

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_035 Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

04-12-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene i systemet «Nye Metoder», som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirma.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette kan finnast hos EMA.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å ta ei avgjerde i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, men Legemiddelverkets rapport er ein del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei gjer ei samla vurdering av prioriteringskriteria opp mot kostnad-effektbrøken og alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Polivy (polatuzumabvedotin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av polatuzumabvedotin i tråd med bestilling ID2019\_035 *Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi*, og godkjent preparatomtale.

Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Bakgrunn

Polivy er eit legemiddel til behandling av diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL). Den generelle kliniske effekten ved behandling av DLBCL er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyvet. Om lag 50 pasientar er aktuelle for kombinasjonsbehandling med Polivy, bendamustin og rituksimab kvart år i Noreg.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerheit er dokumentert i den opne fase 2 studien GO29365, der Polivy i kombinasjon med rituksimab og bendamustin blei samanlikna med kombinasjonen rituksimab+bendamustin.

*Legemiddelverket meiner at dokumentert effekt er noko usikker men klinisk meiningsfylt.*

### Alvorsgrad og helsetap

Alvorsgraden kan påverke om kostnadane blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga.

Legemiddelverket har berekna at diffust storcella B-cellelymfom, DLBCL for denne populasjonen behandla med bendamustin + rituksimab har eit absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg, med dagens legemiddelprisar (basert på maksimal AUP) er meirkostnad for Polivy i kombinasjon med bendamustin og rituksimab samanlikna med kombinasjonen bendamustin + rituksimab aleine:

530 000 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

400 000 NOK per vunne leveår.

Basert på LIS prisar er resultatata frå den aktuelle analysen:

██████████ per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████████ per vunne leveår

Det er noko uvisse knytt til forventta langtidsoverleving og til effektestimata generelt sidan desse er henta frå ein liten, open fase II-studie med heterogen pasientpopulasjon. Legemiddelverket har difor lagt stor vekt på klinisk erfaring og andre tilbakemeldingar frå fagmiljøet i vurdering av totaloverleving og tidshorisont; begge desse parametranne påverkar kostnadseffektiviteten.

**Budsjettkonsekvensar**

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasientar med Polivy i kombinasjon med bendamustin og rituksimab vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestas legemiddelbudsjett på om lag 36,5 millioner NOK inkludert mva i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP.

Budsjettkonsekvensen basert på LIS prisar er estimert til om lag [REDACTED] NOK. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

I denne saken er det ikkje relevant å berekne budsjettverknader utover kostnadane til dei aktuelle legemidla.

## 3-SIDERS SAMANDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Polivy (polatuzumabvedotin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av polatuzumabvedotin i tråd med bestilling ID2019\_035 *Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi*, og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Pasientgrunnlag i Noreg

Rundt 350 pasientar får DLBCL årleg, og rundt 90 av desse er ikkje aktuelle for stamcelletransplantasjon. Fagmiljøet meiner om lag 50 pasientar er aktuelle for behandling med Polivy i kombinasjon med rituksimab og bendamustin.

### Alvorsgrad og prognosetap

Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket har berekna at DLBCL for denne populasjonen behandla med dagens standardbehandling har eit absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling i norsk klinisk praksis er avhengig av kva som har vore gitt i tidlegare linjer, pasientens alder, og pasientens generelle helsetilstand/komorbiditetar. Ulike kjemoterapiregimer blir brukt i dag, inkludert ENAP (etoposid, mitoksantron, cytarabin, prednisolon), trosfosamid, bendamustin, GemOX (gemcitabin og oxaliplatin) COP (syklofosamid, vinkristin, prednisolon) og IME (ifosamid, mitoksantron, etoposid). Rituksimab brukast som oftast i tillegg.

### Effektdokumentasjon i tråd med norsk klinisk praksis

Ein-to-arma, randomisert, open fase II-studie ligg til grunn for marknadsføringsløyvet og som dokumentasjon for denne metodevurderinga. Studien samanlikna Polivy i kombinasjon med rituksimab og bendamustin (P+BR) med placebo i kombinasjon med rituksimab og bendamustin (BR). Responsraten i intervensjonsarmen (16/40) var signifikant høgare enn i komparatorarmen (7/40), og median overleving vesentleg lenger i intervensjonsarmen (11,6 månader mot 3,8 månader).

### Sikkerheit

Dei vanlegaste biverknadene observert ved behandling av DLBCL med polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin er anemi, trombocytopeni, nøytropeni, fatigue, diaré, kvalme og pyreksi.

*Effekt og sikkerheit er godt dokumentert, men både studiedesign, val av komparator, heterogenisitet i pasientpopulasjonen – sjølv om denne godt speglar forventa norsk pasientpopulasjon – og storleiken på studien, tilfører uvisse i analysane.*

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og føresetnadene for denne. Føresetnadene Legemiddelverket har lagt til grunn er dei same som i base case analysen til produsenten, bortsett frå følgande:

- Framskriving av OS er endra frå ein cure-modell til fullparametrisering. Gompertzfunksjon er valt for begge armene i modellen, justert for bakgrunns mortalitet.
- Framskriving av PFS er endra frå cure-modellering til fullparametrisering med log normal-funksjon for P + BR armen og log logistisk-funksjon for BR armen.
- PFS er endra frå utprøvarvurdert til vurdert av uavhengig komité.
- Det er lagt til grunn LIS-prisar for dei legemidla som har dette.

Tabell 1: Resultat frå Legemiddelverkets hovudanalyse. Basert på maksimal AUP utan mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	P+BR	BR	Differanse
Totale kostnader	1 192 135	486 836	705 299
Totale QALYs	2,641	1,130	1,511
Totale leveår	3,580	1,544	2,037
Meirkostnad per vunne QALY			533 164
Meirkostnad per vunne leveår			395 480

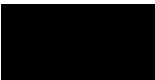
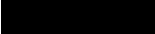
P:polatuzumabvedotin, B:bendamustin, R:rituksimab

Meirkostnad for Polivy samanlikna med bendamustin + rituksimab:

530 000 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

400 000 NOK per vunnet leveår.

Basert på LIS-prisar er resultatata frå den aktuelle analysen:

 per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
 per vunne leveår

Roches base case analyse avvik frå den Legemiddelverket meiner er mest sannsynlig. Resultata i denne analysen er vist i tabellen under.

Tabell 2: Resultat frå firmaets analyse.

	P + BR	BR	Differanse
Totale kostnader	998 412	475 656	522 756
Totale QALYs	3,669	0,937	2,732
Totale leveår	2,717	0,690	2,028
Meirkostnad per vunne QALY			257 830
Meirkostnad per vunne leveår			191 312

P:polatuzumabvedotin, B:bendamustin, R:rituksimab

### **Budsjettkonsekvensar**

#### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasientar med polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på om lag 36,5 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP. Budsjettkonsekvensen basert på LIS prisar er estimert til om lag ██████████ NOK. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Det har i denne saken ikkje blitt vurdert som relevant å berekne budsjettverknader utover kostnadane til dei relevante legemidla.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket har med utgangspunkt i data frå ein open, randomisert, placebokontrollert fase II-studie berekna ein IKER på 530 000 NOK (maksimal AUP). Både studiedesign og –storleik, med heterogene pasientpopulasjonar, tilfører ei stor grad av uvisse, og vi har difor samarbeidd tett med det kliniske fagmiljøet for å lande hovudanalysen vår. Tilgjengelege registerdata viser at ein del av pasientane med DLBCL i dag kan kategoriserast som langtidsoverlevarar. Legemiddelverket meiner Roche overestimerer kureringsgraden for desse langtidsoverlevarane i sine analysar, men lar i tråd med innspel frå kliniske ekspertar val av framskrivingskurver spegle noko grad av langtidsoverleving. Vi har i scenarionalsar illustrert kva andre val av framskrivingskurver har å seie for kostnadseffektiviteten. Komparator i studien, og dermed i modellen, er ikkje den mest brukte i norsk klinisk praksis, men fagmiljøet stadfestar at bendamustin+rituksimab er ein relevant komparator og effekten av denne er sidestilt med andre behandlingalternativ. Polatuzumabvedotin er å rekne som tilleggsbehandling til dagens standardbehandling slik at ingenting blir fortrent, og budsjettberekningane speglar dette med ein budsjettkonsekvens på 36,5 millionar NOK (maksimal AUP, inkludert mva). Innføring av metoden kan likevel føre med seg noko reduksjon i ressursbruk, ettersom behandlinga kan bli gitt poliklinisk.

