse ble benyttet direkte i den helseøkonomiske analysen sammen med et senere tilgjengelig datakutt. BeiGene har svart ut forespørselen og leverte 08-05-2024 en oppdatert dokumentasjonspakke.

Førstelinje KLL pasienter er delt inn i flere undergrupper som defineres av ulike behandlingsregimer. Populasjonen som definert av bestillingen omfatter hele KLL førstelinjepopulasjonen. Studien (SEQUOIA) som ligger til grunn for metodevurderingen inkluderte derimot kun en undergruppe av førstelinjepasientene, nærmere beskrevet pasienter som ikke er egnet for behandling med FCR og pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Sistnevnte gruppe er metodevurdert separat (ID2023_021). EMA konkluderte i sin vurdering (4), basert på en ikke underlegenhetsstudie (non-inferiority studie) med zanubrutinib mot ibrutinib og en totalvurdering av evidensgrunnlaget, at dokumentasjonen var tilstrekkelig for å kunne ekstrapolere bruken av zanubrutinib til å omfatte hele førstelinjepopulasjonen.

Metodevurderingen i de følgende kapitlene omhandler kun populasjonen fra innsendt dokumentasjon/ SEQUOIA-studien, dvs. førstelinje KLL pasienter uegnet for behandling med FCR. DMP mener samtidig det er hensiktsmessig å inkludere en vurdering av KLL populasjonen som er egnet for behandling med

FCR i denne metodevurderingen, i tråd med godkjent indikasjon og bestillingen i Nye Metoder. Denne vurderingen lener seg på studiedata og tidligere metodevurdering av ibrutinib (en annen BTK-hemmer, vurdert som sammenlignbar med zanubrutinib; Nye metoder ID2020_035). Se kapittel 5.

1.2 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden (og Norge) og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år (5). KLL er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. Sykdommen utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar i mange år før den manifesterer seg. I starten begrenser KLL seg til lymfeknuter og annet solid lymfevev. Med tiden vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. Den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenger andre viktige blodceller og blodplater noe som fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL deles inn i ulike stadier som beskriver tumorvolum og prognose. Disse kalles Binet stadium A, B og C og er i bruk i norsk klinisk praksis.

Sykdommen er kronisk og i 2023 ble 376 pasienter diagnostisert med KLL i Norge (6). Nærmere 90 % av pasientene diagnostiseres i et tidlig sykdomsstadium, og de er ofte asymptomatiske og ikke behandlingstrengende i denne fasen (5). Median alder ved diagnostetidspunktet er ca. 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner.

Flere genetiske faktorer synes å disponere for sykdommen (7). KLL med umutert immunoglobulin variabel region tungkjede (IGHV) gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV gen. Del(11q) er relatert til relativt dårlig prognose og del(17p)/TP53 responderer dårlig på kjemo(immun)-terapi og er forbundet med kort overlevelse.

1.3 Behandling av KLL i norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av pasienter med KLL i norsk klinisk praksis er beskrevet i Handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert desember 2023 (5). De fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende, og handlingsprogrammet skisserer internasjonalt anerkjente og etablerte indikasjoner for behandling (5). Ved valg av førstelinjebehandling legges til grunn sykdomsstadium, funksjonsnivå, komorbiditet, pasientens evne til å gjennomføre behandling som planlagt og prognostiske faktorer som IGHV-mutasjonsstatus og genetiske avvik, spesielt del(17p)/TP53-mutasjon. Basert på disse faktorene er følgende behandlingsregimer beskrevet i handlingsprogrammet for ubehandlet KLL, basert på hva som er innført i norsk klinisk praksis:

- Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL behandles med kjemoimmunterapi FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab). Omtales videre som «populasjon egnet for FCR»
- Eldre (>65–70 år) med god funksjonsstatus behandles med kjemoimmunterapi BR (bendamustin og rituximab). Omtales videre som «populasjon uegnet for FCR»
- Eldre (>65–70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet behandles med kjemoimmunterapi (klorambucil + anti-CD20 antistoff).
- Pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon eller 11q-delesjon og behandlingsindikasjon bør vurderes for behandling med BTKIs eller BCL-2 hemmer, uavhengig av alder.

Per i dag er hverken BTK-hemmer eller BCL-2 hemmer til behandling av ubehandlet KLL innført i norsk klinisk praksis. Unntaket er pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon som har tilgang til målrettet behandling i første linje. Ibrutinib til behandling av pasienter med ubehandlet KLL som i dag er egnet for å motta behandling med FCR er nylig metodevurdert (ID2020_035), og legemiddelet er besluttet ikke innført. I tillegg er tidsbegrenset kombinasjonsbehandling med ibrutinib og venetoklaks til tidligere ubehandlet voksne med KLL nylig metodevurdert (ID2022_067) og er besluttet ikke innført.

Ved residiv bør behandling først startes når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å ha indikasjon for behandling. Før valg av andrelinje- og senere behandling bør man få oversikt over tidligere behandlinger, respons på tidligere behandling og remisjonsvarighet.

Behandlingsalternativene ved R/R KLL som skissert i handlingsprogrammet:

- Venetoklaks + anti-CD20 antistoff inntil komplett remisjon, MRD negativ eller i inntil 24 måneder
- Kontinuerlig behandling med BTKI eller PI3KI

Etter vurdering i Nye Metoder i 2023 (8) ble det besluttet at venetoklaks ikke kan brukes i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med KLL som tidligere har mottatt minst en behandling med BTK eller BCL-2-hemmer.

Det er konsensus om at småcellet lymfocytært lymfom (SLL) håndteres på samme måte som KLL.

1.4 Forventet plassering av zanubrutinib i behandlingsalgoritmen

Hvis zanubrutinib innføres i norsk klinisk praksis til førstelinjebehandling av KLL er det forventet at metoden vil erstatte dagens behandling med kjemoimmunterapien BR blant pasienter som anses å ikke være egnet for behandling med FCR. Det er forventet at en eventuell innføring av zanubrutinib vil erstatte behandling med FCR for pasienter som ellers er egnet for slik behandling, se kapittel 5.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener bendamustin pluss rituksimab (BR) er den mest relevante komparator for metodevurderingen som omhandler pasienter uegnet for behandling med FCR og uten del17p/TP53 mutasjon. For yngre pasienter uten vesentlig komorbiditet er FCR relevant komparator.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

BeiGene har ikke gjennomført systematiske litteratursøk for å etablere relativ effekt og begrunner det med at studien (SEQUOIA) som ligger til grunn for MT er en RCT som sammenligner zanubrutinib med relevant komparator.

BeiGene har benyttet PFS KM-kurven fra RESONATE studien for å estimere behandlingsslengde for påfølgende behandling med BTK-hemmer.

Det ble samlet inn livskvalitetsdata i SEQUOIA studien, men BeiGene har valgt å benytte HRQoL data fra litteraturen i den helseøkonomiske analysen. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert, men DMP har ikke vurdert litteratursøket siden det er tilgjengelig relevante data på livskvalitet målt i studien.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studien som ligger til grunn for MT og denne metodevurderingen er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3. Oversikt over SEQUOIA studien som ligger til grunn for metodevurderingen (kilde: BeiGene og EPAR (9))

SEQUOIA (BGB-33111-304)	
Studie ID	NCT03336333
Design	Åpen, randomisert, kontrollert, fase 3 studie Studien inkluderer flere kohorter (n = 710). Innsendt dokumentasjon omhandler kun kohort 1 (n = 479) hvor pasienter uten del17p ble randomisert til å motta behandling med zanubrutinib eller BR. Se Appendiks 1 for oversikt over studiedesign.
Studielokasjon	Global studie gjennomført ved 153 ulike studiesenter
Populasjon	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL) uten del(17p). Viktige inklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Uegnet for behandling med FCR - Målbar sykdom (bilediagnostikk) - Bekreftet behandlingstrengende CD20-positiv KLL/SLL - ECOG 0-2 - ≥ 65 år eller ≥ 18 år med komorbiditeter Viktige eksklusjonskriterier: <ul style="list-style-type: none"> - Kjent eller mistanke om Richters syndrom - Kjent prolymfocytisk leukemi (PLL) - CNS involvering Studiedeltagerne ble stratifisert etter alder (< 65 år versus ≥ 65 år), Binet-stadie (C versus A eller B), IGHV mutasjonsstatus (mutert versus ikke-mutert), og geografisk region (Nord-Amerika versus Europa versus Asia/Stillehavet) N = 479

Intervensjon	Zanubrutinib Administreres oralt, 320 mg daglig. Behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Bendamustin i kombinasjon med rituksimab Bendamustin 90 mg/m ² administreres intravenøst på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus i inntil seks sykluser. Rituksimab 375 mg/m ² rituksimab administreres intravenøst før dag 1 i første syklus deretter 500 mg/m ² på dag 1 i syklus 2-6 i inntil seks sykluser. Behandlingen gis sekvensielt og rituksimab administreres først.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av uavhengig vurderingskomité (IRC-PFS)
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse målt av utprøver (INV-PFS) Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) definert som andel pasienter med CR, CRi, nPR eller PR-L* målt av IRC og INV Varighet av respons (DOR) målt av IRC og INV Uønskede hendelser (sikkerhet) Livskvalitet
Observasjonstid	Median oppfølgingstid (OS) 26,5 måneder ved datakutt mai 2021 Median oppfølgingstid (OS) 43,5 måneder ved datakutt oktober 2022
Datakutt	Datakutt (primært) mai 2021 (IRC og INV målinger) Senere datakutt oktober 2022 (kun INV målinger)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*CR: komplett respons; CRi: komplett respons med ufullstendig hematologisk gjennompretting, nPR: nodulær partiell respons; PR-L: partiell respons med lymfocytose (unormalt høyt antall lymfocytter i blodet)

Relevante pågående studier

Se Appendiks 2: Relevante pågående studier for Zanubrutinib for oversikt over pågående studier for zanubrutinib i KLL.

DMPs vurdering

SEQUOIA ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av zanubrutinib, og den relevante kohort 1 er en randomisert fase 3 studie (kohort) vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant for pasienter som vurderes å ikke være egnet for behandling med FCR. DMP vurderer at data fra SEQUOIA kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse i FCR-uegnet populasjon. Pasienter egnet for behandling med FCR var ekskludert fra studien/kohorten. Pasienter med del(17p)/TP53 mutasjoner var undersøkt i en separat studiearm.

Studien/kohortens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

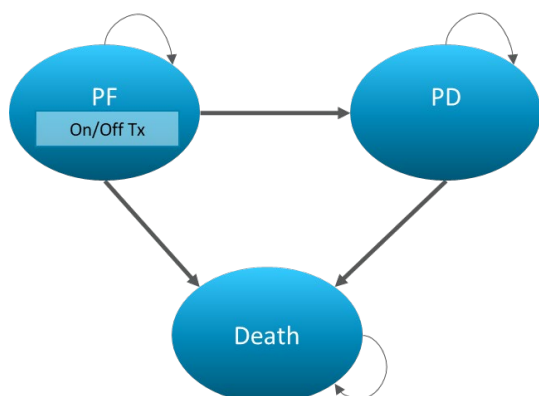
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av zanubrutinib, har BeiGene levert en kostnad-per-QALY analyse hvor zanubrutinib sammenlignes med bendamustin + rituksimab (BR) til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet KLL og som er uegnet for FCR. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sykdommen.

3.2 Helseøkonomisk modell

I BeiGenes opprinnelige innsendelse var modellen av typen *semi-Markov state transition model* der effektdata ble hentet fra SEQUOIA-studien og andre studier med forskjellige populasjoner og behandlinger. På forespørsel fra DMP sendte BeiGene en oppdatert modell (for mer utfyllende detaljer, se kapittel 1.1.3). Den nye innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved KLL:

- *Progresjonsfri overlevelse (PFS)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten zanubrutinib eller BR. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden.
- *Progresjert sykdom (PD)*: I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon av sykdommen, og har avsluttet den opprinnelige behandlingen.
- *Død*: Et absorberende stadium. I dette stadiet er pasienten død.



Figur 1. Partitioned survival model, kilde: BeiGene.

Følgende formler (der OS er totaloverlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse, der $P(\text{PFS})$ står for sannsynligheten for å være i progresjonsfri helsetilstand og $P(\text{OS})$ står for sannsynligheten for å være i live:

$$\begin{aligned} \text{PF} &= P(\text{PFS}) \\ \text{Død} &= 1 - P(\text{OS}) \\ \text{PD} &= P(\text{OS}) - P(\text{PFS}) \end{aligned}$$

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	4 uker (28 dager)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	30 år (livstid)

I den oppdaterte helseøkonomiske modellen inngår effektdata, både PFS og OS, fra SEQUOIA-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpskurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, generalisert gamma, lognormal, loglogistisk, og Gompertz.

BeiGene sin generelle metode for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra SEQUOIA-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 3: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning.

DMPs vurdering

BeiGene har levert en partitioned survival modell på forespørsel. DMP vurderer at BeiGene har levert en modelltype som generelt er egnet til å beskrive sykdomsforløpet for indikasjoner innenfor onkologi. Som beskrevet tidligere er KLL en kronisk sykdom hvor pasientene kan leve lenge med tilbakefall uten behov for behandling og modellen vil ikke kunne fange opp pasienter i PD som ikke har behov for behandling eller først har behov for behandling senere i sykdomsforløpet. Modellen legger også opp til at alle pasienter får lagt til kostnader til påfølgende behandling og redusert livskvalitet så fort de havner i tilstanden progrediert selv om de ikke er behandlingstrengende, noe som vil gi en for lav helsegevinst i begge armer og for høy kostnad til påfølgende behandling. DMP anerkjenner begrensninger knyttet til antakelser som den innsendte modellen innebærer, spesielt mangel på eller begrenset dokumentasjon som kunne muliggjort en mer detaljert modell. En modell med flere helsetilstander ville vært å foretrekke for bedre å fange opp det faktiske sykdomsforløpet. Imidlertid mener DMP at å legge til flere tilstander i denne modellen også ville økt usikkerheten i analysen. DMP godtar den innsendte modellen, men med forbehold om nevnte begrensninger.

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra BeiGene. Modellen i Excel er transparent og fleksibel, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av zanubrutinib sammenlignet med BR til behandling av KLL.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er delvis egnet til å følge sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av zanubrutinib sammenlignet med BR, for pasienter med ubehandlet KLL.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsyklusjustering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. Tidshorisont er akseptabel. BeiGene har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til at DMP kan vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

Som beskrevet i kapittel 1.2 består SEQUOIA studien, som ligger til grunn for metodevurderingen, av flere ulike kohorter og behandlingsarmer. Det er kun kohort 1 som sammenligner zanubrutinib med BR, som er aktuell for denne metodevurderingen. I de følgende kapitlene er det utelukkende denne kohorten det refereres til når SEQUOIA studien omtales.

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 6 viser en oversikt over baseline karakteristika ved pasientpopulasjonen, fordelt på de to armene fra kohort 1 i SEQUOIA studien (for studiedesign, se Tabell 3). Generelt var demografi, pasient- og sykdomskarakteristika godt balansert mellom de to armene.

Tabell 5. Oversikt over pasientkarakteristika i SEQUOIA studien (10)

	Zanubrutinib-arm N = 241	BR-arm N = 238
Median alder (min, maks)	70 (66–75)	70 (66–74)
Kjønn		
Kvinner, n (%)	87 (37)	94 (39)
Menn, n (%)	154 (64)	144 (61)
Geografisk region, n (%)		
Nord-Amerika	34 (14)	28 (12)
Europa	174 (72)	172 (72)
Asia - Pacific	33 (14)	38 (16)
Etnisitet/Rase (%)		
Hvit	221 (92)	206 (87)
Svart	4 (2)	4 (2)
Asiatisk	5 (2)	9 (4)
Ikke spesifisert	11 (5)	22 (9)

	Zanubrutinib-arm N = 241	BR-arm N = 238
ECOG status - antall pasienter (%)		
0	110 (46)	101 (42)
1	116 (48)	117 (49)
2	15 (6)	20 (8)
Type kreft		
KLL	221 (92)	218 (92)
SLL	20 (8)	20 (8)
Binet stadium		
A/B	171 (71)	168 (71)
C	70 (29)	70 (29)
Bulky sykdom ≥ 5	69 (29)	73 (31)
Cytopeni ved baseline	102 (42)	109 (46)
Tid fra diagnose, måneder (min, maks)	31,3 (8,9 – 66,6)	28,7 (7,4-54,1)
Umutert IGHV gen	125/234 (53)	121/231 (52)
Del(17p)	2 (1)	0
Del(11q)	43 (18)	46 (19)
TP53 mutasjon	15/232 (6)	13/223 (6)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen fra kohort 1 i SEQUOIA-studien (se Tabell 3 for inklusjons- og eksklusjonskriterier). Parametere for pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. (kilde: BeiGene)

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	70,09	Median i klinisk studie SEQUOIA
Andel kvinner (%)	36,1	Fordeling i klinisk studie SEQUOIA
Kroppsvekt (kg)	77,91	Gjennomsnitt i klinisk studie SEQUOIA
Kroppareal (m ²)	1,91	Gjennomsnitt i klinisk studie SEQUOIA

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Gjennomsnittsalder ved diagnostidspunkt er omtrent 72 år i norsk klinisk praksis ifølge en av de rekrutterte medisinske fagekspertene. Den andre medisinske fageksperten anslår gjennomsnittsalderen til å

være 70 år for den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen, men kommenterer at aldersspennet er stort. Handlingsprogrammet beskriver at det er konsensus om at småcellet lymfocytært lymfom (SLL) håndteres på samme måte som KLL.

3.3.4 DMPs vurdering

Rekrutterte medisinske fageksperter bekrefter at populasjonen fra kohort 1 i SEQUOIA studien i all hovedsak er representativ for pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, dvs. pasienter uegnet for behandling med FCR og uten del(17p).

Pasienter med del(11q) var inkludert i SEQUOIA studien, men i norsk klinisk praksis har disse pasientene allerede tilgang på BTK-hemmer (zanubrutinib og akalabrutinib) eller BCL-2 hemmer og vil som hovedregel ikke bli behandlet med BR (11, 12). 19 % av pasientene i studien hadde del(11q) og disse var jevnt fordelt mellom de to armene. De medisinske fagekspertene kommenterer at det er kjent at disse pasienter har dårligere effekt av kjemoimmunterapi (BR). DMP bemerker at inklusjon av disse pasientene i analysene kan påvirke estimatet på relativ effekt.

IGHV mutasjonsstatus er en prognostisk faktor hos pasienter med KLL og fordeling av umutert og mutert IGHV vil påvirke effektestimaten. I SEQUOIA-studien var IGHV mutasjonsstatus en av stratifiseringsfaktorene og er følgelig jevnt fordelt mellom de to armene, noe som er betryggende for den interne validiteten av studien.

CD-20 positiv sykdom var et inklusjonskriterium i studien, noe som nok skyldes behandling med rituksimab i komparatorarmen. DMP antar at dette ikke vil være et kriterium for behandling med zanubrutinib i norsk klinisk praksis, og at effekten av behandlingen heller ikke vil påvirkes av denne faktoren.