## INNHALD

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMANDRAG .....	5
INNHALD .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	11
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>12</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 DIFFUST STORCELLA B-CELLELYMFOM .....	12
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP .....	13
1.4 BEHANDLING AV TILBAKEVENDANDE ELLER BEHANDLINGSRESISTENT DIFFUST STORCELLA B-CELLELYMFOM .....	13
1.4.1 <i>Behandling med polatuzumabvedotin</i> .....	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer i norsk klinisk praksis</i> .....	14
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	14
1.4.4 <i>Behandling med studiekomparator (bendamustin + rituksimab)</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR .....	16
<b>3 PICO.....</b>	<b>18</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	18
3.2 INTERVENSJON .....	21
3.3 KOMPARATOR .....	22
3.4 UTFALLSMÅL.....	23
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	23
3.4.2 <i>Biverknader</i> .....	33
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	34
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>36</b>
4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER.....	36
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	37



4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	37
4.2	RESULTAT .....	39
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i> .....	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovudanalyse</i> .....	40
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	41
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	43
5	BUDSJETTKONSEKVENSAER .....	44
6	OPPSUMMERING .....	45
	REFERANSAR .....	47
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	49
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	54
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i> .....	54
	<i>I denne saken er det vurdert tilstrekkelig å belyse budsjettkonsekvensene knyttet til legemiddelkostnadene....</i>	54
	<i>A.1.2 Estimat av antall pasientar som er aktuelle for behandling</i> .....	54
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	56

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2019_035 Polivy (polatuzumabvedotin) i kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasientar med tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) som ikkje er aktuelle for stamcelleterapi
<b>Forslagstiller:</b>	Staten legemiddelverk/metodevarsel
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche
<b>Preparat:</b>	Polivy
<b>Virkestoff:</b>	polatuzumabvedotin
<b>Indikasjon:</b>	Polivy, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er indisert for behandling av voksne pasienter med residivert/refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon
<b>ATC-nr:</b>	L01XC37
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29-04-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-02-2020
Klinikere kontaktet for første gang	11-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-02-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-03-2020, 11-05-2020, 25-05-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	24-03-2020, 14-05-2020, 27-05-2020
Rapport ferdigstilt:	04-12-2020
Saksbehandlingstid:	304 dagar, 19 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 285 dagar.
Saksutredere:	Camilla Hjelm Tove Ragna Reksten
Kliniske eksperter:	Fredrik Sund Unn-Merethe Fagerli
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekas utsalspris
BCL	B-celle lymfomprotein
BR	Bendamustin + rituksimab
CR	Komplett respons
DLBCL	Diffust storcella B-cellelymfom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HMAS	Høgdosebehandling med stamcellestøtte
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV	Utprøvarvurdert
IPI	International Prognostic Index
IRC	Komitévurdert
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF
MVA	Meirverdiavgift
NHL	non-Hodgkins lymfom
OS	Totaloverleving
P+BR	polatuzumabvedotin + bendamustin + rituksimab
PD	Progrediert sjukdom
PFS	Progresjonsfri overleving
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Tilbakevendande eller behandlingsresistent

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Bestillerforum vedtok 29.02.2019 at Legemiddelverket skulle gjennomføre ei hurtig metodevurdering av polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab (P+BR) som kombinasjonsbehandling av behandlingsresistent eller tilbakevendande diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL). Det europeiske legemiddelverket (EMA) gav i mai 2018 polatuzumabvedotin til behandling av DLBCL status som sjeldan sjukdom (Orphan designation EU/3/18/2013).

I metodevurderinga vurderer vi prioriteringskriteria knytt til alvorsgrad, nytte og kostnadseffektivitet. Roche har sendt inn ein kostnad-per-QALY-analyse der P+BR blir samanlikna med BR aleine.

## 1.2 DIFFUST STORCELLA B-CELLELYMFOM

Diffust storcella B-cellelymfom (DLBCL) er ein aggressiv vondarta lymfekreft med utspring i modne B-celler (plasmaceller), og er den mest vanlege subgruppa (35 %) av non-Hodgkin lymfom (NHL). DLBCL har ofte mutert *B-cell lymphoma protein* (BCL) 6-, BCL2, eller MYC-gen. Basert på ulikskaper i genespresjon kan DLBCL delast inn i tre undergrupper: kimsenter-derivert, aktivert B-celle derivert og ei gruppe som ikkje er nokon av dei to første.

Prevalensen av DLBCL har halde seg relativt stabilt mellom 2 og 4 av 10 000 (1, 2), og er difor rekna som ein sjeldan sjukdom (3). Det har vore ei svak auke i insidens for DLBCL hos eldre (4), truleg samanhengande med aldrande befolkning, og median debutalder i Noreg er rundt 65 år. Rundt halvparten av pasientane er over 70 år, og førekomsten er relativt lik i menn og kvinner. Ubehandla er prognosen dårleg (1-2 år overleving), men rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjonar gjer at over 50 % i dag blir kurert. For pasientar med tilbakevendande DLBCL som er kjemosensitiv, kan stamcelletransplantasjon vere eit kurativt alternativ, med 3 års OS på 30-50 %. For pasientar diagnostisert seint, eller med tilbakevendande kjemoresistent sjukdom, er det dårleg prognose og få gode behandlingalternativ. Prognostiske faktorar inkluderer (5):

- Høg IPI<sup>1</sup>(6)-skår
  - Alder >60 år
  - Høg serumnivå av laktatdehydrogenase (LDH)
  - > 1 ektranodal tumorlokalisasjon
  - WHO-status ≥1
  - Ann Arbor-stadium III/IV
- Undergruppe (derivert frå kimsenter (GCB), aktiverte B-celler (ABC) eller ingen av desse)
- Mutasjonsstatus (BCL6, BCL2, MYC)

---

<sup>1</sup> International Prognostic Index

Det er vanskeleg å fastslå kor mange pasientar som vil vere aktuelle for behandling, men kliniske ekspertar Legemiddelverket har kontakta trur rundt 50 pasientar vil vere aktuelle for P+BR-kombinasjonen årleg.

### 1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteria skal vurderast opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen. Alvorsgraden kan påverke om kostnadane blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga.

Legemiddelverket bruker ein kvantitativ metode for å berekne alvorsgraden for pasientar med diffust storcella B-cellelymfom. Nærare omtale finst i Appendix 1.

Berekning av alvorsgrad ut i frå dagens behandling tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

### 1.4 BEHANDLING AV TILBAKEVENDANDE ELLER BEHANDLINGSRESISTENT DIFFUST STORCELLA B-CELLELYMFOM

#### 1.4.1 Behandling med polatuzumabvedotin

- Indikasjon  
Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab er indisert for behandling av vaksne pasientar med tilbakevendane eller refraktært diffust storcella B-celle lymfom som ikkje er kandidatar for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
- Verknadsmekanisme  
Polatuzumabvedotin er eit antistoff-legemiddelkonjugat som binder til CD79b-proteinet på overflata av B-celler. Over 95 % av DLBCL uttrykker CD79b. Etter binding blir konjugatet tatt opp i cella og antistoffdelen blir spalta av. Det aktive legemidlet, monometylauristatin E (MMAE) blir dermed frigitt og binder seg til mikrotubuli. Dette hemmer celledeling og induserer celledød.
- Dosering  
1,8 mg/kg polatuzumabvedotin blir gitt som intravenøs infusjon kvar 21.dag i kombinasjon med bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>/dag dag 1 og 2) og rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup> dag 1) i 6 syklusar. Polatuzumabvedotindosar på over 240 mg/syklus er ikkje tilrådd. Premedisinering med antihistamin og antipyretikum (paracetamol) er naudsynt før administrering av polatuzumabvedotin.
- Biverknader  
Dei vanlegaste biverknadene observert (i over 30 % av pasientane) ved behandling av DLBCL med polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin er anemi, trombocytopeni, nøythropeni, fatigue, diaré, kvalme og pyreksi. Alvorlege biverknader førekjem i 1 av 4 pasientar behandla med P+BR.

Legemiddelverket viser til preparatomtalen for nærare opplysingar (7).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer i norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfom (5) slår fast at denne pasientgruppa krev rask behandling ved sjukehus med spesialkompetanse. Pasientane startar med kombinasjons-kjemoterapi, vanlegvis CHOP (cyklofosfamide, doxorubicin og vinkristin saman med prednisolon) med eller utan rituksimab, i ulike doseringsintervall, typisk anten kvar 14. eller 21. dag. Ved svikt på førstelinjebehandling og residivbehandling er behandling avhengig av pasientens generelle helsetilstand. Yngre pasientar (under 65 år) med god ECOG-status og ingen svikt i vesentlege organ, kan vere aktuelle for høgdosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Pasientar som ikkje oppnår tilfredsstillande stamcellehausting eller har residiv etter HMAS, kan vurderast for allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering. Pasientar over 65 år, og pasientar som ikkje vil tole høgdosebehandling, får tilbod om livsforlengande palliasjonsbehandling. Aktuelle behandlingsregimer er ENAP (etoposid, mitoksantron, cytarabin, prednisolon), bendamustin, GemOX (gemcitabin og oxaliplatin), trosfosfamid, COP (syklofosfamid, vinkristin, prednisolon) og IME (ifosfamide, mitoksantron, etoposid). Behandlingsalternativa har generelt same effekt og forventede progresjonsfri overleving. Rituksimab leggst oftast til hos pasientar som ikkje har fått det før, eller som responderte på rituksimab-regime for meir enn 6 månader sidan. Stråleterapi er eit alternativ ved utbreidd, kjemoresistent sjukdom.

### 1.4.3 Komparator

Det er vanskeleg å fastslå kva som er relevant komparator i denne metodevurderinga, all den tid pasientpopulasjonen omfattar pasientar som har svikta på ulike linjer behandling. EUnetHTA ferdigstilte sin *Joint Relative Effectiveness Assessment* 13.02.2020 (8), ei samanlikning av klinisk effekt og sikkerheit av P+BR med relevante komparatorar. Vurderinga tok utgangspunkt i at det er to ulike pasientpopulasjonar: pasientar som har svikta på førstelinjebehandling og pasientar som har svikta på meir enn to tidlegare terapiar (sjå kap. 3.1). For begge pasientgrupper er det fleire ulike relevante behandlingsregimer, og behandling vil vere avhengig av kva behandling pasienten fekk i første linje og eventuelle komorbiditetar. Bendamustin + rituksimab (BR)-kombinasjonen er eit vanleg alternativ til eldre og pasientar med komorbiditetar. EUnetHTAs gjennomgang av tilgjengeleg litteratur fann ingen andre studiar med BR som komparator og det fanst ikkje noko datagrunnlag for indirekte samanlikningar med andre relevante komparatorar. EUnetHTA forkasta Roches uforankra justerte, matcha indirekte samanlikningar (MAIC) (8). Norske klinikarar Legemiddelverket har snakka med, seier BR-kombinasjonen er lite brukt i Noreg, men meiner det er ein relevant komparator og at studieresultata kan overførast i norsk klinisk praksis.

### 1.4.4 Behandling med studiekomparator (bendamustin + rituksimab)

- Indikasjon

Kombinasjonsbehandling med bendamustin og rituksimab blir brukt i behandling av ulike former for lymfom, inkludert diffust storcella B-cellelymfom, follikulært lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og mantelcellelymfom.

*Bendamustin:* Førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi, monoterapi av indolent non-Hodgkin lymfom ved sjukdomsprogresjon under eller innan 6 månader etter behandling med rituksimab eller eit rituksimab-regime, førstelinjebehandling av myelomatose i kombinasjon med prednison til pasientar >65 år når autolog stamcelletransplantasjon er uaktuelt.

*Rituksimab*: Behandling av follikulær eller CD20-positiv diffus storcella B-celle Non-Hodgkins lymfom som monoterapi eller i kombinasjon med annan kjemoterapi.

- Verknadsmekanisme

Bendamustin er eit alkyliserande cytostatikum som ved å kryssbinde enkle og doble DNA-trådar hemmar DNA-syntese og –reparasjon og DNA-matriksfunksjonar.

Rituksimab er eit monoklonalt antistoff som selektivt binder til CD20-proteinet. CD20 er uttrykt på celleoverflata til pre-B og modne B-lymfocytter, og rituksimab kan indusere celle lysing eller apoptose i desse cellene.

- Dosering

Bendamustin administrerast intravenøst i dosar på 90 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2 i syklusen (21 eller 28 dagars syklus), og rituksimab administrerast intravenøst i dosar på 375 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i syklusen. Pasientar kan behandlast med inntil 6 syklusar.

- Biverknader

Leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni og gastrointestinale biverknader er svært vanlege ved bendamustin-behandling. Infeksjonar, hematologiske abnormalitetar og gastrointestinale biverknader er òg svært vanleg ved rituksimab-behandling.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

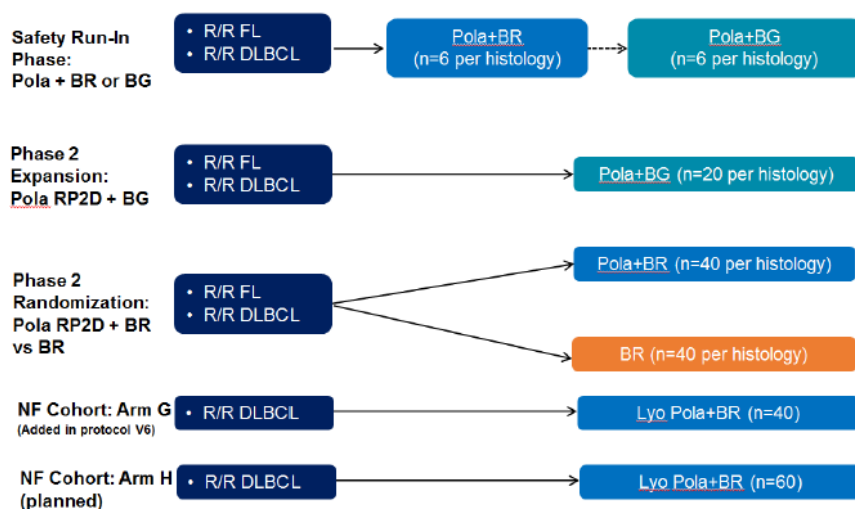
Roche fekk vilkårsbunde marknadsføringsløyve for polatuzumabvedotin 16.01.2020. Studien som låg til grunn for løyvet er den opne fase Ib/II-studien GO29365. Fase Ib-delen skulle fastsette sikkerheit, tolegrensar og farmakokinetikk, og finne optimal dose for fase II-studien. Firma sendte inn eit systematisk litteratursøk i samband med EUnetHTA-vurderinga, og har lagt ved ein oversiktsartikkel (9). Legemiddelverket har ikkje gjort eigne vurderingar av litteratursøket utover det EUnetHTA rapporterer (8).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

Følgande studiar blei identifisert, og er relevante for metodevurderinga.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
GO29365 (NCT02257567)	225 pasientar med R/R DLBCL og R/R follikulær lymfom; 80 pasientar relevante for denne metodevurderinga.	Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab	Bendamustin og rituksimab	Full respons (CR)-rate basert på PET-CT	PFS og OS
ROMULUS (NCT01691898)	81 pasientar med R/R DLBCL relevante for denne metodevurderinga	Polivy+Rituksimab	Studien berre relevant som referanse for langtidsoverleving		



Figur 1: Studiedesign i GO29365



**Studiar som pågår**

GO29365 er framleis i gang, og endelege analysar skal vere klare i siste kvartal 2020. POLARIX-studien er ein randomisert, dobbelblinda, placebokontrollert studie som samanliknar polatuzumabvedotin i kombinasjon med R-CHP (rituksimab, cyclofosfamid, doxorubicin, prednison) med R-CHOP i pasientar med tidlegare ubehandla DLBCL. POLARBEAR-studien er ein open, randomisert studie av polatuzumabvedotin i kombinasjon med R-mini-CHP samanlikna med R-mini CHOP i førstelinjehandling av eldre og skrøpelege pasientar. POLARGO-studien samanliknar polatuzumabvedotin i kombinasjon med R-GemOx med R-GemOx-behandling.

**Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

GO29365 er ein fase II, open, randomisert studie. Studien har polatuzumabvedotin som tilleggsbehandling til rituksimab og bendamustin, ein kombinasjon vanlegvis brukt i eldre pasientar. Komparator er ikkje mykje brukt i Noreg, men fagmiljøet stadfestar at det er ein relevant komparator i norsk klinisk praksis. Studien er dessutan ein liten studie med knapt 80 pasientar og ein heterogen populasjon. Primærendepunktet var komplett respons (CR) ved primærresponsvurdering (6-8 veker etter første dag i siste syklus eller siste mottekne behandling), vurdert av uavhengig komité (IRC) ved PET-SCAN. Studien hadde ingen pre-spesifiserte hypotesar for testing eller plan for statistiske analyser, og det er ein viss risiko for selektiv rapportering av utfall i opne studiar. EMA påpeiker i si vurdering at sjølv om data frå GO29365 viser betre effekt av P+BR vs BR aleine (sjå kap 3.4.1), er evidensgrunnlaget svært tynt og ikkje tilstrekkeleg til fullt marknadsføringsløyve. EMAs *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) har vurdert at indikasjonen (tilbakevendane eller refraktært diffust storcella B-celle lymfom som ikkje er kandidatar for hematopoetisk stamcelletransplantasjon) med ein prevalens i Europa på 4,5 per 10 000 personar, oppfyller kriteria for «orphan medicinal product». Legemiddelverket vel til trass for tynt dokumentasjonsgrunnlag å gå vidare med analysen, ettersom det er det første legemidlet med indikasjon spesifikt for andrelinjehandling av DLBCL.