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og for å ivareta intern validitet fra studien legger DMP til grunn samme median alder ved behandlingsstart som i studien og i innsendt helseøkonomisk analyse, dvs 70 år.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i den helseøkonomiske analysen til grunn de samme variablene for pasientpopulasjonen som BeiGene i sin grunnanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med zanubrutinib i SEQUOIA studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

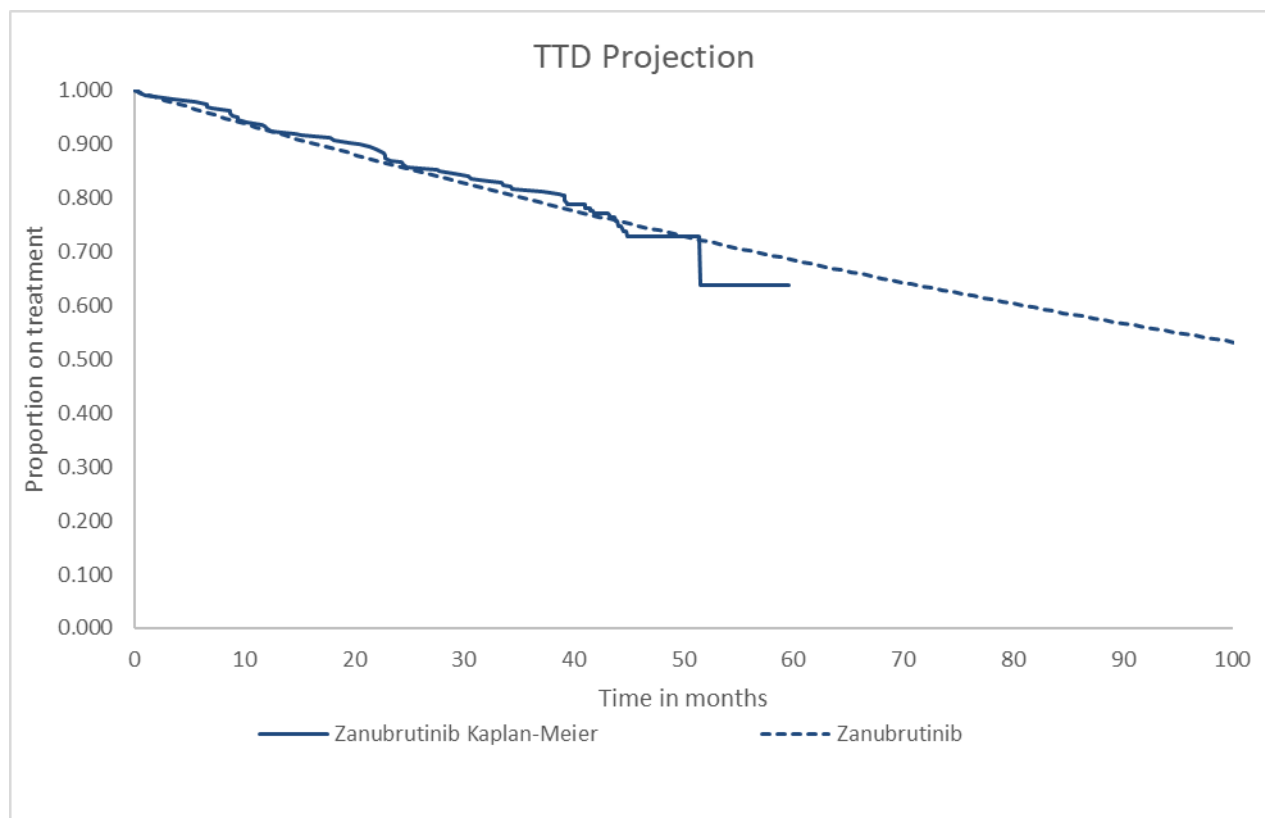
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: BeiGene, EPAR, preparatomtale (13))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	320 mg (160 mg to ganger daglig)	320 mg daglig	Det antas at zanubrutinib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 320 mg daglig.
Administrasjonsform	Oralt	Oralt	Oralt
Behandlingsvarighet	Median i studien ikke nådd.	Median i hht. framskrivning 110 måneder. Uavhengig modellert, fullparametrisert med eksponentiell funksjon.	Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Median relativ doseintensitet	98 %	98 %	Ukjent. Medisinske fagekspert kommenterer at den er overførbar fra studien, mulig noe lavere
Premedisinering og/ samtidig behandling	Ikke rapportert	Ikke inkludert	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering eller samtidig behandling, dette bekreftes av medisinske fagekspert som samtidig kommenterer at evt behov stort sett vil være uavhengig av type KLL behandling
Påfølgende behandling	17/241 (7,1%) pasienter mottok påfølgende behandling i studien. Oversikt over type påfølgende behandling i studien er ikke levert.	100 % av pasientene som progredierer mottar venetoklaks + rituksimab	Ifølge medisinske fagekspert får pasientene venetoklaks, enten som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab. En liten andel (~5 %) mottar BR. Fagekspertene anslår at omtrent 60 % av de som progredierer mottar påfølgende behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

3.4.2.1 Behandlingsvarighet

Ved datakutt fra oktober 2022 var 74,1 % av pasientene fortsatt på behandling med zanubrutinib. Median behandlingsvarighet med zanubrutinib var ikke nådd. I BeiGene sin grunnanalyse er behandlingsvarigheten (TTD) av zanubrutinib fullparametrisert ved bruk av eksponentiell funksjon. BeiGene har basert sitt kurvevalg på resultat fra AIC og BIC (se Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisert kurvetilpasning). Tester for proporsjonal hasard og accelerated failure time av TTD-kurvene er ikke levert.



Figur 2. Observert og modellert (eksponentiell) TTD kurver for zanubrutinib i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene)

3.4.2.2 Påfølgende behandling

BeiGene legger til grunn at påfølgende behandling i zanubrutinib-armen vil være 100 % venetoklaks + rituksimab (VR). I følge BeiGene er dette basert på internasjonale og nordiske behandlingsretningslinjer for pasienter med R/R KLL, samt uttalelser fra kliniske eksperter de har konferert med. BeiGene setter den maksimale behandlingstid til 2 år i sin grunnanalyse basert på studiedata og anbefaling i preparatomtalen. Sammenlagt benyttes dette til å beregne kostnadene knyttet til påfølgende behandling med venetoklaks + rituksimab i modellen.

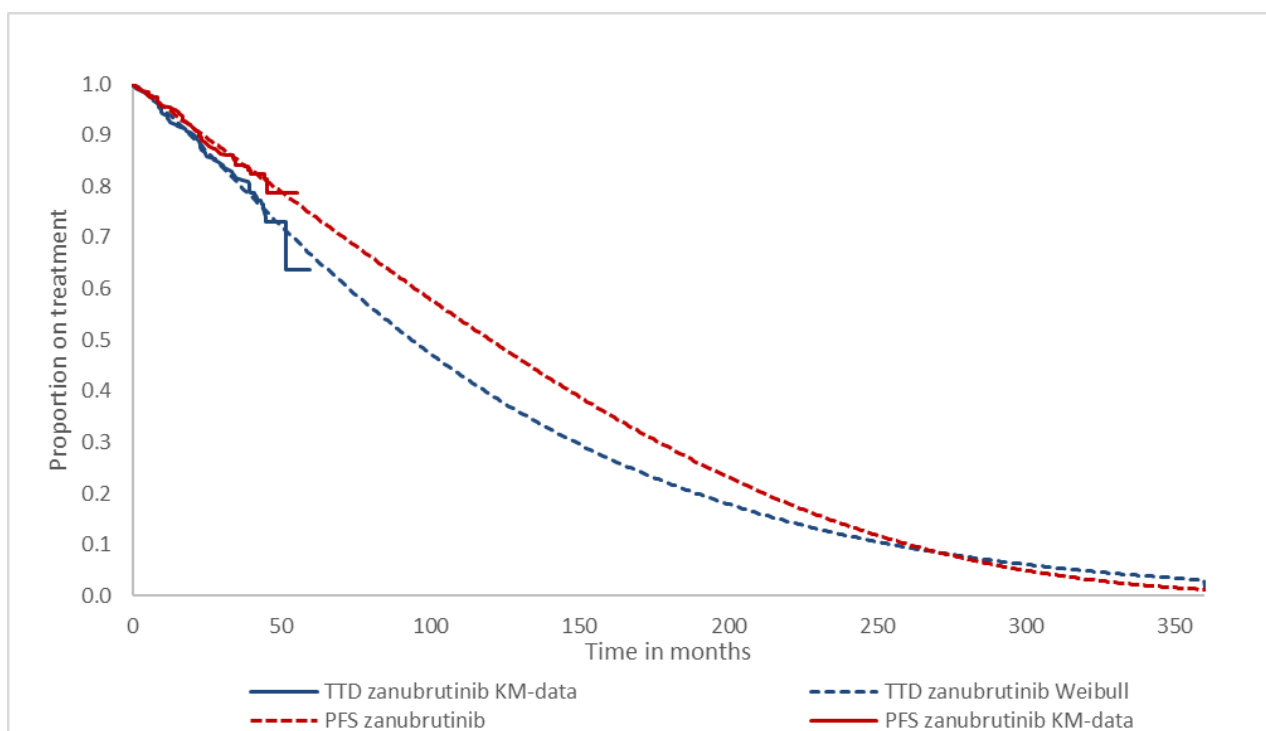
3.4.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet

Generelt, og også i norsk klinisk praksis, gis BTK-hemmere kontinuerlig til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Zanubrutinib er en andregenerasjons BTK-hemmer og erfaringen fra medisinske fageksperter er at den generelt tolereres bedre enn ibrutinib. Dette vil påvirke behandlingsvarigheten, men data er umodne og median behandlingstid må fremskrives. BeiGene baserer valg av eksponentiell funksjon for ekstrapolering av behandlingsvarighet for zanubrutinib på at den har den laveste AIC+BIC verdien.

DMP mener at BeiGene sin vurdering av hvilken parametrisk funksjon som best representerer dataene, basert utelukkende på summen av AIC- og BIC-verdiene, er svært begrenset. Funksjonene med de laveste AIC/BIC-verdiene er eksponentiell, Gompertz og Weibull. DMP har bedt BeiGene levere smoothed hasard for TTD i zanubrutinib-armen i studien, samt for de parametriske kurvene i samme plott. Kun smoothed hasard fra studien har blitt levert, og den ser relativt flat ut, noe som kan tyde på at eksponentiell er egnet. Men, unsmoothed hasard viser mye variasjon. Uten en fremstilling av smoothed hasard for de parametriske kurvene, er det vanskelig å trekke en konklusjon basert på dette.

DMP påpeker at eksponentiell treffer den fremskrevne PFS-kurven som DMP mener er mest egnet (se kapittel 3.6.1.2.1) ved ca. år 12. DMP vurderer at dette kan være plausibelt siden tilbakemeldingen er at zanubrutinib tolereres godt og at pasienter som er progresjonsfrie fortsatt mottar behandling. Samtidig gir både Weibull eller Gompertz en bedre visuell tilpasning til TTD-data fra studien enn den eksponentielle funksjonen. Imidlertid mener DMP at Gompertz ikke gir en klinisk plausibel behandlingsvarighet fordi den avviker betydelig fra den fremskrevne PFS-kurven over tid. Weibull derimot følger den fremskrevne PFS kurven over tid på en måte som DMP anser som plausibel; den ligger stabilt litt under PFS-kurven og krysser først mot slutten av tidshorisonten (se Figur 3). Basert på den visuelle tilpasningen og AIC/BIC-verdiene, velger DMP å framskrive TTD i zanubrutinib-armen med Weibull-funksjonen, men påpeker at dette valget er gjort på et begrenset innsendt dokumentasjonsgrunnlag. Det er stor usikkerhet knyttet til valg av TTD-kurven.



Figur 3. DMP sitt valg av framskrivningskurve (Weibull) for TTD (blå) sammenstilt med PFS (rød).

Relativ doseintensitet

Relativ doseintensitet i norsk klinisk praksis er ikke kjent. De rekrutterte medisinske fagekspertene har kommentert at relativ doseintensitet observert i SEQUOIA sannsynligvis er litt høy sammenlignet med det som erfarer i klinisk praksis, men synes det er vanskelig å gi et godt estimat. Samtidig kommenterer en av fagekspertene at erfaringsmessig er det få pasienter som har behov for å redusere dose. DMP velger å legge til grunn relativ doseintensitet på 97,6 % basert på data fra SEQUOIA-studien, som er tilsvarende BeiGene sin grunnanalyse.

Påfølgende behandling

Data fra SEQUOIA studien på påfølgende behandling er svært begrenset siden flesteparten av pasientene fortsatt mottok studiebehandling og kun 7,1 % av pasientene mottok påfølgende behandling innenfor oppfølgingstiden. VR kombinasjonen til behandling av KLL pasienter som tidligere har mottatt minst en behandling med BTK-hemmer er ikke innført i norsk klinisk praksis og kombinasjonene er per i dag kun innført og aktuell for pasienter som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke

har vært behandling med signalveishemmer (ID2018_017). De rekrutterte medisinske fageksperter sier imidlertid at i norsk klinisk praksis brukes venetoklaks som påfølgende behandling etter BTK-hemmer, enten som monoterapi eller i kombinasjon med CD-20 antistoff. Samme tilbakemelding har blitt gitt i tidligere metodevurdering for lignende indikasjoner som omhandler BTK-hemmere i KLL (14). En analyse der BR legges til grunn som påfølgende behandling vil være i tråd med innføringsstatus i Nye metoder, men hverken medisinske fageksperter eller handlingsprogrammet anser BR som det mest relevante valget i denne settingen. I den opprinnelige innsendelsen var det ikke mulig å velge BR som påfølgende behandling, men BeiGene har på forespørsel fra DMP sendt inn oppdatert modell som inkluderer dette alternativet.

Valg av type påfølgende behandling påvirker kostnader som igjen har stor påvirkning på IKER. Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av påfølgende behandling vil også effekten være ulik avhengig av type behandling. Samtidig var det få pasienter i studien som fikk påfølgende behandling og Kaplan-Meier kurven som fremskrives inkluderer derfor i liten grad en påfølgende behandlingseffekt. DMP mener basert på innspillene over, at det finnes argumenter for både å benytte BR og VR som påfølgende behandling og velger derfor å presentere to hovedanalyser:

- Analyse 1: VR som påfølgende behandling – basert på faktisk klinisk bruk, men ikke innført i Nye metoder
- Analyse 2: BR som påfølgende behandling – basert på hva som er innført i Nye metoder

Scenarioanalyser for å belyse usikkerhet vil bli gjort med utgangspunkt i analyse 1 som legger til grunn VR som påfølgende behandling slik også grunnanalysen fra BeiGene gjør.

Videre legger BeiGene til grunn at 100 % av pasientene som progredierer mottar påfølgende behandling med VR etter zanubrutinib. De medisinske fagekspertene mener at dette ikke er plausibelt da ikke alle pasienter som progredierer er behandlingstrengende ved progresjonstidspunkt. Mange pasienter vil følges en tid etter progresjon før de har behov for ny runde med behandling (se kapittel 1.3). Modellen tar ikke hensyn til når i modellens livsløp pasientene får påfølgende behandling etter progresjon, noe som kan endre kostnader og med det IKER i begge retninger, avhengig av fordeling. BeiGene har, på forespørsel, rapportert at 7,1 % av pasientene mottar påfølgende behandling i studien, men de har ikke oppgitt type påfølgende behandling eller fra hvilket datakutt disse dataene er. Videre hadde 27 (IRC-vurdert) og 24 pasienter (INV-vurdert) hendelse progresjon ved rapportert datakutt (kapittel 3.6.1.1), men sannsynligvis var ikke alle på dette tidspunktet behandlingstrengende. Andelen som mottar påfølgende behandling (etter progresjon eller andre årsaker) i norsk klinisk praksis er ukjent, men basert på innspill fra de medisinske fagekspertene legger DMP til grunn 60 % i sine analyser. Dette er også i tråd med innspill i en tidligere metodevurdering for denne pasientpopulasjonen (ID2022_067 (3))

Det er knyttet stor usikkerhet til andelen pasienter som mottar påfølgende behandling og dette har også en større påvirkning på kostnader og IKER.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BeiGene, men endrer følgende:

- Ekstrapolering av behandlingsvarighet fra eksponentiell til Weibull basert på AIC/BIC-verdier og visuell tilpasning
- Presenterer to hovedanalyser;
Analyse 1: VR som påfølgende behandling – basert på faktisk klinisk bruk, men ikke innført i Nye Metoder, i tråd med BeiGene sin analyse.
Analyse 2: BR som påfølgende behandling – basert på hva som er innført i Nye metoder
- Andel som mottar påfølgende behandling endres i begge analysene fra 100 % til 60 % basert på innspill fra medisinske fageksperter.

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med BR i SEQUOIA-studien, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: BeiGene, preparatomtale (15, 16))

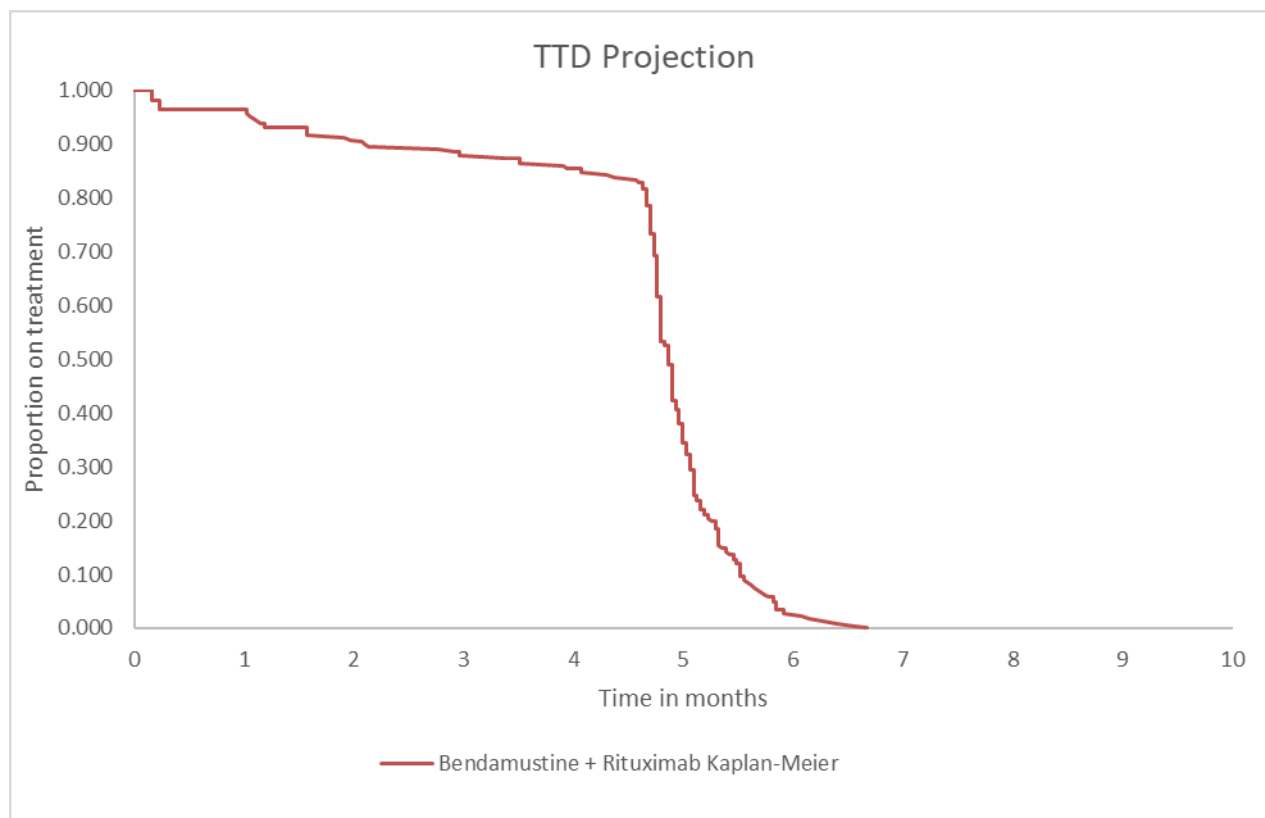
	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Bendamustin: 90 mg/m ² på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus. Rituksimab: 375 mg/m ² dagen før dag 1 i syklus 1 og deretter 500 mg/m ² på dag 1 i syklus 2-6.	Bendamustin: 90 mg/m ² på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus. Rituksimab: 375 mg/m ² dagen før dag 1 i syklus 1 og deretter 500 mg/m ² på dag 1 i syklus 2-6.	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen er bendamustin: 90 mg/m ² på dag 1 og 2 av en 28 dagers syklus. Rituksimab: 375 mg/m ² dagen før dag 1 i syklus 1 og deretter 500 mg/m ² på dag 1 i syklus 2-6.
Administrasjonsform	Intravenøst	Intravenøst	Intravenøst
Behandlingsvarighet	Inntil seks sykluser	Inntil seks sykluser	Inntil seks sykluser
Median relativ doseintensitet	97,6 %	97,6 %	Ikke kjent, men muligens litt lavere
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke kjent	Ikke inkludert	Medisinske fagekspert kommenterer at evt behov stort sett vil være uavhengig av type KLL behandling
Påfølgende behandling	50/238 (21 %) pasienter mottok påfølgende behandling i studien. BeiGene har ikke levert fullstendig oversikt over type påfølgende behandling i studien. 41/238 (17,2 %) pasienter byttet over til behandling med zanubrutinib	100 % av de som progredierer mottar ibrutinib	En medisinsk fagekspert har spilt inn at omtrent 35 % mottar VR og omtrent 65 % BTK-hemmer ved progresjon, mens en annen har spilt inn at de fleste (~85 %) vil motta BTK-hemmer ved progresjon. Andelen som vil motta påfølgende behandling ved progresjon er ukjent.

SEQUOIA-studien tillot at pasienter i BR-armen byttet over til behandling med zanubrutinib (cross-over) ved sykdomsprogresjon. Modellen korrigerer imidlertid ikke for behandlingsbytte. Av 238 pasienter i BR-armen hadde 41 pasienter (17,2 %) byttet over til zanubrutinib ved datakutt 31-10-2022.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

3.5.2.1 Behandlingsvarighet

Ved datakutt oktober-2022 hadde alle pasienter avsluttet behandling med BR. Behandlingslengden med BR modelleres basert på tid på behandling i SEQUOIA (med Kaplan-Meierdata). Kaplan-Meier (KM) kurve er vist i Figur 4.



Figur 4. KM kurve for BRs behandlingslengde fra SEQUOIA-studien, datakutt 31. oktober 2022 (BeiGene, innsendt modell)

3.5.2.2 Påfølgende behandling

BeiGene antar at påfølgende behandling i BR-armen er 100 % ibrutinib med en relativ doseintensitet på 100 %. I følge BeiGene mottar pasienter som har progrediert på BR BTK-hemmer, basert på internasjonale og nordiske behandlingsretningslinjer. Behandlingslengde er basert på PFS KM-data fra RESONATE studien (O'Brien 2019). RESONATE er en fase 3 studie som sammenligner ibrutinib med ofatumumab i pasienter med R/R KLL.