## 3 PICO<sup>2</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Indikasjonen og metodevurderinga gjeld pasientar som anten ikkje er kandidat for høgdosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) eller som har fått residiv etter HMAS. Pasientar som ikkje er kandidat for HMAS er anten for gamle, har for mange komorbiditetar eller har organsvikt. Nokre pasientar er kandidat for HMAS, men responderer ikkje på induksjonskurane eller har for få hausta stamceller. Pasientgruppa er svært heterogen av natur, og kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med trekker fram at denne pasientgruppa utgjer ein stor del av kvardagsutfordringa deira, med stort kliniske behov og få effektive behandlingalternativ.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientpopulasjonen i den pivotale studien, GO29365, er skildra i tabellen under. Rundt 60 % av pasientane var over 65 år, og rundt 65 % var menn. Median tal på tidlegare behandlingar var 2 (range 1-7), der 29 % hadde fått ein tidlegare behandling, 25 % hadde fått 2, og 46 % hadde fått 3 eller fleire tidlegare behandlingar. Høg alder var hovudårsaken til at HMAS ikkje vart vurdert for pasienten (40 %), etterfølgd av inadekvat respons på induksjonskurane (26 %) og residiv etter HMAS (20 %). Rundt 20 % av pasientane hadde ein ECOG<sup>3</sup>-skår på 2, men berre to av pasientane (i BR-armen) var vurdert som uaktuelle for HMAS på bakgrunn av ECOG-skår. Nesten alle pasientane hadde mottatt anti-CD20-behandling i tidlegare linje(r), og 45 % av pasientane svikta<sup>4</sup> på tidlegare anti-CD20-behandlingsregimer.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

<sup>3</sup> ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, funksjonsstatusskala brukt i vurdering av kreftpasientar

<sup>4</sup> Svikt definert som ingen respons eller progresjon eller tilbakefall innan seks månader etter siste dose anti-lymfombehandling som inkluderte anti-CD20.

Tabell 4: Pasientdemografi i armane C (P+BR) og D (BR) i GO29365

Study reference / ID Characteristics Category	R/R DLBCL (randomised Phase II stage)	
	Polatuzumab + BR (Arm C)	BR (Arm D)
<b>GO29365</b>	<b>N<sup>a</sup> = 40</b>	<b>N<sup>a</sup> = 40</b>
Age [years], median (range)	67 (33; 86)	71 (30; 84)
≥ 65 years, n (%)	23 (57.5)	26 (65.0)
Sex, male, n (%)	28 (70.0)	25 (62.5)
Race, n (%)		
White	26 (65.0)	31 (77.5)
Asian	6 (15.0)	4 (10.0)
American Indian or Alaskan Native	0 (0)	1 (2.5)
Black or African American	3 (7.5)	0 (0)
Unknown	5 (12.5)	4 (10.0)
ECOG PS at baseline, n (%)		
0 or 1	33 (82.5)	31 (77.5)
0	12 (30.0)	17 (42.5)
1	21 (52.5)	14 (35.0)
2	6 (15.0)	8 (20.0)
Unknown	1 (2.5)	1 (2.5)
Primary reason for stem cell transplant ineligibility, n (%)		
Age	13 (32.5)	19 (47.5)
Co-morbidities	1 (2.5)	1 (2.5)
Prior transplant failure	10 (25.0)	6 (15.0)
Insufficient cells collected	0 (0)	0 (0)
Insufficient response to salvage therapy	12 (30.0)	9 (22.5)
Other	2 (5.0)	1 (2.5)
Patient refused transplant	2 (5.0)	2 (5.0)
Performance status	0 (0)	2 (5.0)
Time since diagnosis at study entry [months]: median (range)	0.7 (0; 20)	0.8 (0; 15)
WHO 2016 DLBCL status		
DLBCL, NOS: ABC	19 (47.5)	19 (47.5)
DLBCL, NOS: GCB	15 (37.5)	17 (42.5)
DLBCL, NOS	4 (10.0)	4 (10.0)
Burkitt lymphoma	1 (2.5)	0 (0)
FL	1 (2.5)	0 (0)

Study reference / ID Characteristics Category	R/R DLBCL (randomised Phase II stage)	
	Polatuzumab + BR	BR
	(Arm C)	(Arm D)
<b>GO29365</b>	<b>N<sup>a</sup> = 40</b>	<b>N<sup>a</sup> = 40</b>
Ann Arbor Stage III or IV at study entry, n (%)	34 (85.0)	36 (90.0)
Bulky disease (≥ 7.5 cm), n (%)	10 (25.0)	15 (37.5)
Extranodal involvement, n (%)	27 (67.5)	29 (72.5)
IPI score at enrolment		
0-1(low)	9 (22.5)	3 (7.5)
2 (low-intermediate)	9 (22.5)	8 (20.0)
3 (high-intermediate)	13 (32.5)	12 (30.0)
4-5 (high)	9 (22.5)	17 (42.5)
Prior anti-lymphoma chemotherapy		
median no. lines (range)	2.0 (1; 7)	2.0 (1; 5)
1 line, n (%)	11 (27.5)	12 (30.0)
2 lines, n (%)	11 (27.5)	9 (22.5)
≥ 3 lines, n (%)	18 (45.0)	19 (47.5)
Prior treatments, n (%)		
Anti-CD20	39 (97.5)	40 (100.0)
Bendamustine	1 (2.5)	0 (0)
Bone-marrow transplant	10 (25.0)	6 (15.0)
Cancer radiotherapy	11 (27.5)	10 (25.0)
Refractory to last prior anti-CD20 agents, n (%) <sup>b</sup>	18 (45.0)	18 (45.0)
Refractory to last prior anti-lymphoma therapy, n (%) <sup>c</sup>	30 (75.0)	34 (85.0)
Time from last anti-lymphoma therapy median days [min; max] <sup>d</sup>	131 [17; 11744]	82 [21; 2948]
Duration of response to prior therapy, n (%) <sup>e</sup>		
≤ 12 months	32 (80.0)	33 (82.5)

a: Number of randomised patients. Values that are based on other patient numbers are marked in the corresponding line if the deviation is relevant.

b: Defined as no response or progression or relapse within six months of last anti-lymphoma therapy end date in patients whose last prior regimen contained anti-CD20.

c: Defined as no response or progression or relapse within six months of last anti-lymphoma therapy end date.

d: Defined as time from end date of last anti-lymphoma therapy to first dose date.

e: Duration of response to prior therapy was based on information from an IxRS.

**Abbreviations:** ABC=activated B-cell type; BR=bendamustin plus rituximab; CD20=cluster of differentiation 20; R/R DLBCL=relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; f=female; FL=follicular lymphoma; GCB=germinal centre B-cell-like; IPI=International Prognostic Index; IxRS=interactive voice or web-based response system; m=male; n=number of patients in the category; N=number of randomised patients; NOS=not otherwise specified; SD=standard deviation; vs.=versus, WHO=World Health Organization

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Den innsendte helseøkonomiske modellen legg studiepopulasjonen i GO29365 til grunn, og inkluderer derfor pasientar med ECOG-skår 0-2.

### **Legemiddelverkets vurdering**

GO29365 er ein liten, eksplorativ studie med ein heterogen pasientpopulasjon med varierende prognose, tidlegare behandlingsregimer og grunnar for at HMAS ikkje blir vurdert. Pasientane har generelt dårleg prognose og trass i randomisering er det ubalanse i prognostiske faktorar. I BR-armen var pasientane litt eldre, hadde i større grad svikta på tidlegare terapiar, og hadde kortare tid sidan sist lymfomterapi. Vidare hadde pasientane i BR-armen ein meir alvorleg sjukdom ved basislinja, vurdert ved IPI-skår og «bulky disease»<sup>5</sup>. Desse er typiske prognostiske faktorar, og ubalansen kan favorisere P+BR-armen. Roche har gjort separate multiple Cox-regresjonsanalyser justert for ubalansane, og testa først alle potensielt ubalanserte prognostiske faktorar og baselinefaktorar individuelt. Alle faktorar med individuelle p-verdiar <0,2 gjekk inn i regresjonsmodellen som kandidat, og dei faktorane med p-verdi <0,2 gjekk inn i den endelege modellen. Desse utgjorde for PFS Ann Arbor-stadium, baseline ECOG og IPI, og for OS Ann Arbor-stadium, baseline ECOG, IPI og «bulky disease». Legemiddelverket meiner det er ein styrke at ein liberal p-verdi (0,2) er brukt, og vil diskutere utfall av desse justeringane på resultatata i kapittel 3.4.1.

Klinikarane Legemiddelverket har konferert med meiner studiepopulasjonen alt i alt representerer relevant populasjon i klinisk praksis, men at både pasientar med litt betre prognose og pasientar med dårlegare allmenntilstand (ECOG 3+) kan vere aktuelle.

Legemiddelverket godtar dokumentasjonen og modellering av pasientpopulasjonen.

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Legemiddelverket forventar at polatuzumabvedotin blir brukt i kombinasjon med bendamustin og rituksimab i tråd med preparatomtalen. Vanleg doseringsintervall av rituksimabkombinasjonar i DLCBL er 21-dagars syklusar; 28-dagars syklusar er aktuelt for pasientar med komorbiditetar og dårleg allmenntilstand. Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab vil bli gitt poliklinisk.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I armane C og D i GO29365-studien vart den opphavelige flytande formuleringa av polatuzumabvedotin brukt, og ein arm G har testa den lyofiliserte formuleringa. Det er den lyofiliserte formuleringa som vil bli brukt. Pasientane fekk inntil 6 syklusar (21 dagar per syklus) med polatuzumabvedotin 1,8 mg/kg saman med bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup>) og rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>). Bendamustin-dosen vart redusert i 10 % av pasientane. Median tal på gjennomførte syklusar var 5, og 46 % fullførte behandlinga. 54 % av pasientane

---

<sup>5</sup> I studien vurdert som  $\geq 7,5$  cm

opplevde forseinkingar i behandlinga, og 15 % avslutta behandlinga grunna progresjon. Ein av tre pasientar avslutta behandling grunna biverknader.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I modellen er dosering og doseintensitet henta frå den kliniske studien. Komplette KM-data er tilgjengeleg for behandlingsslengde og inga framskriving er naudsynt.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket meiner kumulativ dose slik den er henta frå studien og brukt i modellen best speglar norsk klinisk praksis. Legemiddelverket utforskar korleis dette vil påverke kostnadene i budsjettet, men meiner det på generelt grunnlag ikkje kan gjerast slike justeringar utan å samstundes justere utfallet. Det finst ingen studiedata som kan informere ei slik analyse.

Legemiddelverket godtar Roches modellering av intervensjonen.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Bendamustin+rituksimab-kombinasjonen er ikkje den mest brukte behandlinga i norsk klinisk praksis, men er inkludert i behandlingsretningslinjene. Kliniske ekspertar Legemiddelverket har konferert med seier gemcitabin/platinahaldig terapi, ev. RIME, oftast er å føretrekke, men at BR også blir brukt. Pasientpopulasjonen som er inkludert i indikasjonen er heterogen når det kjem til alder, prognose og tidlegare behandling, og ulike komparatorar er difor relevante.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Data frå den pivotale studien GO29365 ligg til grunn i innsendt klinisk dokumentasjon og er vurdert som representativ for norsk klinisk praksis.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Fullføringsraten var 23,1 %, median fullførte behandlingssyklusar var 3. 38,5 % av pasientane hadde forseinkingar i behandlinga. 53,8 % av pasientane avslutta behandling grunna progresjon. Komplette KM-data er tilgjengeleg for behandlingsslengde og inga framskriving er naudsynt.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Fordi bendamustin+rituksimab-kombinasjonen (BR) er lite brukt i klinisk praksis, vart denne behandlinga vurdert som suboptimal komparator av CHMP i samband med utferding av marknadsføringsløyvet. BR har god responsrate, men kortare responsvarigheit enn andre regimer. Legemiddelverket har diskutert relevansen av BR som komparator med kliniske ekspertar. Sjølv om kombinasjonen ikkje er mykje brukt i dag, meiner dei at både klinisk erfaring og mindre studiar av andre behandlingsregimer viser tilsvarande PFS (3-4 månader) som BR for den aktuelle pasientgruppa. Legemiddelverket godtar difor effektdata frå BR-armen i studien som representativ for den effekten pasientar får med dagens behandling i klinisk praksis.

### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultata frå første datakutt i GO29365 er presentert i Tabell 5.

Tabell 5: Rapporterte resultat ved utferding av MT (frå preparatomtalen)

	Polivy + bendamustin + rituksimab N = 40	Bendamustin + rituksimab N = 40
<b>Median observasjonstid 22 måneder</b>		
<b>Primært endepunkt</b>		
Komplett responsrate* (IRC-vurdert) ved slutten av behandlingen**		
Respondere (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	22,5 [2,6, 40,2]	
p-verdi (CMH chi-squared-test***)	0,0261	
<b>Viktige sekundære og eksplorative endepunkter</b>		
Varighet av respons (INV vurdert)		
Antall pasienter inkludert i analysen	28	13
Antall (%) pasienter med hendelse	17 (60,7)	11 (84,6)
Median DOR (95 % KI), måneder	10,3 (5,6, NE)	4,1 (2,6, 12,7)
HR [95 % KI]	0,44 [0,20, 0,95]	
p-verdi (stratifisert log-rank-test***)	0,0321	
Total responsrate* (INV-vurdert) ved slutten av behandlingen**		
Respondere (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	30,0 [9,5, 47,4]	
p-verdi (CMH chi-squared-test***)	0,0036	
Komplett respons (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	27,5 [7,7, 44,7]	
p-verdi (CMH chi-squared-test***)	0,0061	
Partiell respons (%) (PR)	2 (5,0)	1 (2,5)
95 % KI Clopper-Pearson	[0,6, 16,9]	[0,06, 13,2]
Beste totale responsrate* (INV-vurdert)		
Respondere (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Forskjell i responsrate (%) [95 % KI]	37,5 [15,6, 54,7]	
Komplett respons (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95 % KI Clopper-Pearson	[40,9, 73,0]	[9,1, 35,7]
Partiell respons (%) (PR)	5 (12,5)	5 (12,5)
95 % KI Clopper-Pearson	[4,2, 26,8]	[4,2, 26,8]

IRC: Uavhengig evalueringskomité, INV: Utprøver, HR: Hasardratio, KI: Konfidensintervall, NE: Ikke evaluerbar, CMH Cochran-Mantel-Haenszel

\*Per modifiserte Luganokriterier fra 2014: Benmargsbekreftelse med PET-CT CR nødvendig. PET-CT PR nødvendig som tilfredsstillende PET-CT- og CT-kriteriene.

\*\*6-8 uker etter dag 1 av syklus 6 eller siste studiebehandling

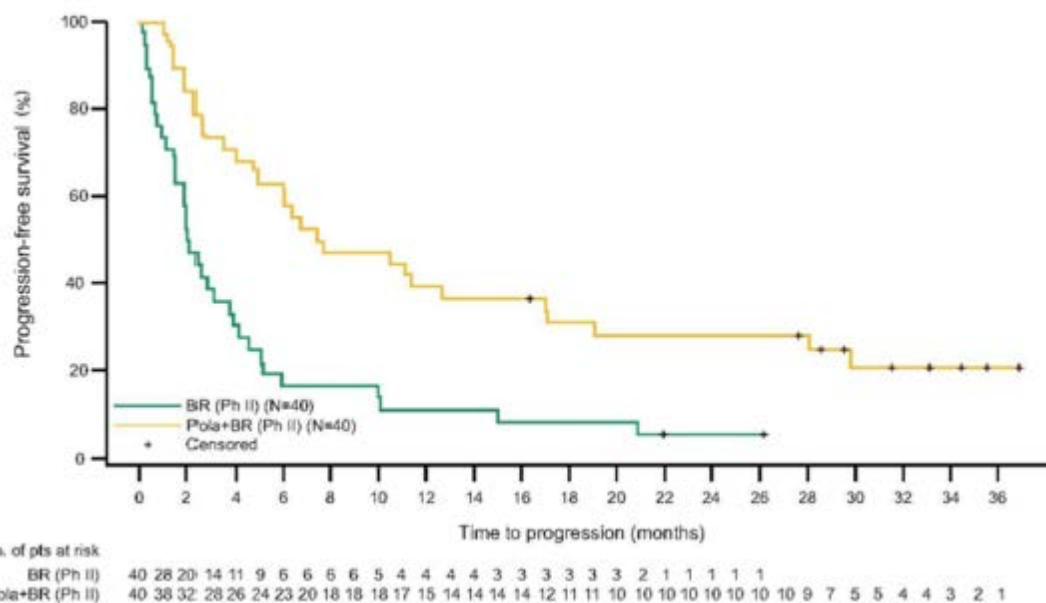
\*\*\* Stratifisert etter varighet av respons for tidligere behandling ( $\leq 12$  måneder vs  $> 12$  måneder)

Det primære utfallsmålet i studien var komplett responsrate vurdert med PET-CT av uavhengig vurderingskomité. I pasientpopulasjonen som fekk P+BR i tredje linje, var det ingen skilnad i objektiv responsrate. PFS (Kaplan-Meier-kurver i Figur 2) og OS (Kaplan-Meier-kurver i Figur 3) var rapporterte sekundære endepunkt (Tabell 6) og ikkje kontrollert for type 1 feil.