KM-kurver ble digitalisert, virtuelle pasientdata på individnivå opprettet og parametriske overlevelseskurver tilpasset. I BeiGene sin grunnanalyse er behandlingsvarigheten av ibrutinib som 2. behandlingslinje fullparametrisert ved bruk av Weibull funksjon. Den resulterende gjennomsnittlige behandlingsvarigheten (7,58 år) brukes til å beregne kostnadene knyttet til påfølgende behandling med ibrutinib i modellen.

3.5.3 DMPs vurdering

Behandlingsvarighet

BR gis i inntil seks sykluser. KM-data for behandlingslengde med BR er derfor komplett, og DMP er enig med BeiGene i at det ikke er behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingsvarighet.

Relativ doseintensitet

Relativ doseintensitet i norsk klinisk praksis er ikke kjent og DMP legger til grunn samme doseintensitet for BR som BeiGene i sin analyse.

Påfølgende behandling

BeiGene har benyttet RESONATE studien (17) for å informere den helseøkonomiske analysen om behandlingsslengde, og dermed kostnader, for påfølgende behandling med ibrutinib. I modellen er median behandlingsslengde satt lik median PFS for ibrutinib, og BeiGene legger til grunn at alle pasientene mottar ibrutinib. Dataene fra RESONATE studien som benyttes som referansearm for ibrutinib i den helseøkonomiske analysen baserer seg på en subgruppe av pasienter uten del(17p) fra studien som hadde mottatt 1 (40 %) eller 2 (60 %) tidligere behandlinger, totalt 68 pasienter. Det er ikke kjent hvor mange av de selekterte pasientene som hadde mottatt BR i tidligere linje. Samlet betyr dette at behandlingsslengden fra den selekterte subgruppen i RESONATE ikke er direkte overførbart til behandlingsslengde for påfølgende behandling i BR-armen for denne metoden. Samtidig vurderer DMP at, i mangel på studiedata, så er forløpskurven fra RESONATE subpopulasjonen akseptabel nok for å benyttes til å informere om behandlingsslengde for BTK-hemmer som påfølgende behandling. De medisinske fagekspertene vurderer at median behandlingsslengde omtrent tilsvarer median PFS og DMP legger derfor til grunn antagelsen fra BeiGene sin analyse, men DMP påpeker at det er usikkerhet knyttet til overførbareheten fra RESONATE studien som diskutert over, og at disse forskjellene kan tyde på at behandlingsslengde for påfølgende behandling i BR-armen trolig er noe underestimert. Dette er en usikkerhet knyttet til kostnader og med det resultatet (IKER). Selv om det kun er kostnader som endres i analysen ved valg av påfølgende behandling, vil ulik påfølgende behandling i realiteten også påvirke effekten, som beskrevet for intervensjonsarmen. Samtidig var det få pasienter i studien som fikk påfølgende behandling og DMP mener det har lite å si for framskriving av effekt basert på studiedata. De medisinske fagekspertene har spilt inn at hovedandelen av pasientene som mottar påfølgende behandling vil få BTK-hemmer. En av fagekspertene har anslått at omtrent 60 % får BTK-hemmer og omtrent 35 % får venetoklaks + rituksimab i påfølgende behandlinglinje. DMP endrer sin hovedanalyse til å reflektere innspill om norsk klinisk praksis og legger til grunn en fordeling basert på innspill over, dvs. at 65 % mottar BTK-hemmer og 35 % mottar VR. Innspillene åpner også opp for at en større andel av pasientene (~85 %) vil motta BTK-hemmer og dette vil bli belyst i en scenarioanalyse.

Som for intervensjonsarmen har BeiGene lagt til grunn at alle pasientene som progredierer mottar påfølgende behandling. De medisinske fagekspertene mener, som diskutert over for zanubrutinib-armen, at det ikke er plausibelt siden ikke alle pasienter er behandlingstrengende etter progresjon. Noen pasienter følges en tid før de har behov for en ny behandlinglinje. BeiGene har på forespørsel rapportert at 50 (21 %) pasienter mottok påfølgende behandling i BR-armen i den kliniske studien ved siste datakutt. Videre hadde 59 (IRC-vurdert) og 86 pasienter (INV-vurdert) hendelse progresjon ved rapporterte datakutt, men det er ikke kjent om alle disse pasientene var behandlingstrengende. Det er rapportert at 17,2 % av pasientene i BR armen fikk påfølgende behandling med zanubrutinib i studieperioden. BeiGene kan ikke bekrefte om pasientene som byttet over til zanubrutinib er en del av totalen på 21 % som mottok påfølgende behandling. De medisinske fagekspertene kommenterer at det også er en del pasienter som avslutter BR-behandling fordi de ikke orker mer eller opplever mye bivirkninger med behandlingen. Disse pasientene går da over til å motta BTK-hemmer som er innført i andre linje. En av fagekspertene angir at det er sannsynlig at andelen som mottar påfølgende behandling i BR-armen er høyere enn for zanubrutinibarmen pga. tidligere progresjon og lavere tolerabilitet sammenlignet med zanubrutinib, men synes det er vanskelig å komme med et anslag. Basert på dette har DMP valgt å legge til grunn at 70 % mottar påfølgende behandling i BR-armen i egne analyser og at det ikke er relevant å justere effektdata fra studien for en overkrysning til zanubrutinib. Andelen pasienter som mottar påfølgende behandling har mye å si for beregning av kostnader. Dette er en større usikkerhetsfaktor i analysen og påvirker resultatet (IKER) mye. DMP vil belyse dette i en scenarioanalyse.

I gjeldene tilbud er BTK-hemmerne vurdert som likeverdige og akalabrutinib er tilbudsvinner (2). DMP endrer i tråd med føringer i tilbud fra ibrutinib til akalabrutinib i hovedanalysen. På forespørsel fra DMP sendte BeiGene en oppdatert modell med mulighet til å velge akalabrutinib som påfølgende behandling. Det er antatt en relativ doseintensitet på 99,5 % basert på ASCEND-studien (18).

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger til grunn det samme som BeiGene når det gjelder modellering av BR, men endrer følgende for modellering av påfølgende behandling:

- Fra at 100 % mottar påfølgende behandling til at 70 % mottar påfølgende behandling
- Endrer i tråd med føringer i tilbud fra ibrutinib til akalabrutinib i hovedanalysen.
- Endrer til at 65 % mottar BTK-hemmer og 35 % mottar VR som påfølgende behandling

Endringene har påvirkning på IKER, se kapittel 4.1.2.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for zanubrutinib sammenlignet med BR er basert på resultater fra kohort 1 (primær studiepopulasjon) fra SEQUOIA studien hvor zanubrutinib er sammenlignet med BR. Studien er presentert i kapittel 2 og Appendiks 1: Studiedesign.

3.6.1 Relativ effekt

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

Det første datakuttet (mai 2021) inkluderer PFS, ORR og DOR vurdert av både utprøver (INV) og uavhengig komité (IRC), mens det siste datakuttet (oktober 2022) inneholder kun avlesning gjort av INV. Forløpskurvene som vises under for utfallsmålene PFS og OS er fra det primære datakuttet, men den helseøkonomiske modellen inkluderer data fra siste datakutt.

I avsnittene under presenteres PFS for både IRC og INV, sistnevnte kun fra siste datakutt. For ORR og DOR presenteres INV vurderte utfallsmål fra siste datakutt.

3.6.1.1 Primært og sekundært utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (IRC-PFS og INV-PFS)

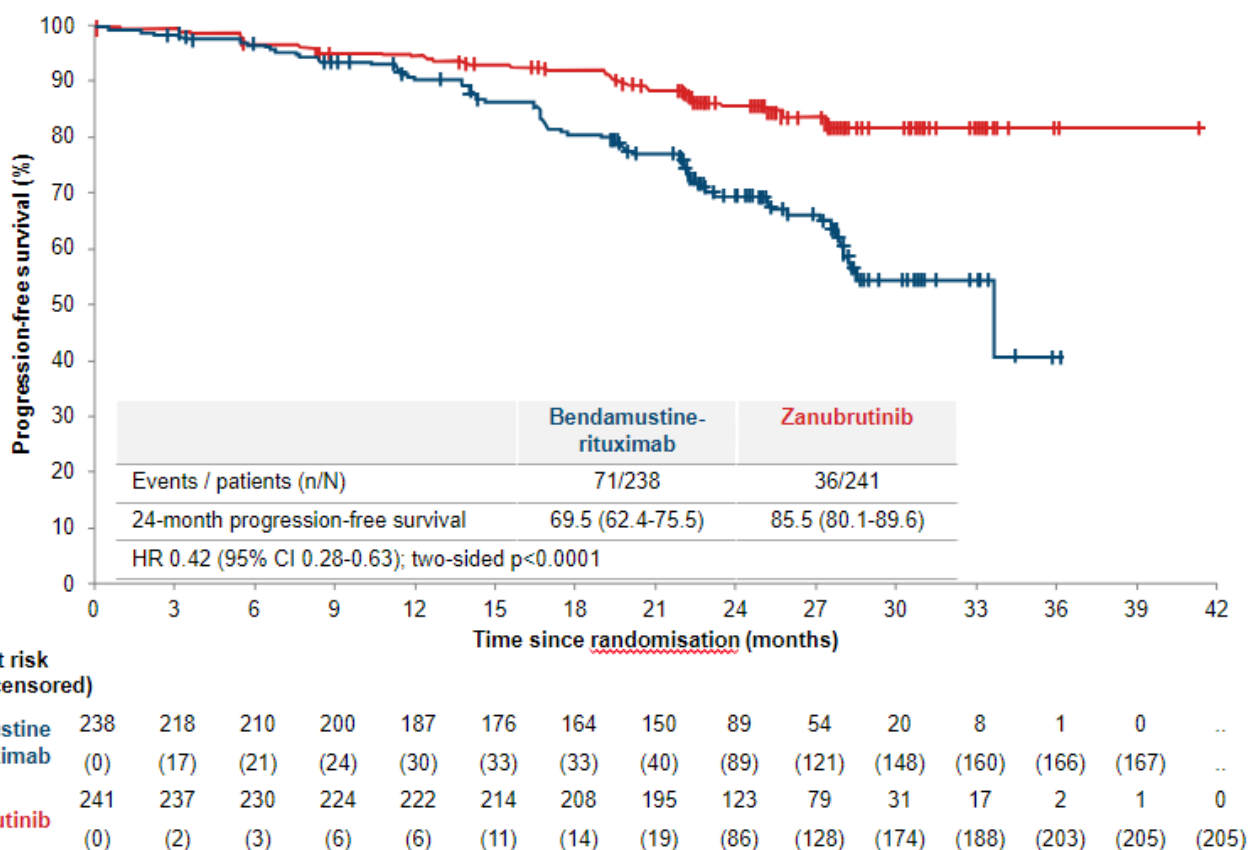
Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært utfallsmål: PFS vurdert av uavhengig komité (IRC) fra datakutt mai 2021

Primærendepunktet i SEQUOIA studien var PFS vurdert av uavhengig komité (IRC). Ved median oppfølgingstid på 26,2 måneder var hazard ratio 0,42 (95 % KI: 0,27 - 0,66). 36 (15 %) pasienter i zanubrutinib-armen og 71 (29,8 %) pasienter i BR-armen hadde en rapportert hendelse. Median PFS var ikke nådd i noen av armene og ved 24 måneder var den hendelsesfrie raten 85,5 % (KI: 80,1 – 89,6) for zanubrutinib-armen og 69,5 % (KI: 62,4 – 75,5) for BR-armen. Utfyllende IRC-PFS resultater er presentert i tabellen under.

Tabell 9. Effektdata for utfallsmålet IRC-PFS (kilde: BeiGene)

	Zanubrutinib N = 241	BR N = 238
Hendelse, n (%)	36 (15)	71 (29,8)
Progresjon	27 (11,2)	59 (24,8)
Dødsfall	9 (3,7)	12 (5,0)
Median oppfølging, måneder (95 % KI)	25,1 (24,9 - 25,4)	24,6 [22,8 - 25,2]
Median PFS, måneder (95 % KI)	Ikke nådd	Ikke nådd [28,1 - NR]
Hazard ratio for median PFS (95% KI), p-verdi	0,42 [0,27 - 0,66], p < 0,0001	
Hendelsesfri rate, % (95 % KI)		
12 måneder	94,5 [90,8 - 96,8]	90,2 [85,4 - 93,5]
18 måneder	91,9 [87,7 - 94,8]	80,5 [74,4 - 85,2]
24 måneder	85,5 [80,1 - 89,6]	69,5 [62,4 - 75,5]



Figur 5. Kaplan-Meier kurve for IRC-PFS fra SEQUOIA studien (kilde: BeiGene)

Sekundært utfallsmål: PFS vurdert av utprøver (INV) fra datakutt oktober 2022

Datakuttet fra oktober 2022 rapporterer kun utprøver vurderte resultater. Ved median oppfølgingstid 40,1 måned hadde 42 (17,4 %) av pasientene i zanubrutinib-armen og 103 (43,3 %) av pasientene i BR-armen en rapportert hendelse. Median INV-PFS i zanubrutinib-armen var ikke nådd mens i BR-armen var median

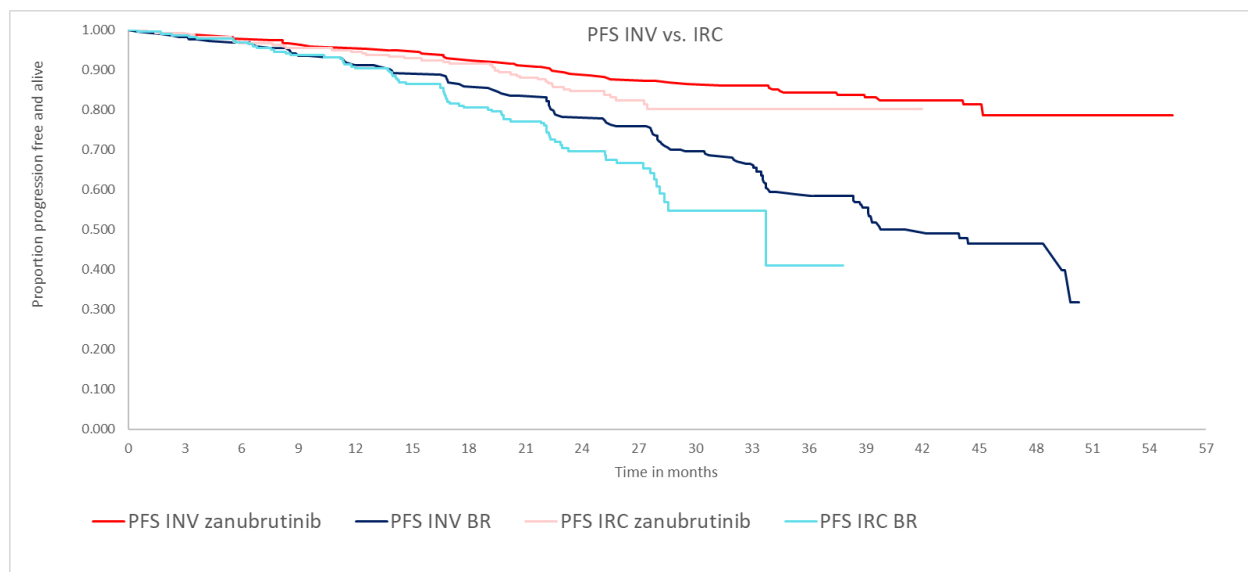
PFS 42,2 måneder. Ved 36 måneder var den hendelsesfrie raten 84,3 % (KI: KI: 78,9 – 88,3) for zanubrutinib armen og 59,0% (KI: 51,9 – 65,3) for BR-armen.

Tabell 10. Effektdata for utfallsmålet INV-PFS (kilde: BeiGene)

	Zanubrutinib N = 241	BR N = 238
Hendelse, n (%)	42 (17,4)	103 (43,3)
Progresjon	24 (10,0)	86 (36,1)
Dødsfall	18 (7,5)	17 (7,1)
Median oppfølging, måneder (95 % KI)	40,1 (39,3 - 43,9)	39,4 (39,1 - 42,4)
Median PFS, måneder (95 % KI)	Ikke nådd	42,2 (38,4 - 49,8)
Hendelsesfri rate, % (95 % KI)		
12 måneder	95,8 (92,4 - 97,7)	91,2 (86,6 - 94,3)
18 måneder	92,9 (88,7 - 95,5)	86,0 (80,6 - 90,0)
24 måneder	89,0 (84,3 - 92,4)	78,3 (72,1 - 83,3)
36 måneder	84,3 (78,9 - 88,3)	59,0 (51,9 - 65,3)

DMPs vurdering

Ved primærdatakutt var median IRC-PFS ikke nådd i noen av armene og PFS data er umodne. Den opprinnelige helseøkonomiske analysen ble levert med data fra dette datakuttet og DMP etterspurte da data fra et senere datakutt sammen med en ny modell (se kapittel 1.1.3). Dette er levert og den helseøkonomiske analysen er nå basert på data fra siste datakutt, men da med utprøvert PFS (INV-PFS) som er et sekundært endepunkt i studien. Det er mindre ulikheter i antall hendelser mellom INV og IRC avlesningene, blant annet så er den hendelsesfrie raten i BR-armen ved 18 måneder 80,5 % for IRC-avlesningen sammenlignet med 86 % for INV-avlesningen. Det er ukjent hvorfor det er forskjeller mellom INV- og IRC-avlesningene. For zanubrutinib-armen er forskjellene små. Ved å benytte INV-PFS vil estimatet for relativ effekt i modellen være litt lavere sammenlignet med IRC-PFS. KM-kurvene for PFS IRC og INV er presentert samlet i Figur 6.



Figur 6. Kaplan-Meier kurve for både IRC-PFS og INV-PFS fra SEQUOIA studien

DMPs konklusjon om bruk av endepunkt i modellen

DMP vurderer at de mindre forskjellene mellom avlesning i de to utfallsmålene IRC-PFS og INV-PFS er akseptable og veies opp av fordelene med lengre oppfølgingstid for INV-vurdert avlesning.

Sekundærutfallsmålet INV-PFS benyttes i den helseøkonomiske modellen.

Implementering av INV-PFS i helseøkonomisk modell

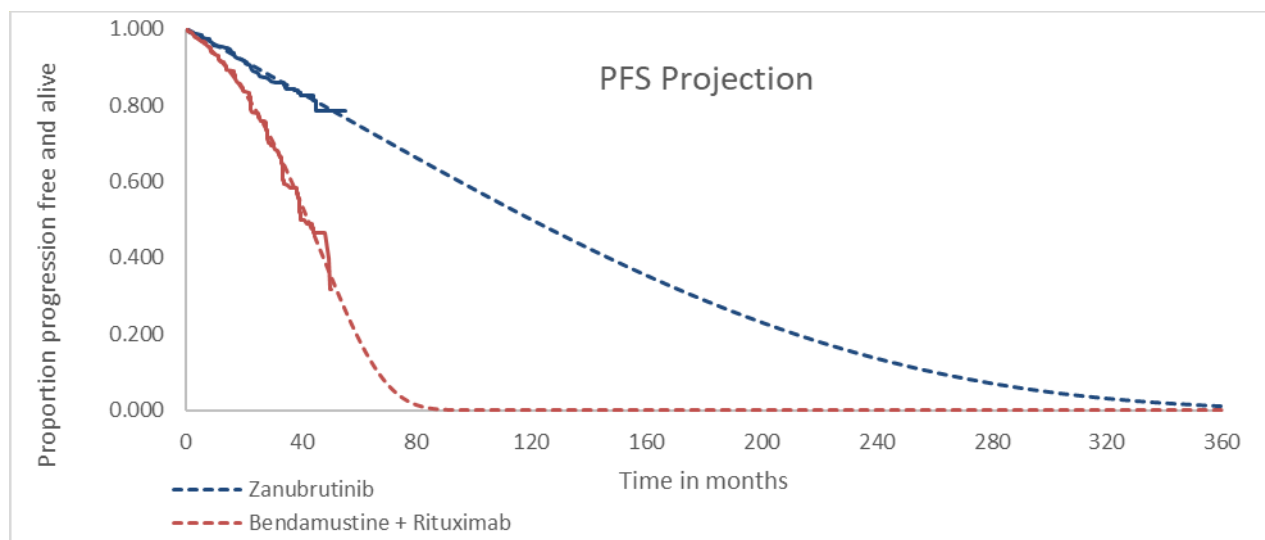
Ved siste datakutt (oktober 2022) hadde 17,4 % og 43,3 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen hatt en utprøvert (INV) PFS-hendelse (først av progresjon eller død). Tabell 11 viser hvilke undersøkelser BeiGene har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden.

Tabell 11. Framskrivning av PFS i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene).

BeiGene sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av uavhengig Gompertz funksjon for både intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen ikke levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing om accelerated failure time modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og samsvar med andre kliniske studier (CLL10 og RESONATE) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisert kurvetilpasning.

BeiGene brukte AIC/BIC og visuell tilpasning for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene, og disse er vist per behandlingsarm og oppsummert i Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisert kurvetilpasning. For zanubrutinib-armen var den visuelle tilpasningen til KM-dataene fra SEQUOIA ikke veldig varierende for de ulike funksjonene. AIC- og BIC-verdiene var heller ikke veldig forskjellige mellom de ulike funksjonene. For BR mener BeiGene at Gompertz og generalisert gamma har de beste visuelle tilpasningene til KM-

dataene. BeiGene valgte å se på summerte AIC/BIC verdier for de to armene og valgte Gompertz for begge armer basert på den matematiske passformen og visuell tilpasning til KM-kurvane.