Tabell 6: Sekundære endepunkt i GO29635 frå datakutt 2019

	P+BR (arm C)	BR (arm D)	Stratifisert HR	P+BR (Arm G)
<b>PFS INV måneder (median)</b>	7.6 (95 % CI: 6.0, 17.0)	2.0 (95 % CI: 1.5, 3.7)	0.34; 95 % CI: 0.20, 0.57 p<0.0001	
<b>PFS IRC måneder (median)</b>	9.5 (95 % CI: 6.2, 13.9)	3.7 (95 % CI: 2.1, 4.5)	0.36; 95 % CI: 0.21, 0.63; p=0.0004	5.5 (95 % CI: 3.5, 7.0)
<b>OS måneder (median)</b> <i>Justert HR<sup>§</sup></i>	12.4 (95 % CI: 9.0, NE)	4.7 (95 % CI: 3.7, 8.3)	0.42; 95 % CI: 0.24, 0.75; p=0.0023 <b>0.59</b>	9.1 (95 % CI: 6.0, NE)

§ Justert for kovariat ved baseline: primær refraktær status, tal på tidlegare behandlinglinjer, IPI, og tidlegare stamcelleterapi.



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for PFS (datakutt mars 2019)

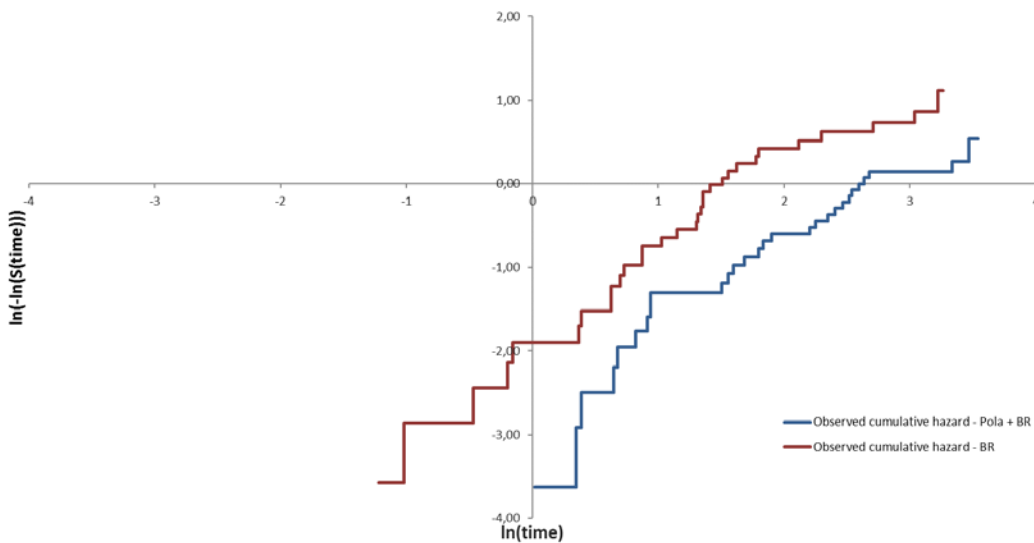




### Progresjonsfri overleving (PFS)

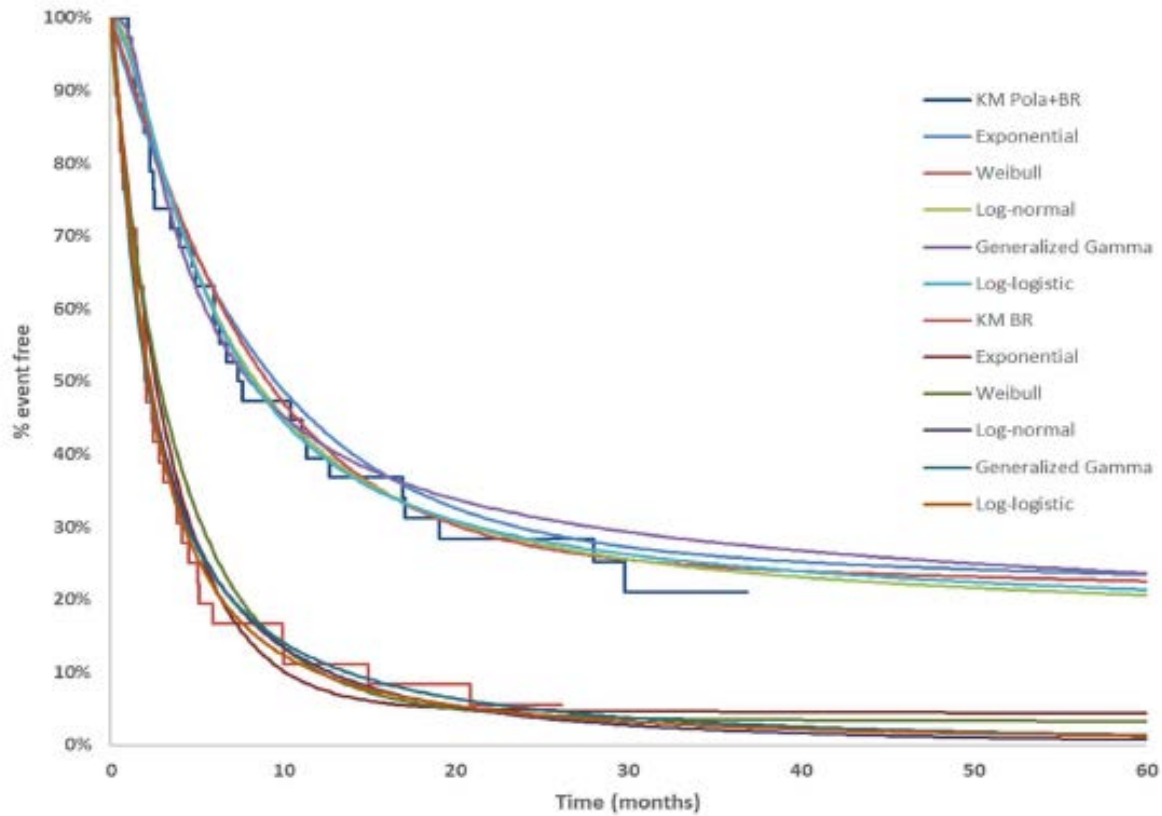
Roche har valt å legge utprøvarvurdert (INV) PFS til grunn i sine analyser, og grunngeiv dette med at avgjerder om endring av behandling vart tatt etter vurdering av progresjon av utprøvande lege. Soleis speglar PFS INV betre behandlingssløpet pasienten opplevde i studien.

Log-kumulative hasardplott (Figur 4), Schoenfeld residualplott og Cox proporsjonal hasard-tilpassing indikerer alle at føresetnaden om proporsjonal hasard gjeld.



Figur 4: Log-kumulative hasardplott for PFS

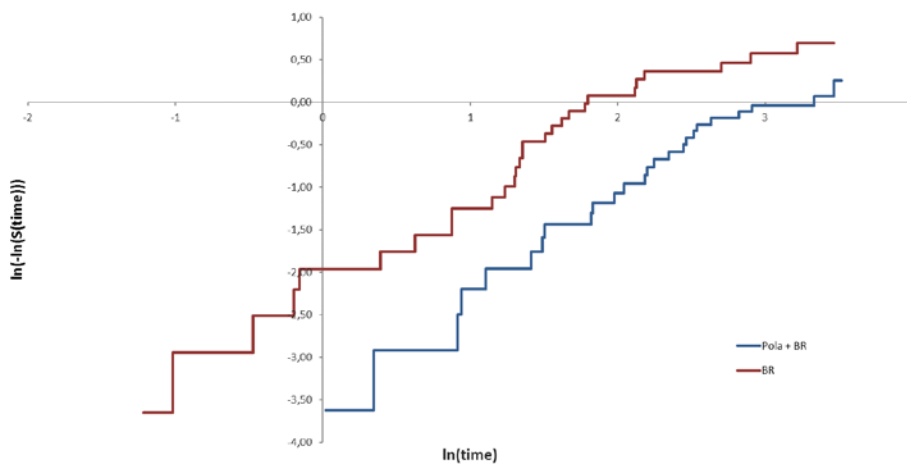
Roche forsøkte derfor å framskrive PFS med PH-modellar, men meinte ingen av ekstrapoleringane fanga den forventa reduksjonen i progresjonsraten for P+BR-armen mot slutten av oppfølgingsperioden; for BR-armen gav generalisert gamma best visuell tilpassing og lågast AIC-skår. PFS-kurvane flatar ut men har ikkje nådd noko platå ved siste datakutt. Roche viser til litteraturen og til klinikarar som hevdar at pasientar som når 2-års PFS har svært låg risiko for vidare progresjon og risikoen deira for død er tilnærma lik den i normalbefolkninga. Roche har difor brukt cure-mixture-modellering, og basert på AIC/BIC-skår og visuelt vurdert tilpassing av kurvane til KM-dataa, valt cure-mixture lognormal-funksjon til framskriving av PFS i begge armene. I cure-modellen informerer PFS cure-fraksjonen i OS-framskrivinga (sjå diskusjon under).