Figur 7. Observerte PFS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med BeiGene sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig Gompertz) for zanubrutinib (blå) og BR (rød).

DMPs vurdering

Data for INV-PFS fra SEQUOIA-studien er ikke veldig modne og median PFS er ikke nådd i zanubrutinib-armen. For BR-armen var median PFS 42,2 måneder.

De medisinske fagekspertene påpeker at studiepopulasjon er heterogen og tid i progresjonsfri tilstand varierer blant ulike muterte undergrupper. KLL pasienter med umutert IGHV gen vil få tilbakefall tidligere, mens en mindre andel pasienter med mutert IGHV gen kan være i remisjon i lengre tid. Som diskutert i kapittel 3.3 inkluderte studien pasienter med del(11q) og medisinske fagekspert kommenterer at det er kjent at disse pasienter har dårligere effekt av kjemoimmunterapi (BR), og DMP mener derfor at inklusjon av denne pasientgruppen i den helseøkonomiske analysen sannsynligvis vil være med på å øke forskjellen i relativ effekt noe mellom de to armene, i favør av zanubrutinib.

Framskrivning av PFS

DMP mener BeiGene ikke har tilfredsstillende dokumenterte vurderinger rundt kurvevalg. DMP har etterspurt smoothed hasard for studiedata og for de parametriske kurvane i samme plott, men har kun fått smoothed hasard for studiedata. DMP sin vurdering av ekstrapoleringen er derfor basert på visuell inspeksjon, AIC/BIC-verdier og klinisk plausibilitet.

For zanubrutinib-armen, er det lite variasjon i AIC/BIC-verdiene og alle testede funksjoner for PFS framskrivning er godt tilpasset KM dataene. Eksponentiell funksjon har lavest AIC/BIC verdier. Gompertz funksjon er den mest konservative, og alle andre funksjoner antar ingen progresjon (treffer OS-kurven, uavhengig av hvilken OS-funksjon man velger) etter noen år. DMP er enig med BeiGene i at Gompertz har en god visuell og matematisk tilpasning til PFS-dataene fra SEQUOIA. I tillegg, har en medisinsk fagekspert som DMP har vært i kontakt med kommentert at alle pasienter vil progrediere etter hvert, men at det er vanskelig å komme med et godt gjennomsnittsestimat. DMP velger å beholde Gompertz ekstrapolering av PFS i zanubrutinib-armen.

For BR-armen har BeiGene også valgt Gompertz i sin grunnanalyse, og det er funksjonen med lavest AIC/BIC verdier. DMP mener at Gompertz, Weibull og generalisert gamma har de beste visuelle tilpasningene til KM-data. Med Gompertz funksjonen er det ingen pasienter igjen i progresjonsfri

helsetilstand ca. 8 år etter behandlingsstart, med Weibull er det nesten ingen etter ca. 12 år, og med generalisert gamma er ingen progresjonsfri etter 6 år. Ifølge en medisinsk fagekspert vil pasientpopulasjonen progrediere etter 5-6 år i gjennomsnitt. En fagekspert kommenterer at nesten alle pasienter vil ha fått tilbakefall syv år etter behandlingsstart med BR. Basert på disse innspillene mener DMP at Gompertz er mer klinisk plausibel enn generalisert gamma og aksepterer derfor Gompertz for PFS framskrivning i BR-armen.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS INV

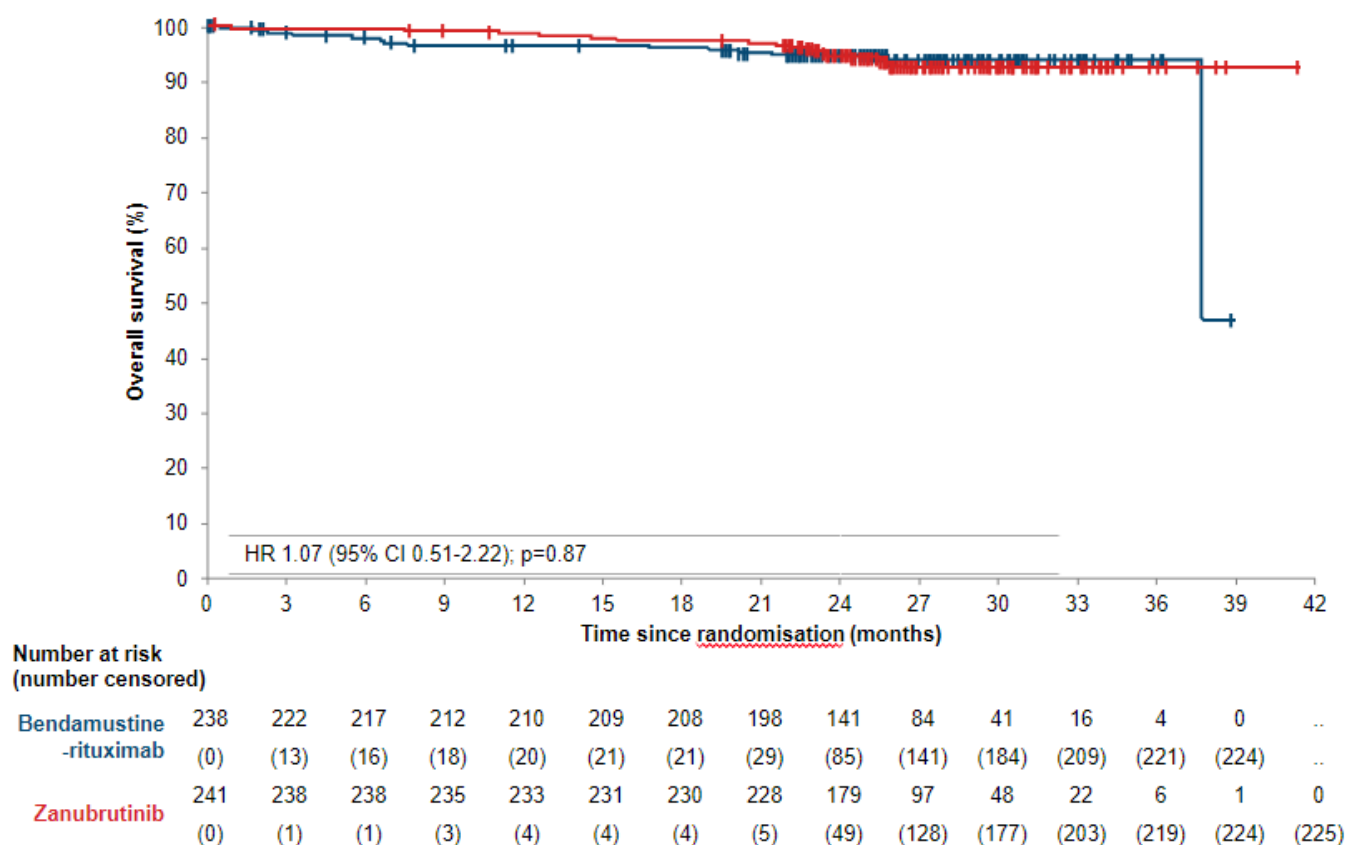
DMP legger til grunn det samme som BeiGene i hovedanalysen, dvs. uavhengig Gompertz i begge armer.

3.6.1.2 Andre sekundære utfallsmål

3.6.1.2.1 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Kaplan-Meier kurven i Figur 2 inkluderer data frem til første datakutt med median oppfølgingstid på 26,2 måneder for zanubrutinib-armen. Ved dette datakuttet ble det registrert 16 (6,6 %) dødsfall (hendelser) i zanubrutinib-armen og 14 (5,6 %) dødsfall (hendelser) i BR-armen og en hazard-ratio for median OS på 1,07 (95% KI: 0,51-2,22, p-verdi = 0,87).



Figur 8. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse fra første datakutt (mai 2021) i SEQUOIA-studien (kilde: BeiGene)

Oppdaterte OS data fra siste datakutt (oktober 2022) med median oppfølgingstid på 43 måneder er oppsummert i Tabell 12. Median overlevelse var ikke nådd i noen av armene. 36-måneder hendelsesfri

overlevelse var 90,7 % (95 % KI: 86,2 – 93,6) i zanubrutinib-armen og 90,4 % (95 % KI: 85,6 – 93,6) i BR-armen.

Tabell 12. Effekteresultater fra siste datakutt i SEQUOIA-studien på utfallsmålet totaloverlevelse (kilde: BeiGene)

	Zanubrutinib N = 241	BR N = 238
Dødsfall, n (%)	26 (10,8)	27 (11,3)
Median oppfølging, måneder (95 % KI)	43,9 (43,5 - 44,6)	43,3 (42,8 - 44,2)
Median OS, måneder (95 % KI)	Ikke nådd	Ikke nådd
Hendelsesfri rate, % (95 % KI)		
12 måneder	98,3 (95,6 - 99,4)	96,4 (93,0 - 98,2)
18 måneder	97,1 (93,9 - 98,6)	96,0 (92,4 - 97,9)
24 måneder	94,5 (90,7 - 96,8)	94,6 (90,7 - 96,9)
30 måneder	92,0 (87,7 - 94,8)	92,7 (88,4 - 95,5)
36 måneder	90,7 (86,2 - 93,8)	90,4 (85,6 - 93,6)

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

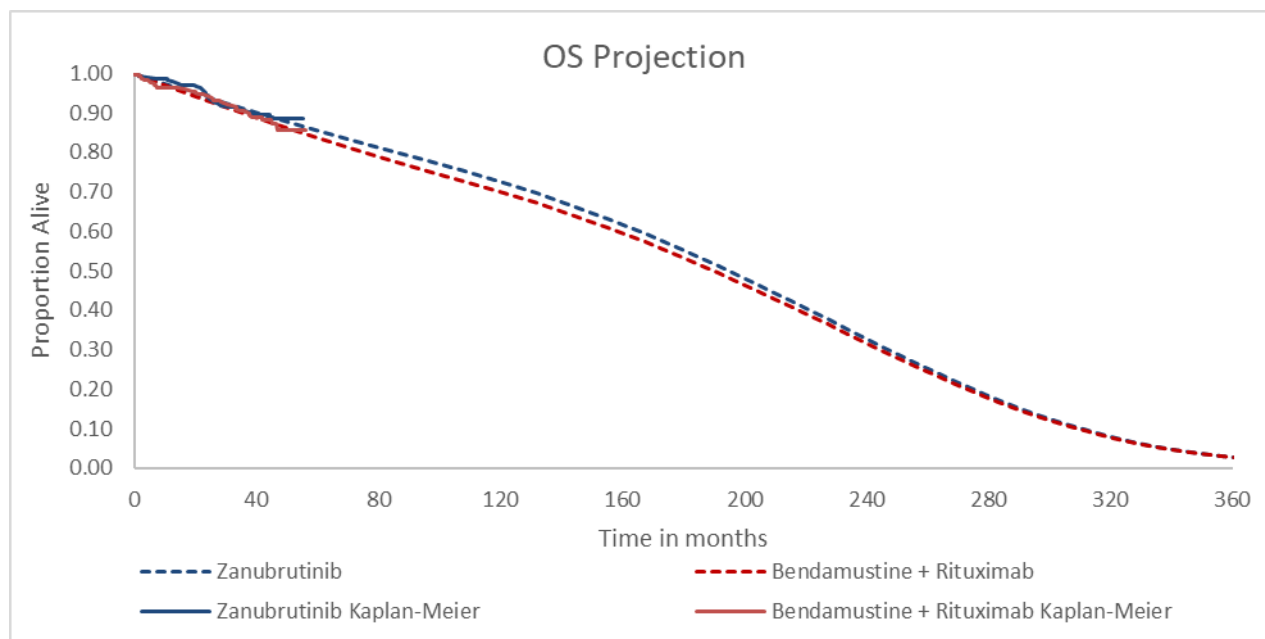
I SEQUOIA-studien var andelen døde 10,8 % i zanubrutinib-armen og 11,3 % i BR-armen ved datakutt fra oktober 2022. Tabell 13 viser hvilke undersøkelser BeiGene har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 13. Framskrivning av OS i BeiGene sin grunnanalyse (kilde: BeiGene)

BeiGene sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av uavhengig eksponentiell funksjon for både intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen ikke levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og samsvar med andre kliniske studier (CLL10 og RESONATE-2) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 3: Undersøkelser av parametrisert kurvetilpassning.

Ut fra de utforskede funksjonene viser goodness-of-fit statistics med AIC/BIC at parametrisering med eksponentiell funksjon har beste tilpassing. I firmas grunnanalyse er OS fullparametrisert ved bruk av eksponentiell funksjon i begge armene. Som for PFS-kurvene er OS-kurvene for zanubrutinib og BR parametrisert uavhengig.

I den økonomiske modellen er alle framskrivningene av OS avgrenset av mortalitetsrisikoen i den norske generelle befolkningen.



Figur 9. Observerte OS KM-kurver (heltrukne linjer) sammenstilt med BeiGene sitt valg av framskrivningskurve (uavhengig eksponentiell) for zanubrutinib (blå) og BR (rød).

DMPs vurdering

Ved siste datakutt med median oppfølging på 43 måneder er det få hendelser (dødsfall) i begge armene og ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom zanubrutinib-armen og BR-armen. Overlevedesdataene er svært umodne. Basert på resultater fra andre kliniske studier og erfaring med sykdommen fra klinisk praksis er det heller ikke å forvente at man i første linje og etter relativt kort oppfølgingstid vil kunne påvise forskjeller i overlevelse. KLL er på mange måter en kronisk sykdom som majoriteten av pasientene lever lenge med og mottar flere påfølgende linjer med behandling. Som beskrevet tidligere er det heller ikke alle pasientene som er behandlingstrengende etter progresjon i første linje, dette vurderes individuelt. Disse faktorene gjør det svært utfordrende å påvise en eventuell forskjell i overlevelse mellom de to armene med førstelinjebehandling i KLL. Det er svært usikkert om PFS gevinsten ved førstelinjebehandling med BTK hemmer er overførbart til en tilsvarende gevinst i OS over tid, spesielt siden de aller fleste pasienter med KLL mottar mange behandlingslinjer i et livstidsperspektiv. Det er også ukjent om det vil være en gevinst knyttet til overlevelse ved å starte målrettet behandling med BTK-hemmer eller venetoklaks i førstelinje i motsetning til å motta BR i førstelinje etterfulgt av målrettet behandling. Dette bekreftes delvis av de medisinske fagekspertene som mener at man ikke kan påvise sikker overlevelsesgevinst av zanubrutinib ved kortere tids oppfølging, men at det er mulig at noen undergrupper (11d del, umutert KLL) kan oppleve en gevinst ved lengre tids oppfølging. En av de medisinske fagekspertene viser til svenske behandlingsretningslinjer for KLL (19) som har sammenlignet registerdata fra 2007-2015 med data fra 2015-2022 og sett at 5-års relativ overlevelse etter oppstart med behandling har økt fra 56 % til 73 % for gruppen ≥ 65 år. Dette sammenfaller med innføring av målrettet behandling, som BTK- og BCL-2 hemmere, men avklarer samtidig ikke om det utgjør en forskjell at man starter i første linje med målrettet behandling. DMP påpeker at det også er uvisst hvorvidt disse resultatene er overførbare til norsk klinisk praksis og de må således tolkes med varsomhet, men dataene kan være med på å støtte opp om antagelse om en mulig liten overlevelsesgevinst i zanubrutinib-armen sammenlignet med BR-armen.

DMP har etterspurt smoothed hasard fra studien og for de parametriske kurvene i samme plott, men har kun fått smoothed hasard fra studiedata fra BeiGene. DMP har valgt å gjøre en vurdering av ekstrapoleringen kun basert på visuell inspeksjon, AIC/BIC-verdier og klinisk plausibilitet.

Alle funksjonene har nesten lik form, bortsett fra Gompertz. Gompertz-funksjonen antar kurasjon, fordi OS-kurven treffer PFS-kurven rundt 240 måneder. Dette er ikke en rimelig antagelse, som beskrevet i kapittel 3.6.1.1. Blant de resterende funksjonene har eksponentiell og loglogistisk i zanubrutinib-armen, samt eksponentiell og Weibull i BR-armen, de laveste AIC/BIC-verdiene. BeiGene har valgt eksponentiell i begge armer, som er den minst konservative kombinasjonen, og dette resulterer i en liten overlevelsesgevinst på 0,271 inkrementelle leveår. Den mest konservative kombinasjonen av disse er loglogistisk i zanubrutinib-armen og Weibull i BR-armen, noe som gir 0,105 inkrementelle leveår. DMP mener at det er knyttet usikkerhet til valg av OS kurve. Basert på vurdering av innspill fra en av de medisinske fagekspertene og de statistiske kriteriene for tilpassing, velger DMP å beholde eksponentiell ekstrapolering for begge armer, men belyser den mest konservative framskrivingen med loglogistisk i zanubrutinib-armen og Weibull i BR-armen i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse

DMP legger til grunn det samme som BeiGene i hovedanalyse, dvs. uavhengig eksponentiell funksjon i begge armer. Framskrivning med loglogistisk i zanubrutinib-armen og Weibull i BR-armen belyses i en scenarioanalyse.

3.6.1.2.2 Total responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR)

I tabellene under presenteres resultater fra de to sekundære utfallsmålene ORR og DOR fra SEQUOIA studien. Resultatene er fra siste datakutt (oktober 2022) og kun utprøvert (INV). Etter 30 måneder var den hendelsesfrie DOR-raten for zanubrutinib-armen 87,9 %. For BR-armen var tilsvarende resultat 68,4 %.

Tabell 14. Utprøvert (INV) total responsrate (ORR). Datakutt oktober 2022 (kilde: BeiGene).

	Zanubrutinib N = 241	BR N = 238
Total responsrate, n (%)	235 (97,5)	211 (88,7)
CR/Cri, n (%)	42 (17,4)	52 (21,8)
PR eller høyere rate, n (%)	233 (96,7)	211 (88,7)

Tabell 15. Utrøver vurdert (INV) varighet av respons (DOR). Datakutt oktober 2022 (kilde: BeiGene).

	Zanubrutinib N = 241	BR N = 238
Antall respondere	235	211
Hendelse	37 (15,7)	94 (44,5)
Progresjon	21 (8,9)	82 (38,9)
dødsfall	16 (6,8)	12 (5,7)
Median oppfølgingstid, måneder (95% KI)	37,3 (36,4 - 39,4)	36,6 (36,4 - 39,6)
Median DOR, måneder (95% KI)	NR	41,4 (36,1 - NR)
Hendelsesfri rate ved: % (95 % KI)		
12 måneder	94,9 (91,1 - 97,0)	93,2 (88,7 - 95,9)
18 måneder	93,1 (89,0 - 95,7)	86,7 (81,2 - 90,7)
24 måneder	89,6 (84,9 - 92,9)	78,7 (72,3 - 83,7)
36 måneder	87,9 (82,9 - 91,5)	68,4 (61,4 - 74,4)

DMPs vurdering

De to sekundære utfallsmålene ORR og DOR reflekterer, som forventet, resultatene fra PFS.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt 74,2 % av pasientene rapporterte en behandlingsrelatert uønsket hendelse i zanubrutinib-armen mot 89 % i BR-armen. Av disse var 28,8 % i zanubrutinib armene og 65,2 % i BR-armen av grad 3 eller høyere.

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene i SEQUOIA studien som ble rapportert i ≥ 10 % av pasientene med en prosentvis forskjell på ≥ 5 % mellom de to armene var i zanubrutinib armene blåmerker (20,4 % mot 3,5 % i BR-armen) og øvre luftveissymptomer (17,2 % mot 11,9 % i BR armene). Tilsvarende for BR-armen for pasienter var kvalme (32,6 % mot 10 % i zanubrutinib-armen), feber (26,4 % mot 7,1 % i zanubrutinib-armen), neutropeni (45,8 % mot 12,9 % i zanubrutinib-armen) og anemi (18,9 % mot 4,6 % i zanubrutinib armene).

De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene av \geq grad 3 hos pasienter behandlet med zanubrutinib var i SEQUOIA studien neutropeni og hypertensjon (Tabell 16).

Produktomtalen rapporterer bivirkninger samlet fra alle studiene med zanubrutinib. De hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 20 %) ved behandling med zanubrutinib var øvre luftveisinfeksjon (36 %), blåmerker (32 %), blødning/hematom (30 %), nøyotropeni (30 %), muskelsmerter (27 %), utslett (25 %), lungebetennelse (24 %), diaré (21 %) og hoste (21 %).

Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 8,3 % av pasientene i zanubrutinib-armen og 13,7 % av pasientene i BR-armen. Dosereduksjon på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 7,5 % av pasientene i zanubrutinib-armen og 37 % av pasientene i BR-armen. Doseavbrudd på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 46,3 % av pasientene i zanubrutinib-armen og er ikke rapportert for BR-armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av grad 3 eller høyere fra SEQUOIA, se tabellen under. BeiGene har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. BeiGene har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i kapittel 3.7.4.