Figur 5: Framskrivning av utprøvarvurdert PFS med cure-modellar

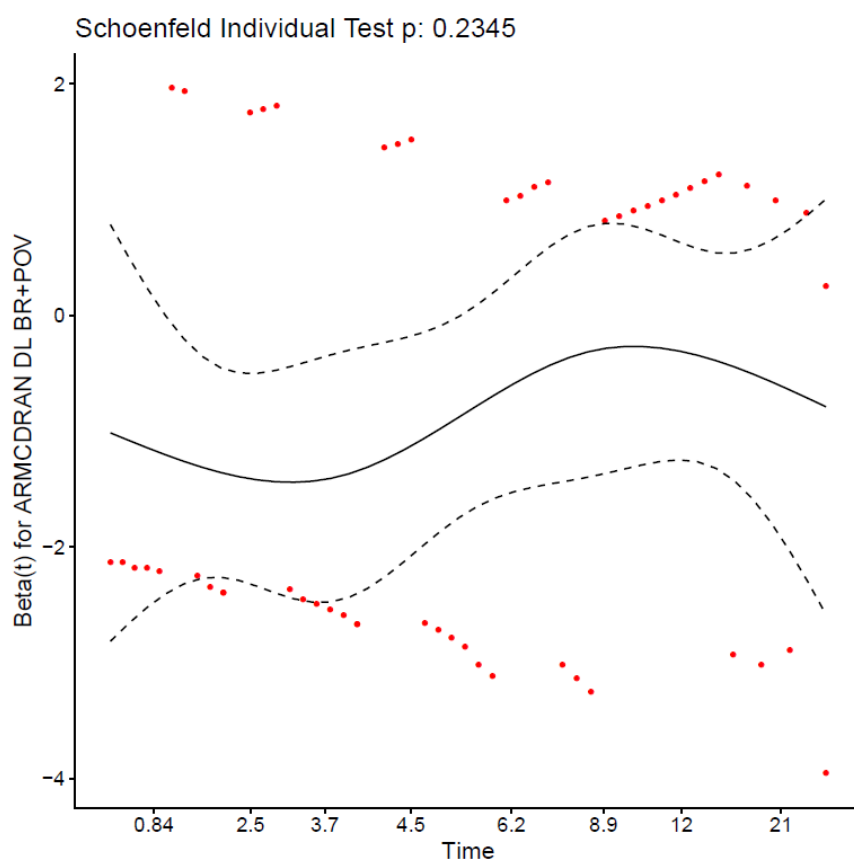
### Totaloverleving (OS)

Som for PFS, viser log-kumulative hasardplott (Figur 6) og Cox-modelleringa at føresetninga av proporsjonal hasard truleg gjeld for OS.



Figur 6: Log-kumulativt hasardplott for OS

Schoenfeld residualplott (Figur 7) kan tolkast som at der ikkje er proporsjonal hasard. Ein reduksjon i hasarden for død kan seest i begge armene i studien, og dei fleste dødsfalla skjer før 9 (komparator) og 14 (intervensjon) månader.



Figur 7: Schoenfeld residualplott for OS

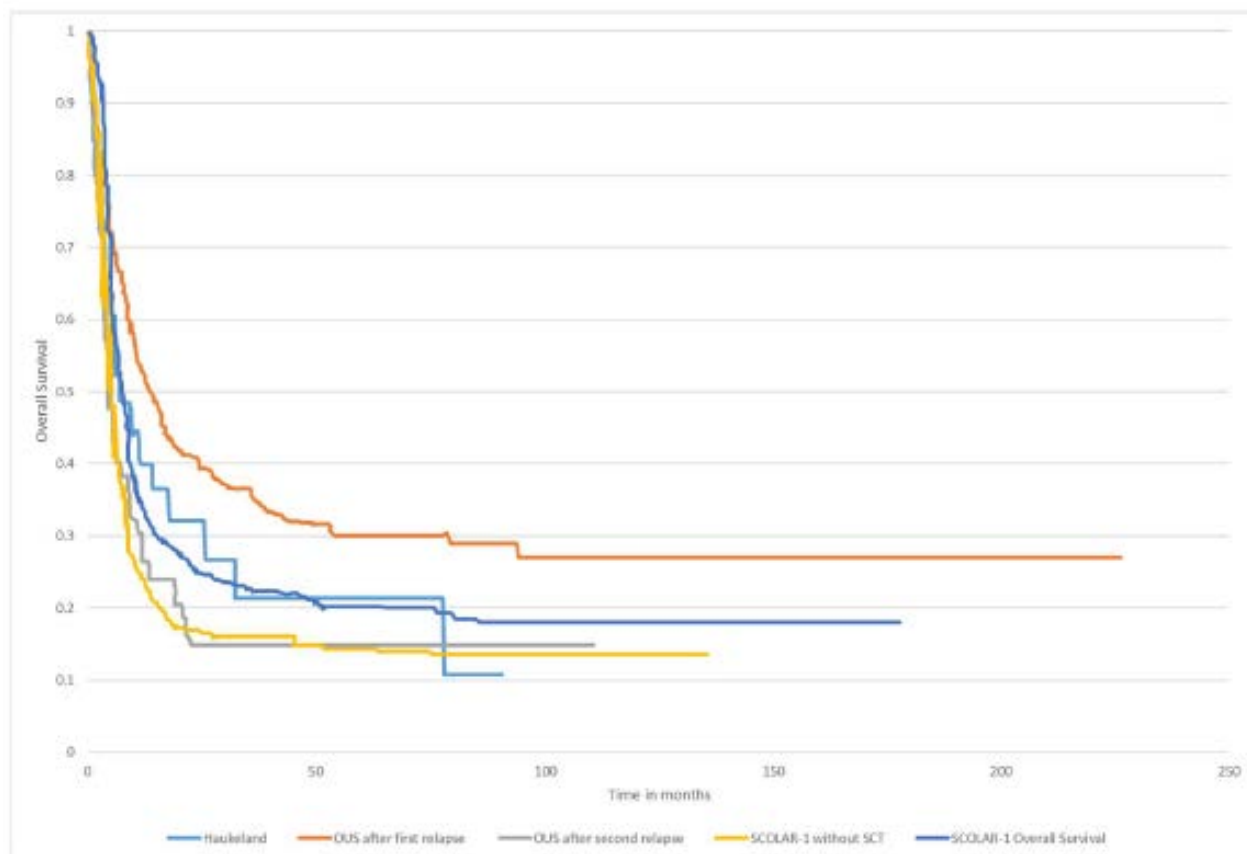
Tabell 9: Overlevande ved ulike tidspunkt i GO29365

	P+BR (n=40)	BR (n=40)
6 månader	30 (75 %)	11 (27,5 %)
9 månader	24 (60 %)	7 (17,5 %)
12 månader	19 (47,5 %)	7 (17,5 %)

Både framskriving med standard parametriske funksjonar med proporsjonal hasard og framskriving med cure-modellar vart vurdert av Roche. Roche konkluderte med at standard parametriske funksjonar overestimerte OS tidleg i forløpet og underestimerte OS i slutten av forløpet.

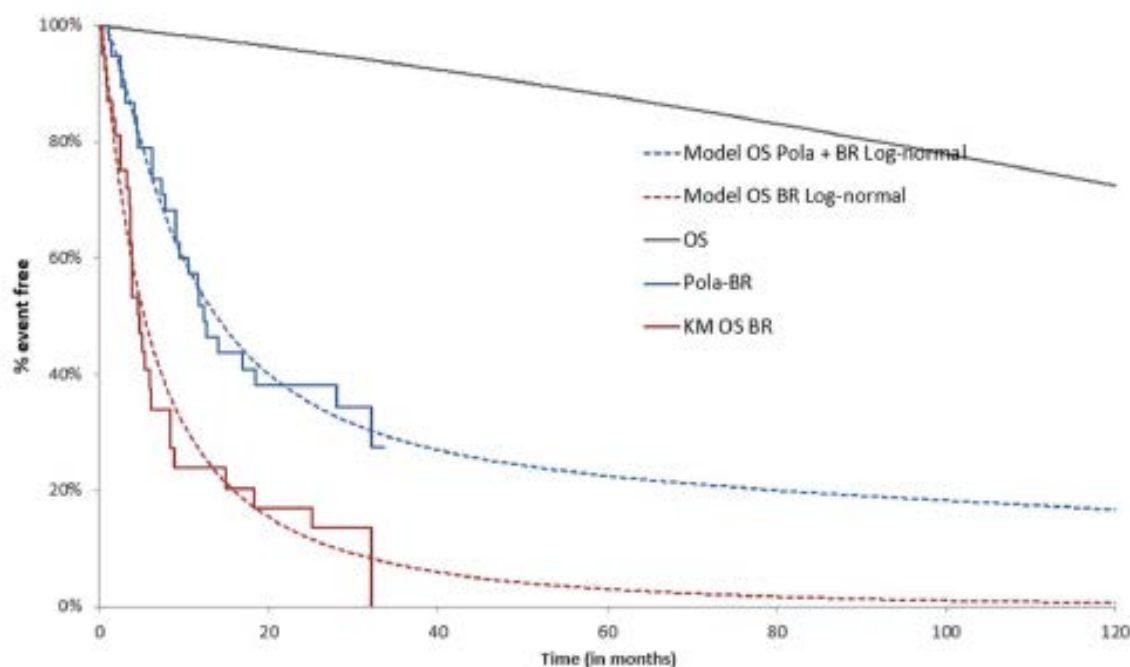
Roche tolkar utflatinga i halen av KM-kurva som at eit platå der desse pasientane no er kurerte («cure fraction»). Dei støttar seg på data frå lymfomregistra ved Haukeland og Oslo universitetssjukehus, og på resultatata frå SCHOLAR-1-studien (10), som rapporterer median overleving på mellom 5 og 7 månader. SCHOLAR-1 er ein retrospektiv analyse av pasientpopulasjonar henta frå to observasjonsstudiar og to

randomiserte kontrollerte studiar. Registerdata og SCHOLAR-1 demonstrerer ei utflating av kurvene som truleg speglar langtidsoverlevarar i datasetta (Figur 8).