Tabell 16. Uønskede hendelser (\geq grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: BeiGene).

	Zanubrutinib (N=240)	BR (N=227)
Anemia	0.4%	1.3%
Thrombocytopenia	1.7%	7.1%
Pneumonia	3.3%	3.1%
Neutropenia	10.0%	40.0%
Infusion related reaction	0.0%	0.0%
Hyponatremia	0.0%	0.0%
Hypertension	8.3%	2.6%
Febrile Neutropenia	0.0%	0.0%
Cataract	0.0%	0.0%
Atrial fibrillation	0.4%	0.9%

DMPs vurdering

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

De medisinske fagekspertene erfarer færre uønskede hendelser med zanubrutinib sammenlignet med førstegenerasjon BTK-hemmeren ibrutinib og graden av hjerterytme-forstyrrelser og blødninger er redusert. Videre kommenterer fagekspertene at zanubrutinib også tolereres langt bedre enn kjemoimmunterapi, i tråd med studiedata. Erfaringen med zanubrutinib i norsk klinisk praksis er at få pasienter har behov for å doseredusere. Dette stemmer godt overens med det som er rapportert fra studien (7,5 %).

DMP vurderer at relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og legger til grunn det samme som i BeiGene sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som BeiGene i sin hovedanalyse.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i SEQUOIA-studien som et sekundært utfallsmål ved bruk av det kreftspesifikke instrumentet European organization for the research and treatment of cancer QoL questionnaire version 3.0 (EORTC QLQ-C30) og det generiske instrumentet EQ-5D-5L. BeiGene har ikke levert informasjon om etterlevelse av spørreskjemaene.

For EORTC QLQ-C30 målingene viser resultatene at zanubrutinib-armen har et bedre samlet utfall sammenlignet med BR-armen, som indikert av gjennomsnittlige endringer fra baseline i pasientrapporterte nøkkelutfallsmålene for GHS, fysisk- og rollefunksjonsskalaer, samt reduserte symptomer på tretthet, kvalme/oppkast og diaré. Gjennomsnittlige endringer med standardavvik (SD) av de viktigste pasientrapporterte utfallsmålene fra baseline til de uke 12 og 24 (syklus 7 og 13) er oppsummert i Tabell 17.

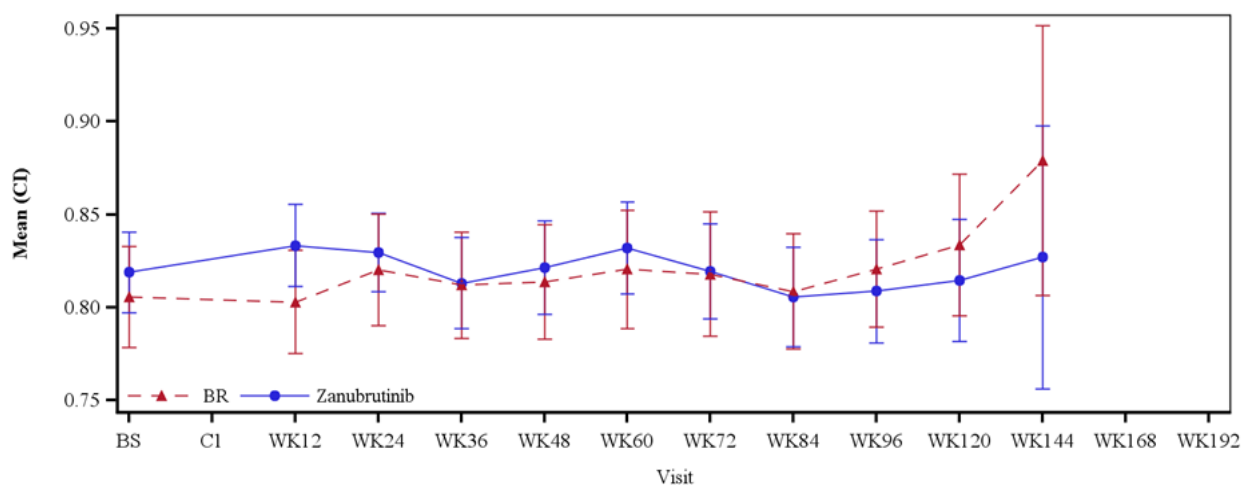
Tabell 17. Gjennomsnittlige endringer (SD) av de viktigste pasientrapporterte endepunktene fra baseline til uke 12 og uke 24

	Uke 12		Uke24	
	Zanubrutinib-arm gj.snitt [SD]	BR-arm gj.snitt [SD]	Zanubrutinib-arm gj.snitt [SD]	BR-arm gj.snitt [SD]
GHS/QoL scale	2.5 [20.18]	1.1 [18.63]	4.2 [19.68]	-0.8 [21.00]
Physical functioning scale	2.2 [14.20]	-0.0 [13.57]	3.6 [13.78]	-0.2 [16.47]
Role functioning scale	1.4 [23.56]	-3.4 [25.44]	2.8 [24.33]	-3.1 [26.18]
Fatigue symptom scale	-6.2 [20.29]	-0.9 [22.92]	-7.0 [20.47]	-1.6 [24.45]
Nausea symptom scale	-1.4 [11.96]	2.6 [14.06]	-1.6 [9.830]	2.4 [15.76]
Diarrhea symptom scale	-1.6 [15.96]	0.2 [17.27]	-1.4 [18.91]	4.1 [22.65]
Pain symptom scale	1.2 [21.97]	-2.3 [24.81]	-0.3 [24.47]	-0.8 [23.59]

Gjennomsnittlige endringer i forbedringer av EQ VAS ble observert både ved syklus 7 og syklus 13. Den gjennomsnittlige endringen fra baseline i EQ VAS (SD) for zanubrutinib var 4,3 (15,17) ved syklus 7 og 4,5 (16,48) ved syklus 13. For BR-armen var den gjennomsnittlige endringen fra baseline i EQ VAS (SD) 3,5 (17,20) ved syklus 7 og 4,9 (18,67) ved syklus 13.

Resultater fra EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L-verdier etter metoden til van Hout et al. (20) og det er benyttet britiske tariffer. De gjennomsnittlige EQ-5D-3L nytteverdiene for 420 pasienter over tid per

behandlingsarm er presentert i Figur 10. Det er ingen signifikant trend over tid ved planlagte besøk etter baseline.



Number of Patients

Zanubrutinib	225	3	203	192	201	193	185	185	190	183	93	22	2	1
BR	195	2	167	168	170	146	146	148	136	127	62	13		

Figur 10. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D nytteverdier over tid ved baseline og ved planlagte besøk opptil uke 144 (kilde: BeiGene).

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet.

Modellen har to helsestadier hvor det er inkludert nyttevekter. Den helseøkonomiske modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet knyttet til følgende to helsetilstander:

1. Progresjonsfri (PF); Ulike livskvalitetsvekter kan velges i modellen, uavhengig av behandling.
2. Progrediert (PD); Ulike livskvalitetsvekter kan velges i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden PF.

I grunnanalysen har BeiGene brukt nyttevekter hentet fra litteraturen. BeiGene har levert et systematisk litteratursøk for å identifisere eksterne kilder på livskvalitet. For PF er nyttevekten hentet fra Ara og Brazier (21) for befolkningen generelt uten helsetilstanden 'kreft' (alder 70 til ≤75 år). PD nyttevekten er hentet fra en longitudinell studie med svar fra 97 østeriske pasienter med KLL (medianalder på 68 år) på EORTC QLQ-C30 spørreskjemaet over en periode på ett år (22). Nyttvektene er presentert i tabellen under.

Tabell 18. Nyttevekter brukt i BeiGenes grunnanalyse (kilde: BeiGene).

Health State	Utility Value	Data Source
PF	0.783 [0.770; 0.795]	General population without health condition "cancer" (70 to ≤ 75), reported in Ara and Brazier 2011; It is the ERG recommended PF utility value used in a previous NICE submission for acalabrutinib (TA689). [47]
PD	0.600 [0.480-0.714]	Utility value derived from a longitudinal study with responses from 97 CLL Austrian patients (median age of 68 years) to EORTC QLQ-C30 questionnaire over a period of 1 year; The ERG recommended PD utility value used in previous NICE submissions (TA359, TA429, TA561, TA689 and TA796). [47,48,56–58]

BeiGene har også beregnet nyttevekter basert på EQ-5D målinger fra SEQUOIA og har inkludert disse som et alternativ i modellen. EQ-5D-3L nyttevekter ble beregnet ved bruk av lineær *mixed effects* regresjonsmodell som inkluderte indikatorer for progresjonsstatus og baseline nyttevekt. BeiGene har også utforsket flere modeller hvor kombinasjoner av behandlingsarm og progresjonsstatus har blitt testet. Behandlingseffekten var ikke statistisk signifikant, og ble derfor ikke inkludert i hoved *mixed effects* modellen. I den innsendte modellen er det nyttevekter for PF og PD basert på utprøver (INV) vurdering som er lagt til grunn i regresjonsmodellen (oppsummert i Tabell 19). Opplysninger om antall pasienter og observasjoner som ligger til grunn for beregning av disse nyttevektene har ikke blitt levert av BeiGene på forespørsel. Nytttevektene for PF og PD basert på IRC er vist i Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet.

Tabell 19. Nytttevekter (EQ-5D-3L) fra SEQUOIA for progresjonsfri overlevelse og progrediert sykdom som målt av INV (kilde: BeiGene).

Predictor	Utility	Source
PF	0.8117	SEQUOIA utility analysis
PD	0.7668	

BeiGene valgte å hente nyttevekter fra litteraturen i sin grunnanalyse i stedet for å benytte data fra studien, og begrunner det med at nyttevektene fra SEQUOIA er noe høyere enn estimatet for den aldersmatchede generelle befolkningsnormen.

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Stavem et al (23).

Bivirkninger

BeiGene inkluderte nytttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. BeiGene anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har BeiGene multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm (se 3.6.2 for en nærmere beskrivelse) med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger og det estimerte nytttetapet fra bivirkninger av \geq grad 3. Verdier for nytttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen (Tabell 20).

Tabell 20. Nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger (kilde: BeiGene)

AE	Disutility	Source	Duration (days)	Source
Anemia	-0.0900	NICE TA487 (24)	23.21	NICE TA487
Thrombocytopenia	-0.1100	NICE TA487	23.21	NICE TA487
Pneumonia	-0.1950	Tolley et al. (25)	18.20	NICE TA359 (26)
Neutropenia	-0.1630	NICE TA487	15.09	NICE TA487
Infusion-related reaction	-0.2000	NICE TA487	3.4	NICE TA487
Hyponatremia	-0.0200	Assumed the same as hypertension	21.00	Assumed the same as hypertension
Hypertension	-0.0200	Wehler et al.(27)	21.00	assumption
Febrile Neutropenia	-0.1630	NICE TA487	15.09	NICE TA487
Cataract	-0.0900	Assumed the same as anemia	23.21	Assumed the same as anemia
Atrial fibrillation	-0.2200	Wehler et al.	14	Assumption

DMPs vurdering

BeiGene har aldersjustert nyttevektene i henhold til DMPs retningslinjer. Konvertering til EQ-5D-3L-verdier etter metoden til van Hout et al. 2012 er i tråd med DMP retningslinjer som var gjeldende ved innsendelsestidspunkt (28) og er akseptabelt. Videre godtar DMP verdsettingen av nyttevekter med britiske tariffer, noe som er i tråd med DMPs retningslinjer, samt tidligere metodevurderinger på terapiområdet. DMP aksepterer regresjonslikningene som ligger til grunn for beregning av nyttevektene fra SEQUOIA, selv om dokumentasjonen levert fra BeiGene ikke var tilstrekkelig til å vurdere om alle forutsetningene til bruk av en lineær mixed effects modell er oppfylt (se krav i DMPs retningslinjer, kapittel 11).

Endringer i nyttegrad knyttet til bivirkninger har liten innvirkning på IKER, så DMP legger til grunn det samme som BeiGene uten å ha vurdert det inngående.

BeiGene valgte å bruke nyttevekter fra litteraturen og mener at nyttevekter fra SEQUOIA mangler validitet. BeiGene begrunner det med at nyttevekten ved PF på 0,8117 er noe høyere enn nyttevekten (0,811) målt hos den generelle befolkningen av Stavem et al (23) ved alderen 70 år, og at dette skyldes et lavt utvalg i analysen, spesielt for PD. DMP har utforsket plausibiliteten av PF-nyttevekten brukt i BeiGenes grunnanalyse (0,783) sammenlignet med den målt i SEQUOIA-studien (0,8117). På den ene siden er PF-nyttevekten på 0,783 ganske lik den som ble målt i ILLUMINATE-studien med en lignende pasientpopulasjon (0,781, som vist i metodevurdering ID2022_067). På den andre siden mener de medisinske fageksperterne, at majoriteten av aktuelle pasienter som er progresjonsfrie har samme livskvalitet som den generelle befolkningen, selv om noen pasienter kan være bekymret på grunn av usikkerheten knyttet til sykdomsutvikling når de kommer til kontroll hver tredje måned, og en liten andel av de som behandles med BTK-hemmere kan ha mindre utfordringer med infeksjoner og hudblødninger. DMP mener derfor at det ikke er usannsynlig at pasienter i progresjonsfri tilstand har omtrent samme livskvalitet som den generelle befolkningen.

PD-nyttevekten på 0,6 brukt i BeiGenes grunnanalyse er betydelig lavere enn de brukt i andre metodevurderinger innenfor KLL (0,737 i ID2020_035 og ID2022_067). DMP anerkjenner at en noe lavere nyttevekt kan gi mening siden pasientene i SEQUOIA studien og aktuell populasjon i norsk klinisk praksis er eldre enn i tidligere metodevurderinger, men vil samtidig påpeke at nyttevektene i disse vurderingene var svært usikre siden de ikke var basert på livskvalitetsdata fra de aktuelle studiene. Ifølge de medisinske fagekspertene oppdages progresjon av KLL på kontroll ofte uten at pasienten selv legger merke til en reduksjon i livskvalitet, og en del av pasientene er heller ikke behandlingstrengende etter progresjon, noe som kan antyde en relativt høy gjennomsnittlig livskvalitet. I tillegg er det ikke en statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse mellom armer, og OS-kurvene følger bakgrunns mortaliteten relativt tidlig (8 – 9 år etter behandlingsstart). Dette kan bety at progresjonsstatus ikke har så mye å si for livskvalitet og at det ikke er plausibelt at forskjellen mellom nyttevektene for progresjonsfri tilstand (PF) og progrediert tilstand (PD) vil være stor. Selv om regresjonsanalysen av SEQUOIA livskvalitetsdata viser en statistisk signifikant effekt av progresjon på nyttevekten, er dette basert på data som inkluderer få pasienter med progrediert sykdom, som nevnt over. DMP har ikke informasjon om etterlevelse og grunner for manglende data og mener at det kan være vanskelig å ha fullstendig tillit til resultatene. Det er ukjent i hvilken retning resultatene fra regresjonsmodellene ville ha pekt hvis svar fra alle pasientene som progredierte i SEQUOIA-studien hadde blitt inkludert i analysen. På den ene siden kunne svarene fra senere tidspunkter og nærmere dødstidspunkt trukket PD-nyttevekten ned. På den andre siden hadde analysen da inkludert svar fra flere pasienter som ikke opplever en betydelig reduksjon i livskvalitet, noe som kan trekke PD-nyttevekten opp. DMP mener derfor at det er vanskelig å vurdere om forskjellen i progresjonsstatus hadde vært statistisk signifikant. For å konkludere, vurderer DMP nyttevekten for PD brukt i BeiGenes grunnanalyse som for lav for den aktuelle pasientpopulasjonen og forskjellen mellom PF- og PD-nyttevekter som for stor.

DMP mener at det er en svakhet at selv om pasientrapporterte utfallsmål ble målt i SEQUOIA-studien, valgte BeiGene å ikke benytte de resulterende nytteverdiene i sin grunnanalyse. DMP påpeker at PF og PD nyttevektene fra SEQUOIA (0,8117 og 0,7668, henholdsvis) er nesten tilsvarende de som ble beregnet fra livskvalitetsdata målt i GLOW-studien med nesten samme pasientpopulasjon (0,813 for PFS i første linje og 0,781 for PD, som vist i en tidligere metodevurdering av ibrutinib + venetoklaks, ID2022_067). Til tross for svakhetene knyttet til få målinger, mener DMP at SEQUOIA er den mest relevante kilden til nyttevekter i denne metodevurderingen. Basert på argumentasjonen over mener DMP det mest riktige er å bruke PF- og PD-nyttevekter fra SEQUOIA's INV-PFS, i hovedanalysen, men anerkjenner at det er knyttet usikkerhet til valg av nyttevekter som inngår i modellen. IKER er også sensitiv for valg av nyttevekter som har stor påvirkning på resultatet. Dette vil bli belyst i en scenarioanalyse.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke BeiGene sitt valg av kilde for nyttevekter. DMP velger å benytte nyttevekter basert på livskvalitetsdata målt i SEQUOIA-studien.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i BeiGene sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgpris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene BeiGene har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av zanubrutinib og BR. BeiGenes grunnanalyse antar svinn i beregning av kostnader for legemidler som administreres intravenøst.

Tabell 21. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings arm	Kostnad pr. syklus* (NOK)
Zanubrutinib	120 stk, kapsel	80 mg	50 268,32	98 %	100 %	45 978,76
Bendamustin	Hetteglass 5, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	25 mg	3 154,88	97,6 %	100 %	9 602,52
	Hetteglass 5, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	100 mg	12 532,40			
Rituksimab	Hetteglass 2x 10 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	100 mg	4 209,68	97,6 %	100 %	21 927,37
	Hetteglass 50 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	500 mg	10 509,76			
	Hetteglass 11,7 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	1400 mg	15 136,08			

*sykluslengde er 4 uker

DMPs vurdering

Kostnadene BeiGene har lagt til grunn har riktige priser.

For modellering av kapsler er det imidlertid ikke tatt hensyn til svinn ved at hele pakninger inngår i beregninger av legemiddelbruk. Kostnader per syklus for zanubrutinib er beregnet som kostnad per mg multiplisert med antall milligram tatt per syklus. Det er ikke tilgjengeliggjort at svinn modelleres for kapsler, og det betyr at legemiddelkostnader for intervensjonen blir noe underestimert i modellen.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som BeiGene i hovedanalysen.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

BeiGene antar i sin modell at 100 % i både zanubrutinib-armen og BR-armen vil motta påfølgende behandling. Kostnader relatert til påfølgende behandling tar utgangspunkt i kostnader per syklus som estimeres med samme beregningsmetode som for intervensjon og komparator, og det er også antatt svinn for legemidler som administreres intravenøst. Kostnadene knyttet til påfølgende behandling er multiplisert med andelen pasienter som progredierer. Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler (påfølgende behandling) som inngår i analysen.

Tabell 22. Kostnader relatert til påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Ibrutinib	Blisterpakning 28 stk, Tablett	420 mg	46 925,84
Venetoklaks	Endoseblisterpakning 7x1 stk, Tablett	100 mg	5 077,68
Rituksimab	Hetteglass 2x 10 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	100 mg	4 209,68
	Hetteglass 50 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	500 mg	10 509,76
	Hetteglass 11,7 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	1400 mg	15 136,08

BeiGene setter en maksimal behandlingstid ved 24 måneder på VR i tråd med anbefalinger og dagens praksis, og benytter PFS fra RESONATE-studien for å beregne gjennomsnittlig behandlingstid (7,58 år) med ibrutinib (se kap. 3.4.2.2 og 3.5.2.2.).

Tabell 23. Behandlingstid og andel av pasienter som får ulike typer påfølgende behandling (kilde: innsendt modell)

Legemiddel	Zanubrutinib	BR	Gjennomsnittlig behandlingstid (år)
Ibrutinib	0 %	100 %	7,58
Venetoklaks + rituksimab	100 %	0 %	2

DMPs vurdering

Kostnadene BeiGene har lagt til grunn har riktig priser. Det er positivt at BeiGene har tatt hensyn til svinn ved at hele hetteglass er modellert per syklus, men en svakhet at det ikke er tatt hensyn til svinn for pakninger med tablett. DMP endrer påfølgende behandling i egen hovedanalyse fra ibrutinib til dagens anbudsvinner, akalabrutinib (se kapittel 3.5.3). Tabellen under viser kostnaden for akalabrutinib brukt i hovedanalysene.

Tabell 24. Kostnad pr. pakning for akalabrutinib som påfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Akalabrutinib	Blisterpakning 60 stk, Tablett	100 mg	55 873,76

Tabell 25 viser fordelingen av de pasientene som progredierer og mottar påfølgende behandling basert på innspill fra medisinske fageksperter (Analyse 1) og innføringsstatus i Nye metoder (Analyse 2).

DMP legger i egne hovedanalyser til grunn at 65 % (dvs. 45,5 % av de som progredierer) mottar BTK-hemmer og 35 % (dvs. 24,5 % av de som progredierer) mottar VR av pasientene som mottar påfølgende behandling i BR-armen (Tabell 25). For zanubrutinibarmen legger DMP til grunn at 60 % mottar påfølgende behandling.

Tabell 25. Fordeling på påfølgende behandling etter progresjon (kilde: medisinske fagekspert(er)).

Førstelinjehandling → Påfølgende behandling ↓	Analyse 1		Analyse 2		Forventet behandlingstid
	Zanubrutinib	BR	Zanubrutinib	BR	
akalabrutinib	0	45,5 %	0	45,5 %	7,68 år (98 sykluser) *
venetoklaks + rituksimab (VR)	60 %	24,5 %	0	24,5 %	2 år (26 sykluser)
BR	0	0	60 %	0	6 sykluser
Ingen behandling	40 %	30 %	40 %	30 %	-

*Basert på PFS fra ibrutinib i MURANO-studien. Se vurdering i kapittel 3.5.3.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP endrer fordelingen av påfølgende behandling:

Blant pasientene som progredierer etter behandling med BR, mottar 45,5 % akalabrutinib, 24,5 % mottar VR, og 30 % mottar ingen behandling.

Blant pasientene som progredierer etter behandling med zanubrutinib, mottar 40 % ingen behandling, og

DMP presenterer to hovedanalyser for hvilken behandling de resterende 60 % mottar:

- Analyse 1: VR
- Analyse 2: BR

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

BeiGene har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst i modellen. Her benytter BeiGene en kostnad på 3 586,08 kr for hver administrasjon av BR og VR som påfølgende behandling. Denne kostnaden inntreffer så lenge pasienten står på behandling med BR og frem til syklus 6 med VR. Enhetsprisen er hentet fra DMPs enhetskostandsdatabase og inflasjonsjustert til 2024. Ingen administrasjonskostnader er antatt for legemidlene som gis peroralt.

DMPs vurdering

DMP legger til grunn det samme som BeiGene i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som BeiGene i hovedanalysen.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

BeiGene har inkludert kostnader forbundet med håndtering av de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene i SEQUOIA studien. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad ≥ 3 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. BeiGene har brukt DRG-kodeverket for både poliklinisk- og sykehusinnleggelseskostnader per uønsket hendelse, og fikk innspill fra en klinisk ekspert

om hvilke uønskede hendelser som krever håndtering på sykehuset og hvilken andel av pasientene som har behov for innleggelse (se Tabell 48 og Tabell 49 i Appendiks 5: Kostnader).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 16). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser er akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart (Tabell 26).

Tabell 26. Totale kostnader relatert til behandlingsrelaterte uønskede hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: BeiGene).

	Total kostnad (NOK)
Zanubrutinib	915
BR	920

DMPs vurdering

Kostnadene av bivirkninger er akkumulert ved behandlingsstart og dette er trolig i favør av zanubrutinib siden pasientene står på behandling med zanubrutinib lengre enn med BR. Det er få pasienter som opplever grad 3 og grad 4 uønskede hendelser ifølge BeiGene, og grunnanalyse inkluderer kun kostnader for utvalgte hendelser. Totale kostnader presentert i Tabell 26 er derfor minimale. DMP mener at disse er for lave, spesielt sammenlignet med estimerte kostnader i tidligere metodevurderinger for samme sykdom (ID2020_035 og ID2022_067). DMP vurderer imidlertid at dette har liten betydning for det totale resultatet og DMP legger til grunn estimatene uten å ha vurdert kostnadene inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som BeiGene.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

BeiGene har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri og progrediert sykdom i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på en tidligere NICE-innsending (TA689). BeiGene har benyttet enhetskostnader hentet fra enhetskostnadsdatabasen, DRG-kodeverket og Oslo Universitetssykehus sin prisliste (se tabellen under). Disse er multiplisert med antatt frekvens per syklus.

Tabell 27. Oversikt over ressursbruk per syklus (4 uker) i den helseøkonomiske modellen per helsestadium (kilde: BeiGene)

	Frekvens per syklus i progresjonsfri helsetilstand	Frekvens per syklus i progrediert helsetilstand	Enhetskostnad (NOK)	Kilde for enhetskostnad
Blodprøve	0,31	0,61	142,01	DMPs Enhetskostnadsdatabase
Laktatdehydrogenase (LDH) test	0,23	0	142,01	DMPs Enhetskostnadsdatabase
Undersøkelse hos hematolog	0,15	0,46	2 716,90	Innsatsstyrt finansiering 2024, DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Full blodtransfusjon	0	0,84	5 695,03	Innsatsstyrt finansiering 2024, DRG 816R - Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer
Røntgen av brystet	0	0,15	1 459,10	Prisliste for radiologiske undersøkelser fra Oslo universitetssykehus
Benmargsundersøkelse	0	0,08	1 933,18	Innsatsstyrt finansiering 2024, DRG 817S - Fullblods tapping, eller uttak av beinmarg
Innleggelse (ikke-kirurgisk)	0	0,31	9 091,15	Innsatsstyrt finansiering 2024, DRG 981X - Innleggelse uten overnatting for andre tilstander

DMPs vurdering

DMP mener at hyppigheten av kostnader knyttet til monitorering og oppfølging er relevant for resultatet i metodevurderingen og gjør endringer basert på følgende innspill fra de medisinske fagekspertene om norsk klinisk praksis: Røntgen av brystet og benmargsundersøkelse utføres ikke eller utføres valgfritt ved diagnose. Videre, blir LHD tatt samtidig som blodprøve før og etter progresjon ifølge en medisinsk fagekspert.

DMP har også fått innspill fra en av de medisinske fagekspertene om at undersøkelse hos hematolog skjer oftere enn to ganger per år (0,15 ganger per syklus), spesielt i det første året. Pasientene blir også bedt om å ta kontakt ved tilkomst av B-symptomer (som feber, nattesvette og vekttap) utenfor de avtalte timene ifølge den andre medisinske fageksperten. DMP endrer frekvens for hematolog besøk til fire ganger per år (0,31 per syklus) for å samsvare med innspillene.

Tabell 28. Frekvens for ressursbruk per syklus (4 uker) per helsestadium brukt i DMPs hovedanalyse

	Frekvens per syklus i progresjonsfri helsetilstand	Frekvens per syklus i progrediert helsetilstand
Blodprøve	0,31	0,61
Laktatdehydrogenase (LDH) test	0,31	0,61
Undersøkelse hos hematologbesøk	0,31	0,46
Full blodtransfusjon	0	0,84
Røntgen av brystet	0	0
Benmargsundersøkelse	0	0
Innleggelse (ikke-kirurgisk)	0	0,31

DMP vurderer at endringer i enhetskostnadene gir lite utslag på resultatet i analysen, og gjør ingen endringer.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BeiGene, men endrer følgende:

- Frekvens for LDH i progresjonsfri og progrediert helsetilstand
- Frekvens for hematologbesøk i progresjonsfri helsetilstand
- Fjerner røntgen av brystet og benmargsundersøkelse.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

BeiGene har inkludert en engangskostnad på kr 62 906,59 ved livets slutt i sin grunnanalyse, hentet fra DRG-kodeverket.

I den helseøkonomiske modellen har BeiGene lagt til tidsbruk og transportkostnader som skal dekke pasientenes kostnad forbundet med å reise til medisinske tjenester i helsestadiene PF og PD; tiden brukt på reisen og tiden brukt på å oppsøke de medisinske tjenestene.

Tabell 29. Oversikt over ressursbruk knyttet til transportkostnader og tid brukt

	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Pasientens transportkostnad til og fra sykehuset	833,95	EurDev. Mileage Reimbursement in Europe 2023. (29)
Pasients tidskostnad per minutt	4,71	SalaryExpert. Average Salary in Norway n.d.

Det er antatt at pasientene bruker 60 minutter på tur og retur, og tiden brukt på hver prosedyre, legebesøk og test er vist i tabellen under.

Tabell 30. Tidsbruk (kilde: BeiGenes helseøkonomisk modell)

	Tid (min)	Kilde
Blodprøve	5	Antagelse
Laktatdehydrogenase (LDH) test	5	Antagelse
Undersøkelse hos hematologbesøk	30	Antagelse
Full blodtransfusjon	120	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. About Your Blood Transfusion 2023 (30)
Røntgen av brystet	30	Helsenorge. CT-undersøking 2022.
Benmargsundersøkelse	30	Helse Bergen. Benmargsprøve fra hoftekam 2020.
Innleggelsesbesøk (ikke-kirurgisk)	1 440	Antagelse

DMPs vurdering

I enhetskostnadsdatabasen til DMP er det fastsatt en kostnad for livets slutfase som legges inn som en engangskostnad når pasienten dør. Kostnaden baserer seg på 14 dager med palliativ behandling og er 68 809 kr per 2023.

DMP mener at tidsbruk og transportkostnader er relevante å ta med i modellen hvis det er dokumenterte forskjeller i reisetid mellom intervensjon og komparator (se DMPs retningslinjer kapittel 12.7.1). BeiGene har inkludert tidsbruk og transportkostnader knyttet til oppfølging og monitorering (forbundet med helsestadier) i modellen, men ikke tidsbruk og reisekostnader knyttet til behandling. Hvis pasientene i begge armer er like hyppig på sykehuset når de befinner seg i samme helsetilstand, kan tidsbruk og reisekostnader fanges opp i kostnader knyttet til helsetilstand.

Pasientene i BR-armen reiser til sykehuset én eller to ganger per 4-ukersyklus for å motta behandling med BR (på dag 1 og 2), mens det ikke er nødvendig å reise i forbindelse med behandling med zanubrutinib. Ifølge en av de medisinske fagekspertene blir imidlertid oppfølging knyttet til helsetilstand (uavhengig av behandling) gjort annen hver uke de første 1-2 måneder og hver tredje måned etter det. Totalt sett medfører IV administrering i BR-armen trolig ekstra besøk i helsetjenesten (utenom reise ifm. monitorering og oppfølging). DMP mener at det hadde vært mer rimelig å inkludere tidsbruk og reisekostnader knyttet til behandling istedenfor oppfølging og monitorering siden intervensjon og komparator har ulike administrasjonsmåter (tablett som kan tas hjemme versus IV administrering på sykehus). Begge modelleringene av tidsbruk og transportkostnader resulterer i en reduksjon av IKER. DMP gjør likevel ikke endringer i modellering av pasientens tidsbruk og transportkostnader, men bruker DMPs enhetskostnadsdatabase, som legger til grunn 794 kr per vei (eller 1 588 kr for hver reise til sykehuset) og 6,13 kr per minutt. I tillegg, påpeker DMP at det er gjort mange antagelser i BeiGenes grunnanalyse og det er mye usikkerhet rundt hvor mye tid som brukes for hver oppfølging knyttet til helsetilstand.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som BeiGene, men oppdaterer kostnader knyttet til livets slutfase til 2023 tall fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle 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.

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.

	Zanubrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	6 121 358	4 942 626	1 178 732
Totale QALYs	7,938	6,859	1,079
Totale leveår	11,072	10,800	0,271
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 092 392
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 343 892

4.1.2 DMPs hovedanalyser

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

- TTD framskrivning med Weibull-funksjonen istedenfor eksponentiell
- Påfølgende behandling i zanubrutinib-armen er endret fra 100 % til 60 % og vises i to analyser:
 1. 60 % mottar VR (Analyse 1)
 2. 60 % mottar BR (Analyse 2)
- Andel progredierte som får påfølgende behandling i BR armen er endret fra 100 % til 70 %
- Påfølgende behandling i BR-armen er endret til 65 % mottar BTK-hemmer og 35 % mottar VR
- Nyttvekter basert på livskvalitetsdata målt i SEQUOIA-studien.
- Frekvens for LDH i progresjonsfri og progredierte helsetilstand er endret til å være lik frekvens for blodprøve.
- Frekvens for hematologbesøk er økt i progresjonsfri tilstand.
- Røntgen av brystet og benmargsundersøkelse er fjernet fra ressursbruk.
- Kostnader knyttet til livets slutfase er oppdatert
- Kostnader knyttet til pasientens tidsbruk og transport er oppdatert

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i BeiGene 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 BeiGene sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	BeiGene sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i BeiGene sin grunnanalyse				1 092 392
TTD framskrivning i zanubrutinib-armen	Ekspontentiell	Weibull	3.4.3	790 508 (- 301 884)
Påfølgende behandling i zanubrutinib-armen (Analyse 2)	VR	BR	3.4.3	587 241 (- 505 151)
Fordeling påfølgende behandling i BR-armen	100 % ibrutinib	65 % akalabrutinib, 35 % VR	3.5.3	1 297 280 (+ 204 888)
Andel progredierte som mottar påfølgende behandling	100 % i begge armer	60 % i zanubrutinib-armen, 70 % i BR-armen	3.4.3 3.5.3	1 754 262 (+ 661 870)
Nyttevekter	Fra litteraturen	Fra SEQUOIA	3.6.3	2 759 854 (+ 1 667 462)
Frekvens for LDH	0,23 ggr per syklus i PF 0 ggr per syklus i PD	0,31 ggr per syklus i PF 0,61 ggr per syklus i PD	3.7.5	1 052 079 (- 40 313)
Frekvens for hematologbesøk	0,15 ggr per syklus i PF	0,31 ggr per syklus i PF	3.7.5	1 132 522 (+ 40 130)
Røntgen av brystet og benmargsundersøkelse	0,15 ggr per syklus i PD, 0,08 ggr per syklus i PD	0	3.7.5	1 132 042 (+ 39 651)
Kostnader knyttet til livets slutfase	62 906,59 kr	68 809 kr (Iht. Enhetskostnads-databasen)	3.7.6	1 092 332 (- 60)
Tidsbruk og transportkostnader	833,95 kr for hver reise til sykehuset) og 4,71 kr per minutt	1 588 kr for hver reise og 6,13 kr per minutt	3.7.6	958 078 (- 134 314)

Resultater fra DMPs to hovedanalyser:

Tabell 33. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Hovedanalyse 1: VR som påfølgende behandling	Zanubrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 841 522	4 228 019	1 613 504
Totale QALYs Totale leveår	8,585 11,072	8,158 10,800	0,427 0,271
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			3 777 819 5 946 125

Tabell 34. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

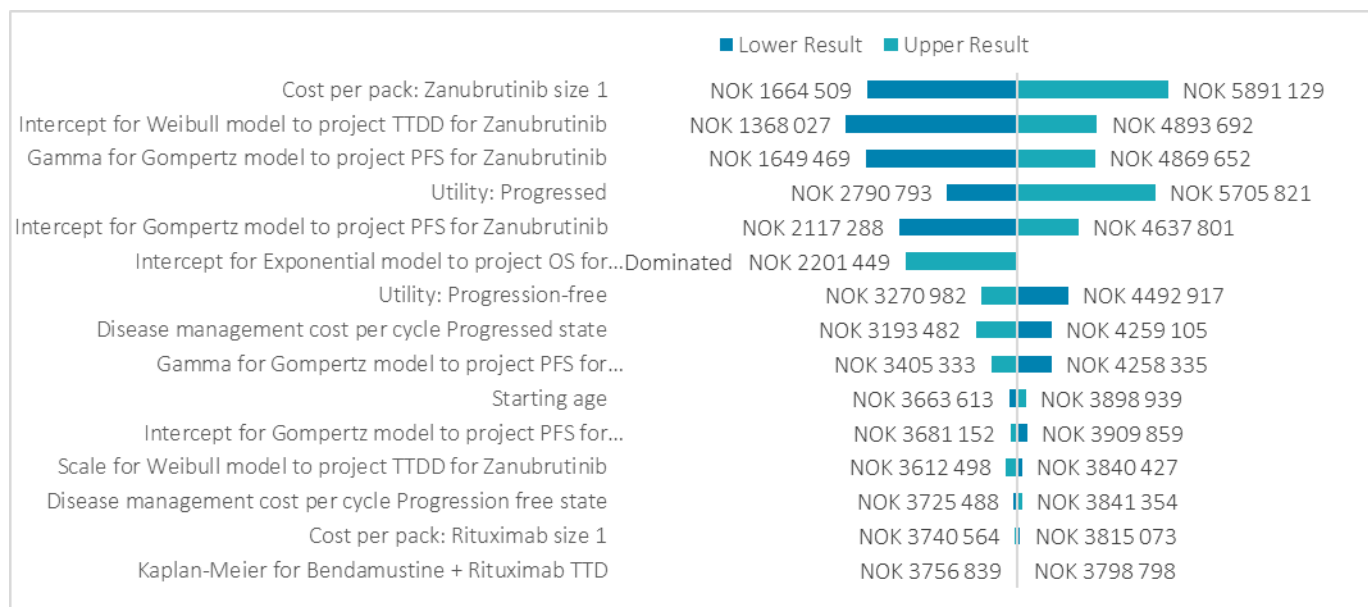
Hovedanalyse 2: BR som påfølgende behandling	Zanubrutinib	BR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 514 476	4 228 019	1 286 457
Totale QALYs	8,585	8,158	0,427
Totale leveår	11,072	10,800	0,271
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 012 081
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 740 886

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

Tornado diagram vist under er basert på DMPs analyse 1 (VR som påfølgende behandling i zanubrutinib armen) og viser resultater av enveis sensitivitetsanalyser. Følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelpris zanubrutinib
- TTD for zanubrutinib
- PFS for zanubrutinib
- PD Nyttevekt



Figur 11. Tornado diagram basert på DMPs analyse 1 (viser hvordan de ulike parametere påvirker resultatene)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om zanubrutinib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser som er basert på DMPs hovedanalyse 1, dvs med VR som

påfølgende behandling etter zanubrutinib. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

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

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs analyse 1				3 777 819	1,4
1	Andel progredierte som mottar påfølgende behandling etter BR	70 %	85 %	2 738 722 (-1 039 097)	1,4
2	Påfølgende behandling etter BR	65 % akalabrutinib, 35 % VR	50 % VR, 50 % akalabrutinib	4 169 293 (+391 475)	1,4
5	Framskrivning av totaloverlevelse (OS)	Ekspontiell i begge armer	Loglogistisk i zanubrutinib-armen og Weibull i BR- armen	5 046 444 (+1 268 625)	1,4

Beskrivelse av scenarioanalyser:

- Andel progredierte som mottar påfølgende behandling etter BR.** BeiGene har ikke levert detaljert data om påfølgende behandling etter progresjon. I studien hadde 59 pasienter i BR-armen progrediert basert på PFS-IRC og 86 pasienter basert på PFS-INV. I siste datakutt hadde 50 pasienter i BR-armen fått påfølgende behandling, men det er ikke kjent om dette tallet inkluderer pasienter som byttet over til behandling med zanubrutinib eller en annen behandling før progresjon grunnet uønskede hendelser og toksisitet. Ifølge medisinske fageksperter har ikke alle pasienter behov for påfølgende behandling etter progresjon, men som beskrevet i kapittel 3.5.3 er det sannsynlig at det er en høyere andel progredierte som mottar påfølgende behandling i BR-armen enn i zanubrutinib-armen i norsk klinisk praksis. Denne scenarioanalysen viser stor reduksjon i IKER dersom andel progredierte som mottar påfølgende behandling etter BR økes, noe som skyldes at det er store kostnader knyttet til påfølgende behandling.
- Påfølgende behandling etter BR.** Som beskrevet i kapittel 3.5.3 er denne fordelingen usikker. I en tidligere metodevurdering innenfor KLL (ID2022_067 (3)) ble det antatt at 50 % ville motta en BCL-2-hemmer og 50 % en BTK-hemmer som påfølgende behandling ved progresjon etter BR. IKER øker hvis man legger til grunn samme påfølgende behandling i komparator-armen som i ID2022_067.
- Framskrivning av totaloverlevelse (OS).** Prediksjon av relativ overlevelsesfordel i et livstidsperspektiv er usikkert, gitt at studiedata foreløpig er begrenset. Siden det ikke er en betydelig gevinst i livskvalitet i DMPs hovedanalyser, har valget av framskrivningsmodell for totaloverlevelse (OS) svært stor betydning for IKER.

4.2 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.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med BR.

Nærmere omtale finnes i Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger.

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

Alder	A	70
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	12,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	11,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	1,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 1,4 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalyse 1 (dvs. med VR som påfølgende behandling etter zanubrutinib) er merkostnad for zanubrutinib sammenlignet med BR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 778 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

5 946 000 NOK per vunnet leveår

I hovedanalyse 2 (dvs. med BR som påfølgende behandling etter zanubrutinib) er merkostnad for zanubrutinib sammenlignet med BR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 012 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

4 741 000 NOK per vunnet leveår

Enveis sensitivitetsanalyser viser at legemiddelpris for zanubrutinib, framskriving av behandlingsvarighet (TTD) og framskriving av PFS for zanubrutinib samt nyttevekt i progrediert stadium (PD) alle har stor betydning på resultatet (Figur 11).

DMP har også utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse 1 med VR som påfølgende behandling. Noen av usikkerhetsmomentene kan trekke i ulik retning og det er ikke kjent i hvilken retning usikkerheten totalt sett vil kunne påvirke IKER.

Andel pasienter som mottar påfølgende behandling: Det er knyttet usikkerhet til andelen pasienter som mottar påfølgende behandling i begge studiearmene. Fagekspertene har gitt innspill om at mange pasienter ikke har indikasjon for å starte på påfølgende behandling selv om de har progrediert, noe som er i tråd med gjeldende retningslinjer for behandling. BeiGene har lagt til grunn at 100 % av pasientene mottar påfølgende behandling ved progresjon, men DMP mener, basert på innspill fra fagekspertene, at dette ikke er klinisk plausibelt hvis utgangspunktet er «ved progresjonstidspunkt». Samtidig er det en svakhet at modellen ikke hensyntar at pasienter utover i sykdomsforløpet får behov for påfølgende behandling slik at dette vil være en usikkerhet i analysen. Basert på innspill fra fagekspertene og tidligere metodevurdering antar DMP at en andel på 60 % i zanubrutinib armen er et rimelig anslag for andel som mottar påfølgende behandling ved progresjon. Det er derimot knyttet større usikkerhet til BR armen hvor flere pasienter progredierer, flere pasienter seponerer behandling pga. tolerabilitet og fagekspertene syntes det var vanskelig å komme med et godt anslag her. DMP har belyst denne usikkerheten i en scenarioanalyse og mener det er en rimelig antagelse at denne andelen kan være høyere og mindre sannsynlig at andelen er lavere. DMP mener det er rimelig å anta at andelen som mottar påfølgende behandling ved progresjon på BR ligger et sted mellom 70-85 %. IKER er sensitiv for endringer i denne parameteren og en høyere andel som mottar påfølgende behandling fører til en lavere IKER.

Fordeling av type påfølgende behandling i BR-armen: De medisinske fagekspertene hadde litt ulike innspill til fordeling av type påfølgende behandling i BR-armen. Det er VR og BTK-hemmer som er aktuell som påfølgende behandling, og innspill på fordeling i norsk klinisk praksis varierer fra at hovedandelen mottar BTK-hemmer til at 35 % mottar VR og 65 % mottar BTK-hemmer. En annen metodevurdering for tilsvarende indikasjon (3) la til grunn en 50-50 fordeling i denne setting og DMP har belyst denne fordelingen i en scenarioanalyse. Basert på dette er det relevant å påpeke at den faktiske fordelingen er usikker og varier i norsk klinisk praksis, også mellom de ulike fagmiljøene. IKER vil kunne påvirkes i begge retninger, avhengig av fordeling.

Umodne overlevelsesdata: KLL er på mange måter en kronisk sykdom som pasientene lever lenge med, noe som reflekteres i den lave APT'en estimert til 1,4 for komparatorarmen. Pasientene mottar flere linjer med behandling, de kan ha behandlingsfrie intervaller og det er derfor vanskelig å dokumentere forskjeller i overlevelse (OS) mellom ulike behandlingsregimer i første linje. Overlevelsesdataene i denne studien er i tillegg svært umodne og ved siste datakutt med median oppfølging på 43 måneder var det få hendelser (dødsfall) i begge armene og ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom zanubrutinib-armen og BR-armen. DMP har beholdt BeiGene sitt kurvevalg, som er den minst konservative kombinasjonen for framskriving, i hovedanalysen, og det resulterer i en liten overlevelsesgevinst på 0,271 inkrementelle leveår. DMP har belyst den mest konservative kombinasjonen av framskrivingskurver i et alternativt scenario, som resulterte i 0,105 inkrementelle leveår. DMP kan ikke utelukke at modellert OS-gevinst er over- eller underestimert, noe som vil påvirke IKER i ukjent retning.

5. Vurdering av zanubrutinib til behandling av ubehandlet KLL hos pasienter egnet for behandling med FCR

Den godkjente indikasjonen er en bred KLL indikasjon uavhengig av undergruppe og behandlingslinje. Bestillingen i Nye Metoder omfatter hele førstelinjepopulasjonen for KLL. BeiGene har ikke inkludert en helseøkonomisk analyse av zanubrutinib mot FCR («egnet for FCR») i innsendt dokumentasjon, kun mot komparatoren BR («uegnet for FCR») som er i tråd med det som ble diskutert på formøte med DMP. Siden dette møtet ble avholdt i oktober 2023 har DMP ferdigstilt en metodevurdering av ibrutinib til voksne med ubehandlet KLL som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (ID2020_035). Metoden er besluttet ikke innført, men DMP mener dokumentasjonen og vurderinger som er gjort kan være relevant for å belyse prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet for zanubrutinib til behandling av ubehandlet KLL i pasienter egnet for FCR som er en undergruppe av godkjent indikasjon og omfattet av bestillingen i Nye metoder.

5.1 Bakgrunn

I SEQUOIA studien (kohort 1) ble zanubrutinib sammenlignet med BR. BeiGene har ikke gjennomført en randomisert studie som sammenligner zanubrutinib med FCR i pasienter med ubehandlet KLL egnet for behandling med FCR. Studien BGB-3111-305 er en ikke-underlegenhetsstudie («non-inferiority studie») i R/R KLL som sammenlignet zanubrutinib med ibrutinib og var en del av dokumentasjonsgrunnlaget som ble sendt inn til EMA for vurdering av utvidelse av MT til å gjelde aktuell indikasjon. Studien viste ikke-underlegenhet av zanubrutinib mot ibrutinib. Basert på SEQUOIA studien og studien BGB-3111-305 samt at ibrutinib er godkjent i første linje til denne pasientpopulasjonen (egnet for FCR) vurderte EMA at nytten av zanubrutinib fra BR-populasjonen kan ekstrapoleres til hele førstelinjepopulasjonen som da inkluderer både pasienter egnet for FCR og pasienter uegnet for FCR (BR-populasjon).

Ibrutinib er som beskrevet over godkjent som behandling i førstelinje KLL med følgende brede indikasjonsordlyd: som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Bestillingen som er metodevurdert inkluderer monoterapibehandling med ibrutinib til pasienter som i dag er egnet for å motta behandling med FCR, altså en undergruppe.

I åpen anbudskonkurranse Onkologi 2407 (2) er zanubrutinib vurdert som sammenlignbar med akalabrutinib og ibrutinib til behandling av pasienter med KLL. Ingen av disse BTK-hemmerne er per i dag innført til førstelinjebehandling av KLL utover hos pasienter med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon.

5.2 DMPs vurdering av prioriteringskriteriene nytte, kostnader og alvorlighet

DMPs vurdering av nytte

I metodevurdering ID2020_035 ble det i DMP sin hovedanalyse estimert at pasienter som behandles med ibrutinib i gjennomsnitt får 1,04 flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs) sammenlignet med pasienter som behandles med FCR. Resultatene fra studiens siste datakutt viser at ibrutinib forlenger tiden pasientene er progresjonsfrie med fem-års rater på henholdsvis 78 % og 51 % for pasienter behandlet med ibrutinib og FCR (hasardratio, HR=0,37, 95 % konfidensintervall, KI: 0,27-0,51). HR for OS var 0,47 (95 %CI 0,25-0,89) i ITT-populasjonen (statistisk signifikant).

De medisinske fagekspertene ga innspill på at populasjon i ID2020_035 er overførbart til norske forhold. DMP vurderer at nytten estimert for ibrutinib ved behandling av pasienter med ubehandlet KLL som i dag er egnet for å motta behandling med FCR er sammenlignbar med behandling med zanubrutinib i en tilsvarende populasjon. DMPs vurdering om sammenlignbar nytte baserer seg også på konklusjon om tilstrekkelig likeverdighet av BTK-hemmere som beskrevet over.

DMPs vurdering av kostnader

Medisinske fageeksperter erfarer at zanubrutinib som er en andre generasjons BTK-hemmer gjerne tolereres noe bedre enn ibrutinib, som kan føre til mindre forskjeller i varighet av behandling mellom de to BTK-hemmerne. Samtidig har ikke DMP data som støtter dette og legger derfor til grunn samme behandlingsvarighet og ressursbruk som i metodevurderingen av ibrutinib for pasienter egnet for behandling med FCR (ID2020_035). I metodevurderingen for ibrutinib (ID2020_035) ble det lagt til grunn en Weibull-funksjon for framskrivning av TTD for ibrutinib og DMP bruker den for å beregne legemiddelutgifter per pasient for zanubrutinib. Behandlingsvarighet for FCR er også hentet fra metodevurderingen for ibrutinib.

DMPs vurdering av alvorlighet

Absolutt prognosetap var høyere i metodevurderingen ID2020_035 (APT 4,3) for KLL pasienter egnet for behandling med FCR sammenlignet med det som er beregnet i denne metodevurderingen (APT 1,4). DMP vurderer at det ikke er urimelig og nok hovedsakelig skyldes at pasientene egnet for behandling med FCR er yngre enn pasientene uegnet for behandling med FCR. DMP vurderer at alvorligheten (APT) beregnet i ID2020_035 kan være sammenlignbar med APT for pasientpopulasjonen egnet for FCR som ligger til grunn for indikasjonen og bestilling relevant for denne metodevurderingen.

Kostnader og budsjettkonsekvenser belyses separat i kapittel 6.

DMPs konklusjon

I lys av opplysningene gitt over vurderer DMP at analysen som lå til grunn i metodevurderingen av ibrutinib til behandling av ubehandlet KLL hos pasienter egnet for behandling med FCR (1), også kan benyttes for å belyse prioriteringskriteriene for zanubrutinib til samme pasientpopulasjon. Samtidig er det viktig å understreke at de samme forbehold og usikkerhetsmomenter som ble belyst i metodevurderingen for ibrutinib også er gjeldene for analysen med zanubrutinib, spesielt for livskvalitetsdata.

6. Budsjettberegninger

6.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med zanubrutinib ved behandling av ubehandlet KLL, både egnet og uegnet populasjon

KLL er den mest vanlige formen for blodkreft, og i Norge ble det i 2023 diagnostisert 376 nye tilfeller av sykdommen (6). Det er relevant å påpeke at ikke alle er behandlingstrengende ved diagnostetidspunkt.

DMP har konferert med de rekrutterte medisinske fagekspertene innen sykdomsområdet for å få innspill på antall pasienter aktuelle for metoden hvis denne innføres i norsk klinisk praksis. En av fagekspertene anslår at omtrent 50 pasienter per år som er uegnet for behandling med FCR kan være aktuelle for behandling med zanubrutinib i første linje. Den andre fageksperten refererer til tall fra svenske register som sier at omtrent 2/3 av pasientene som diagnostiseres med KLL på et eller annet tidspunkt etter diagnose vil bli behandlingstrengende.

Disse to anslagene spriker og reflekterer nok først og fremst usikkerhetene knyttet til det faktiske pasientantallet som vil være aktuelt for behandling med zanubrutinib hvis metoden innføres til førstelinjebehandling av KLL i bred indikasjon.

En tidligere metodevurdering (ID2020_035) ble det lagt til grunn at om lag 40 nye pasienter med ubehandlet KLL egnet for å motta behandling med FCR, hvert år vil være aktuelle for å starte behandling med BTK-hemmer (ibrutinib). Ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks til behandling av tidligere ubehandlede voksne med KLL (ID2022_067) har nylig blitt metodevurdert og her ble det lagt til grunn at 40 nye pasienter egnet for behandling med FCR og 55 nye pasienter uegnet for behandling med FCR årlig kan være aktuelle for metoden. Disse anslagene ekskluderer pasienter med TP53 mutasjon, 11q- og 17p-delesjoner.

Pasientpopulasjonen i disse metodevurderingene overlapper med populasjonen i aktuell metodevurdering, og DMP velger å legge seg på linje med anslagene presentert i disse to metodevurderingene.

Basert på dette, velger altså DMP å legge til grunn at 95 nye pasienter årlig vil få behandling med zanubrutinib dersom metoden innføres i bred indikasjon (se Tabell 37 og Tabell 38 for separat fremstilling av de to pasientpopulasjonene egnet og uegnet for behandling med FCR). DMP anslår at totalt omtrent 409 pasienter vil få behandling med zanubrutinib i det femte budsjettåret.

I Handlingsprogrammet (se kapittel 1.3) beskrives også en populasjon med eldre (>65–70 år) pasienter og pasienter med betydelig komorbiditet som ikke er egnet for behandling med BR, og som behandles med kjemoimmunterapi (klorambucil + anti-CD20 antistoff). Det er uklart om disse pasientene vil kunne være egnet for behandling med zanubrutinib, men pasientantallet som legges til grunn i budsjettberegningene inkluderer ikke disse pasientene. Denne pasientgruppen inngår heller ikke i vurderingen av kostnadseffektivitet.

DMP vil i de følgende tabellene presentere de to KLL underpopulasjonene (egnet og uegnet for FCR) separat.

Tabell 37. Antall nye pasienter uegnet for FCR 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 zanubrutinib, dersom zanubrutinib blir innført	55	55	55	55	55
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom zanubrutinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med BR, dersom zanubrutinib IKKE blir innført	55	55	55	55	55

Tabell 38. Antall nye pasienter egnet for FCR 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 zanubrutinib, dersom zanubrutinib blir innført	40	40	40	40	40
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR, dersom zanubrutinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med FCR, dersom zanubrutinib IKKE blir innført	40	40	40	40	40

6.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Budsjettkonsekvensene er beregnet for Brukinsa (zanubrutinib). Kostnader forbundet med BR og FCR inngår i beregningene. Pakningene som inkluderes i budsjettberegningene for legemidlene er presentert i Tabell 50 i Appendiks 5: Kostnader.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

For pasienter uegnet for FCR har DMP hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyser. Fordi pasienter egnet for FCR ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen, har DMP lagt til grunn samme behandlingsslengde for Brukinsa og FCR for de første årene som for ibrutinib og FCR i ID2020_035 (se kapittel 5.2). Behandling med BR og FCR har en begrensning på varighet på 6 behandlingssykluser, og derfor er kostnader per pasient fra og med år 2 ikke presentert. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 39. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Brukinsa, BR og FCR. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasienter uegnet for FCR					
Brukinsa	728 905	681 116	628 727	576 286	525 436
BR	219 067	0	0	0	0
Pasienter egnet for FCR					
Brukinsa	721 052	667 221	617 409	571 316	528 664
FCR	192 217	0	0	0	0

6.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles 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 Brukinsa, BR og FCR i analysen. 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.

6.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 37 og Tabell 38, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 39.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 40 for populasjon uegnet for FCR og i Tabell 41 for populasjonen egnet for FCR.

Tabell 40. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Brukinsa til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Uegnet for FCR

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Brukinsa blir innført	40 089 760	77 551 137	112 131 127	143 826 835	172 725 817
Brukinsa blir ikke innført	12 048 679	12 048 679	12 048 679	12 048 679	12 048 679
Budsjettvirkning av anbefaling	28 041 081	65 502 458	100 082 448	131 778 156	160 677 139

Tabell 41. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Brukinsa til behandling av KLL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). Egned for FCR

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Brukinsa blir innført	28 842 076	55 530 921	80 227 286	103 079 921	124 226 472
Brukinsa blir ikke innført	7 688 699	7 688 699	7 688 699	7 688 699	7 688 699
Budsjettvirkning av anbefaling	21 153 378	47 842 223	72 538 587	95 391 222	116 537 773

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er estimert til:

- omtrent 161 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen ser er uegnet for behandling med FCR
- omtrent 117 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen ser er egnet for behandling med FCR

Referanser

1. DMP. 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].
2. Sykehusinnkjøp. Onkologi anbefaling i perioden 01.10.2024-30.09.2025 2024 [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/4a96f4/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].
3. DMP. Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi ID2022_067 2024 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a294f/contentassets/4ac134a3426d4183a736b9f265da6a2e/id2022_067_ibrutinib_imbruvica--kombobehand.-med-venetoklaks-ved-tidl.-ubeh.-kll--subgru---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf].
4. Agency EM. Brukinsa: EPAR - Product information 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
5. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram 2023 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram/kronisk-lymfatisk-leukemi-kl>].
6. Krefregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter, Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose 2023 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2024/arsrapport-2023-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>].
7. 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>].
8. Nye Metoder. ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV 2023 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/venetoklaks-venclyxto-indikasjon-iv/>].
9. European Medicines Agency. Brukinsa. Assessment report 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-43.
11. Nye Metoder. ID2021_086 Akalabrutinib (Calquence) - Indikasjon II 2022 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/akalabrutinib-calquence-indikasjon-ii/>].
12. Nye Metoder. ID2023_021 Zanubrutinib (Brukinsa) - Indikasjon V 2023 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/zanubrutinib-brukinsa-indikasjon-v/>].
13. DMP. Preparatomtale - Brukinsa [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_no.pdf].
14. Nye Metoder. ID2020_035 Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IX 2024 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-ix/>].
15. DMP. Preparatomtale - MabThera [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf].
16. DMP. Preparatomtale - Bendamustine [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9523.pdf>].
17. O'Brien SM, Byrd JC, Hillmen P, Coutre S, Brown JR, Barr PM, et al. Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am J Hematol.* 2019;94(5):554-62.
18. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-61.

19. REGIONALA CANCERCENTRUM. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) - Nationellt vårdprogram 2024 [Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kll/vardprogram/nationellt-vardprogram-kronisk-lymfatisk-leukemi-kll.pdf>.
20. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-15.
21. Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. Value in Health. 2011;14(4):539-45.
22. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. Eur J Haematol. 2004;72(6):381-9.
23. Stavem K, Augestad, Liv A., Kristiansen, Ivar S., Rand, Kim. 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.
24. NICE. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta487>.
25. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. The European Journal of Health Economics. 2013;14(5):749-59.
26. NICE. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359>.
27. Elizabeth Wehler; Michael Storm; Stacey Kowal CC, Audra Boscoe. A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia 2018 [Available from: <https://investor.agios.com/static-files/25de7161-9a10-4d8c-8a03-8bd5e7d0a5d3>.
28. legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2021 [Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/retningslinjer-18.10.2021.pdf>.
29. EuroDev. Mileage Reimbursement in Europe 2023 [Available from: <https://www.eurodev.com/blog/mileage-reimbursement-in-europe>.
30. Center MSKC. About Your Blood Transfusion 2023 [Available from: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/about-blood-transfusion>.

Appendiks 1: Studiedesign

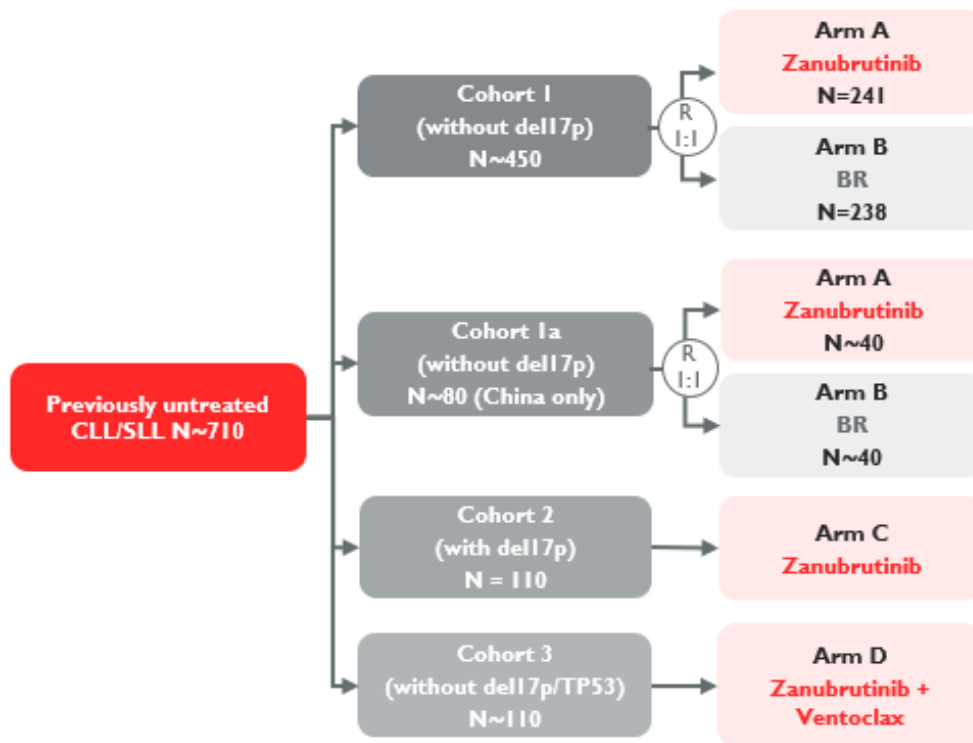


Figure 1. SEQUOIA trial design.

Abbreviations: BR, bendamustine and rituximab; CLL, Chronic lymphocytic leukemia; del17p, Deletion of chromosome 17p; IRC, Independent Review Committee; N, number; SLL, Small lymphocytic lymphoma; TN, treatment naïve; TP53mut, TP53 mutation

Appendiks 2: Relevante pågående studier for zanubrutinib

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient population., etc.)	Intervention	Comparator	Primary outcome	Starting date	Expected end date
A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma [NCT03734016] [87]	This study is designed to compare the ORR of zanubrutinib versus ibrutinib in participants with R/R CLL or SLL.	Zanubrutinib	Ibrutinib	ORR determined by INV assessment	November 1, 2018	September 2023
BTK Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) [NCT04458610] [88]	The study is being done to find out if zanubrutinib combined with rituximab can help control previously untreated CLL or SLL.	Zanubrutinib combined with rituximab		To determine the proportion of patients who have treatment-free remission 6 months after discontinuation of zanubrutinib.	May 26, 2024	May 26, 2024
A Phase 2 Study With a Safety Lead-In of the Anti-CD19 Antibody Tafasitamab With the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) - TaZa CLL Study [NCT05718869] [89]	This phase II trial tests how well tafasitamab and zanubrutinib works in treating patients with newly diagnosed CLL/SLL.	Zanubrutinib combined with tafasitamab		To evaluate the safety/tolerability of tafasitamab and zanubrutinib (as assessed by unacceptable toxicity) in patients with newly diagnosed CLL. (Safety lead-in) II. To evaluate the anti-tumor activity of tafasitamab and zanubrutinib as assessed by CR rate per International Workshop on CLL (iwCLL) 2018 criteria in patients with newly diagnosed CLL. (Phase 2)	July 15, 2023	July 15, 2024
Zanubrutinib and Venetoclax as Initial Therapy for CLL With Obinutuzumab Consolidation in Patients With Minimal Residual					Marc h, 2023	Marc h, 2028

Disease Positivity

(BruVenG)

[NCT05650723] [92]

A Phase 2 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Zanubrutinib Followed Zanubrutinib Plus FCR (Fludarabine Cyclophosphamide and Rituximab) / BR(Bendamustine and Rituximab) in Newly Diagnosed Symptomatic CLL/SLL (STOP Trial) [NCT05287984] [94]	This study aims to evaluate the long-term efficacy of BTKi Zanubrutinib monotherapy, sequential Zanubrutinib combined FCR/BR regimen by a limited period of treatment for the newly diagnosed CLL or SLL.	Zanubrutinib followed by zanubrutinib in combination with FCR	Zanubrutinib followed by BR	MRD negative rate of CR patients	Marc h 22, 2022	November 29, 2024
---	---	---	-----------------------------	----------------------------------	-----------------	-------------------

Zanubrutinib and Venetoclax as Initial Therapy for CLL With Obinutuzumab Consolidation in Patients With Minimal Residual Disease Positivity (BruVenG) [NCT05650723][92]		Zanubrutinib + venetoclax	Zanubrutinib, venetoclax, and obinutuzumab		Marc h, 2023	Marc h, 2028
---	--	---------------------------	--	--	--------------	--------------

Abbreviations: AE, Adverse Events; BR, Bendamustine And Rituximab; BTKi, Bruton's tyrosine kinase inhibitors; CLL, Chronic Lymphocytic Lymphoma; CR, Complete Response; DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma; FCR, Fludarabine cyclophosphamide and rituximab; FL, Follicular Lymphoma; ICR, Independent review committee; INV, Investigator; iwCLL, International workshop of chronic lymphocytic leukemia; NIS, Non-interventional study; MCL, Mantle Cell Lymphoma; MRD, Minimal residual disease; MTD, Maximum Tolerated Dose; MZL, Marginal Zone Lymphoma; ORR, Overall response rate; PB, Peripheral Blood; PFS, Progression-Free Survival; PI3K δ , Phosphatidylinositol 3-Kinase Delta; QoL, Quality of Life; RCT, Randomized Controlled Trials; RP2D, Recommend Phase 2 Dose; R/R, Relapsed/Refractory; SLL, Small lymphocytic Lymphoma; TEAE, Treatment emergent adverse event; WM, Waldenström's Macroglobulinemia.

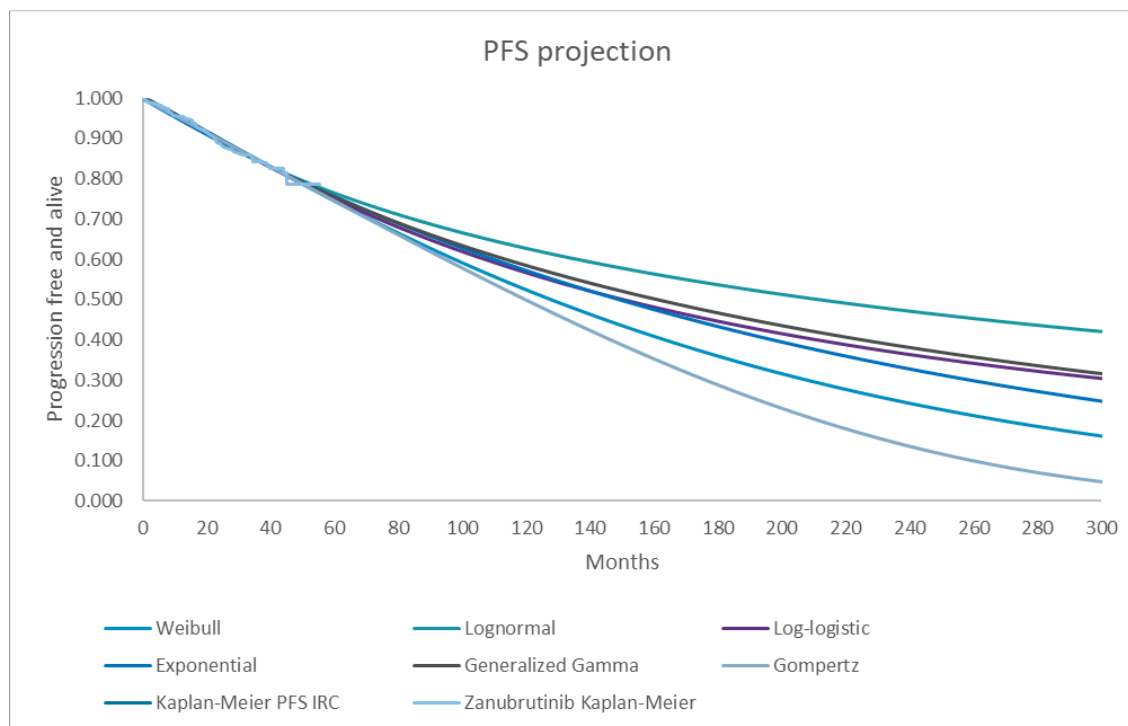
Appendiks 3: Undersøkelser av parametriske kurvetilpasning

Generelt

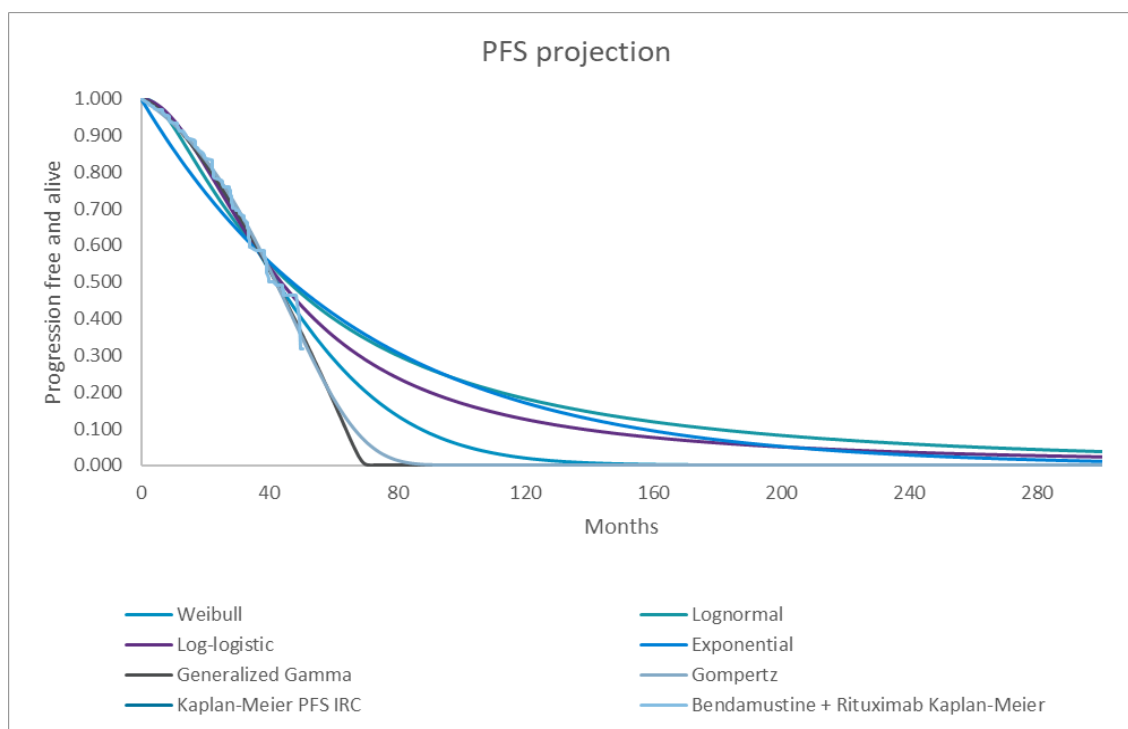
Tabell 42. Dokumentasjon levert av BeiGene for vurdering av parametriske kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av BeiGene
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>	Nei
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra SEQUOIA og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra SEQUOIA (for alle parametriserte endepunkter)	Nei
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 Nei

PFS INV



Figur 12. PFS KM-kurve fra zanubrutinib-armen i SEQUOIA og parametriske kurver

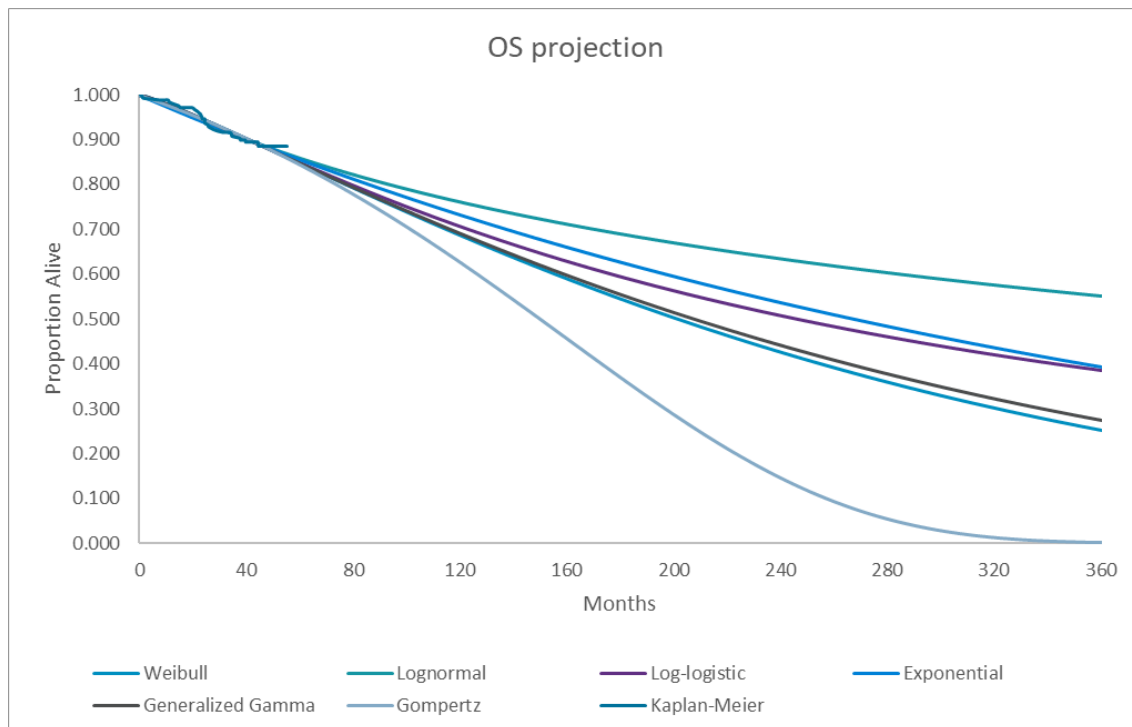


Figur 13. PFS KM-krve fra BR-armen i SEQUOIA og parametriske kurver

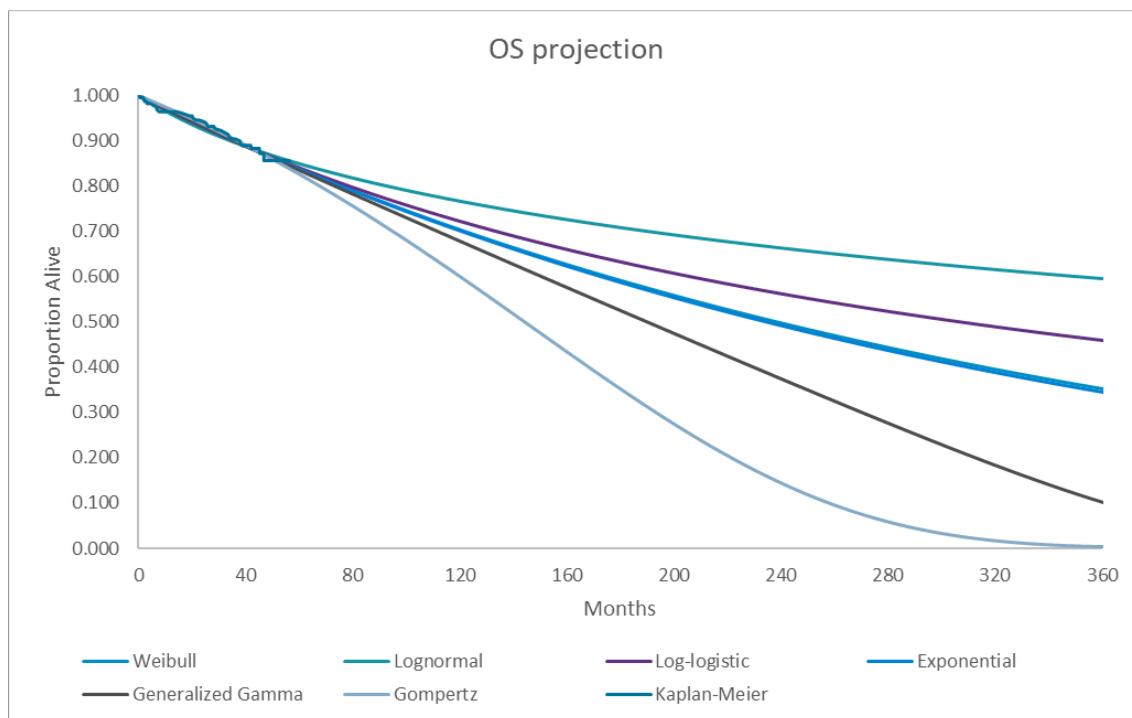
Tabell 43. Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til PFS data for zanubrutinib og BR i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)

Distribution	Zanubrutinib (Stratified)		BR (Stratified)		Joint fits	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	662.28	669.25	1355.18	1362.13	2020.76	2033.28
Log-normal	662.32	669.29	1374.98	1381.92	2047.79	2060.31
Log-logistic	662.06	669.03	1360.00	1366.94	2028.25	2040.77
Exponential	660.98	664.46	1380.56	1384.03	2041.54	2049.88
Generalized Gamma	663.97	674.42	1353.45	1363.87	2015.56	2032.24
Gompertz	662.80	669.76	1352.38	1359.32	2020.37	2032.88

OS



Figur 14. OS KM-kurve fra zanubrutinib-armen i SEQUOIA og parametriske kurver



Figur 15. OS KM-kurve fra BR-armen i SEQUOIA og parametriske kurver

Tabell 44 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til OS data for zanubrutinib og BR i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)

Distribution	Zanubrutinib (Stratified)		BR (Stratified)		Joint fits	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	441.44	448.41	451.91	458.86	891.81	904.32
Log-normal	442.57	449.54	453.75	460.69	894.92	907.44
Log-logistic	441.39	448.36	452.18	459.12	892.05	904.56
Exponential	440.19	443.67	449.92	453.39	890.10	898.45
Generalized Gamma	443.44	453.89	453.67	464.09	893.61	910.30
Gompertz	441.78	448.75	451.57	458.51	891.35	903.86

Behandlingsvarighet

Tabell 45 Statistiske indikatorer for tilpasning (AIC/BIC) av parametriske modeller til TTD data for zanubrutinib i SEQUOIA (Kilde: BeiGene)

Distribution	Zanubrutinib (Stratified)	
	AIC	BIC
Weibull	906.37	913.34
Log-normal	910.46	917.43
Log-logistic	907.00	913.97
Exponential	906.38	909.86
Generalized Gamma	907.91	918.36
Gompertz	905.81	912.78

Appendiks 4: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 46. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 47. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av BeiGene, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av BeiGene?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis
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

Resultat fra regresjonsanalysen fra SEQUOIA's IRC-PFS:

415 pasienter (5 pasienter ble fjernet fra analysen på grunn av manglende progresjonsstatus) med totalt 2 883 observasjoner ble inkludert i regresjonsanalysen av nyttevekter.

Predictor	No. of Patients	No. of Obs.	Coef. [95% CI]	P-value	Source
Utility Model Estimates					
EQ-5D-3L utility score at baseline (centered)	415*	2883	0.536 [0.462; 0.612]	<0.0001	SEQUOIA utility analysis
Health state (Ref = PF)					
Intercept (= PF)	413	2710	0.811 [0.798, 0.825]	<0.0001	SEQUOIA utility analysis
PD	66	173	-0.033 [-0.054; -0.013]	0.0015	
Predicted utility for health states					
PF	413	2710	0.811 [0.798, 0.825]	413	SEQUOIA utility analysis
PD	66	173	0.778 [0.759, 0.800]	66	SEQUOIA utility analysis

*5 out of 420 eligible patients were removed from the analysis due to missing progression status

Abbreviations: CI, confidence interval; Coef., Coefficient; EQ-5D-5L, EuroQoL 5 dimensions 5 levels; PD, progressed disease; PF, progression-free; UK, United Kingdom

Appendiks 5: Kostnader

Tabell 48. sykehusinnleggelseskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i BeiGenes grunnanalyse

Adverse event	Inpatient setting	Unit cost (NOK)	Admission duration (days)	Source
Anemia	0%	46,239.48	8	395 - Sykdommer i røde blodlegemer >17 år
Thrombocytopenia	0%	51,882.26	8	397 - Koagulasjonsforstyrrelser
Pneumonia	50%	46,187.23	8	90 - Lungebetennelse og pleuritt >17 år u/bk
Neutropenia	0%	47,127.70	7	399 - Retikuloendoteliale og immunologiske syk ITAD u/bk
Infusion related reaction	50%	10,449.60	0.5	980U - Skader, forgiftninger og utilsiktede medikamentvirkninger uten overnatting
Hyponatremia	50%	39,133.75	7	297 - Ernærings- og stoffskiftesykdommer ITAD >17 år u/bk
Hypertension	0%	31,139.81	5	134 - Hypertensjon
Febrile Neutropenia	50%	47,127.70	7	399 - Retikuloendoteliale og immunologiske syk ITAD u/bk
Cataract	0%	55,382.88	4	39 - Operasjoner på linsen
Atrial fibrillation	50%	28,004.93	4	139 - Hjerterytmier og ledningsforstyrrelser u/bk

Tabell 49. Polikliniskkostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i BeiGenes grunnanalyse

Adverse event	Inpatient setting	Unit cost (NOK)	Source
Anemia	0%	3,761.86	916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Thrombocytopenia	0%	3,761.86	916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Pneumonia	50%	5,015.81	904D- Poliklinisk konsultasjon vedr infeksjon i nedre luftveier
Neutropenia	0%	3,761.86	916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Infusion related reaction	50%	2,612.40	921O - Poliklinisk konsultasjon vedr skader/forgiftninger/skadelige medikamentvirkninger
Hyponatremia	50%	3,030.38	910O - Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Hypertension	0%	2,298.91	905B - Poliklinisk konsultasjon vedr hypertensjon
Febrile Neutropenia	50%	3,761.86	916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Cataract	0%	1,515.19	902O - Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre øyesykdommer

Atrial fibrillation	50%	1,933.18	905A - Pol konsultasjon vedr atrieflimmer og andre rytme- eller ledningsforstyrrelser
---------------------	-----	----------	---

Tabell 50. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i budsjettberegningen. Priser med maksimal AUP inkl. mva.

Behandling	Preparatnavn (virkestoff)	Styrke	Pakning/antall	Maksimal AUP Inkl. mva. per pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)
Zanubrutinib	Brukinsa (zanubrutinib)	80 mg	120 stk, kapsel	62 835,40	98 %
BR	Bendamustine Fresenius Kabi (bendamustin)	100 mg	Hetteglass 5, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	15 665,50	97,6 %
	Bendamustine Fresenius Kabi (bendamustin)	25 mg	Hetteglass 5, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske	3 943,60	
	Rixathon (rituksimab)	100 mg	Hetteglass 2x 10 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	5 262,10	
	Rixathon (rituksimab)	500 mg	Hetteglass 50 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	13 137,20	
	MabThera (rituksimab)	1400 mg	Hetteglass 11,7 ml, Konsentrat til infusjonsvæske	18 920,10	
FCR	Fludara (fludarabin)	10 mg	Blisterpakning 4x5 stk	5 301,10	94,30 %
	Sendoxan (syklofosamid)	50 mg	Blisterpakning 100 stk	367,80	
	Rixathon (rituksimab)	500 mg	Hetteglass 50 ml	13 137,20	

Appendiks 6: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BR. 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. Kilder for alder er studiedata og innspill fra medisinske fageksperter.
- 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 publiserte normtallene til Stavem et al⁸. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere 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 (2018), delt inn i aldersgruppene 19-30

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.

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.

(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 al¹³. 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).

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, König 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.

König 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			