Figur 8: OS-data for norske R/R DLBCL-pasientar og frå SCHOLAR-1-studien (Roches samanstilling)

Framskriving med cure-modell gav noko betre visuell tilpassing, og predikerte rundt 20 % kurerte pasientar (langtidsoverlevarar) i intervensjonsarmen og mellom 0 og 5 % i komparatorarmen. Roche lar PFS informere tal på pasientar som er langtidsoverlevarar, og viser til vurderingar gjort av norske kliniske ekspertar og av NICE i samband med metodevurderingar av CAR-T-terapiar (11-13). AIC og BIC er tilnærma like for alle cure-mixture-funksjonane, med AIC mellom 209,0 (log-normal) og 212,8 (Weibull), og BIC mellom 212,4 (log-normal) og 216,2 (Weibull). Det er derfor relativt lite spreing i framskrivinga. Roche har valt log-normal i begge armar (Figur 9).



Figur 9: Framskrivning av OS med log-normal cure-mixture (Roches basecase)

### Legemiddelverkets vurdering

EMA konkluderte i si utgreiing i samband med utferding av marknadsføringsløyvet at det var ei liten men klinisk relevant betring i responsrate (CR, 40 % vs 17,5 %), klinisk meiningsfylt betring i PFS (median 7,6 månader vs 2 månader) og ein overlevingsgevinst (median 12,4 månader vs 4,7 månader) i favør av polatuzumabvedotin-armen, men påpeiker at datagrunnlaget er tynt. Legemiddelverket vel å bruke dei tilgjengelege studiedata i modellering. Vi har diskutert forløpsdata med kliniske ekspertar for å lande eit så truverdig scenario som mogleg i vår hovudanalyse.

Roche vel cure-mixture-modellering av både PFS og OS, og viser mellom anna til historiske data. Legemiddelverket er einig i at historiske data støtter hypotesen om at ein viss del pasientar vil oppleve å bli kurert, men meiner datagrunnlaget er for tynt og oppfølgingstida for kort til å hevde at eit platå som definerer ein kurert fraksjon er nådd (14). Roche påpeiker sjølve at det er få pasientar og høg grad av sensurering i halen av KM-kurva. EMA vurderer dessutan i sin rapport at trass i god responsrate, er det lite truleg at polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin vil ha anna enn livsforlengande effekt, spesielt i lys av kva pasientpopulasjon som er aktuell for legemidlet. Norske kliniske ekspertar stadfester dette. I utferding av marknadsføringsløyve med vilkår, har EMA kravd data som kan stadfeste storleiken og varigheita av effekt i ein større pasientpopulasjon enn den som var inkludert i GO29365.

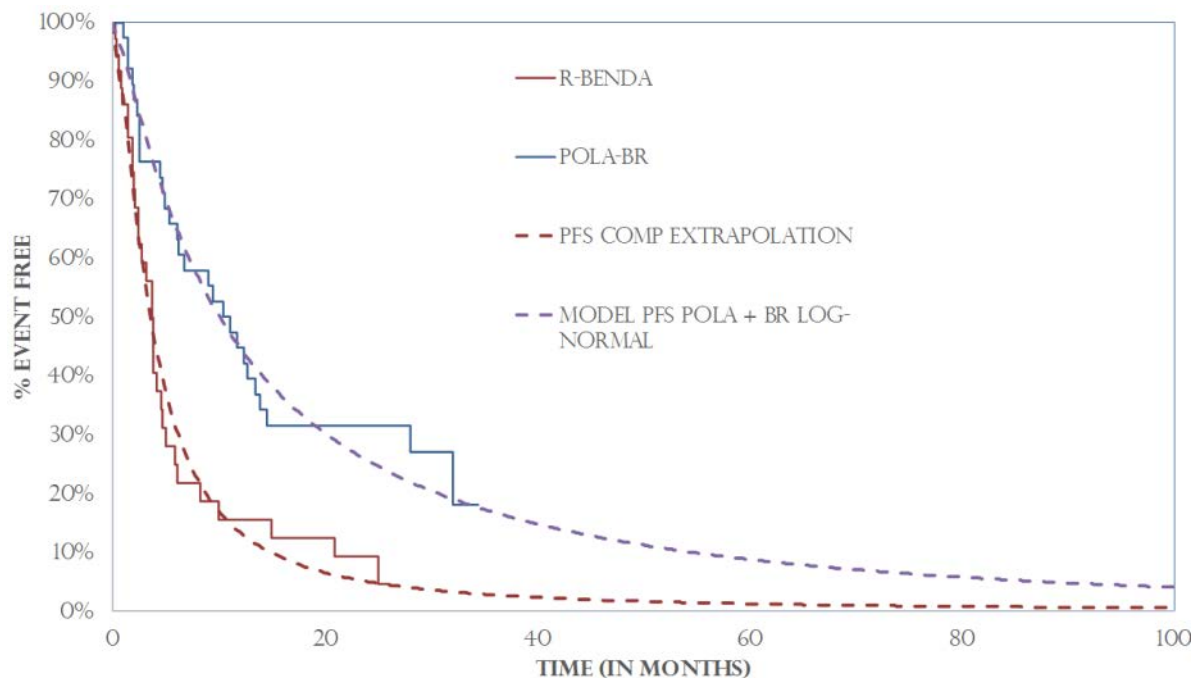
Tradisjonelle parametriske funksjonar vart forkasta av Roche fordi framskrivinga av intervensjonen låg langt under det som er observert i norsk klinisk praksis (registerstudiane frå HUS og OUS). Legemiddelverket påpeiker at framskrivinga av BR-armen, som representerer norsk klinisk praksis, ligg mykje under observert langtidsoverleving i norsk klinisk praksis sjølv med cure-mixture-modellering.

Individuelle pasientdata frå lymfomregistra er ikkje mogleg å hente ut, og ei vurdering av likskaper og ulikskaper av pasientpopulasjonane kan ikkje gjerast. Om den store skilnaden i forventa langtidsoverleving i studiens komparatorarm og den som er observert i klinisk praksis skuldast det låge pasienttalet i studien eller kliniske skilnader i populasjonane, slik som prognostiske faktorar, alder og liknande, kan ikkje slåast fast.

Legemiddelverket er einig i at det kan vere litt betre visuell tilpassing med cure-mixture-funksjonane enn tradisjonelle parametriske funksjonar, men skilnaden er for liten til å hevde at sistnemnde må forkastast. Saman med vurderingane i avsnitta over, vel Legemiddelverket å framskrive forløpsdata med tradisjonelle parametriske funksjonar. Val av funksjonar er tatt med hjelp frå kliniske ekspertar. Dei gir kanskje urealistisk låge estimat for langtidsoverleving i begge armar, men gir truleg eit meir realistisk bilete på den relative effektskilnaden mellom armene.

#### Framskrivning av progresjonsfri overleving (PFS)

Legemiddelverket meiner IRC-vurdert PFS gir det mest objektive biletet på progresjonsfridom og legg desse data til grunn i analysane våre. Endring frå INV- til IRC-vurdert PFS gir eit relativt stort utslag i modellen, då IRC-vurdert PFS gir mindre skilnad i PFS mellom armene. Dei kliniske ekspertane Legemiddelverket har diskutert med, meiner det er lite truleg at kombinasjonsbehandlingen med P+BR vil gje så mange progresjonsfrie pasientar som Roche estimerer i sin modell (Figur 5). Legemiddelverket har konferert med kliniske ekspertar om plausibilitet i kurvevala og vel å framskrive PFS for dei to armene uavhengig av kvarandre. Vi brukar funksjonane med best statistisk tilpassing (AIC og BIC): log-normal for P+BR-armen og log-logistisk for BR-armen (Figur 10). Dette gir 2-års PFS på 25,6 % i P+BR-armen og 5,0 % i BR-armen. Tilsvarende er 5-års PFS 8,8 % og 1,3 %.

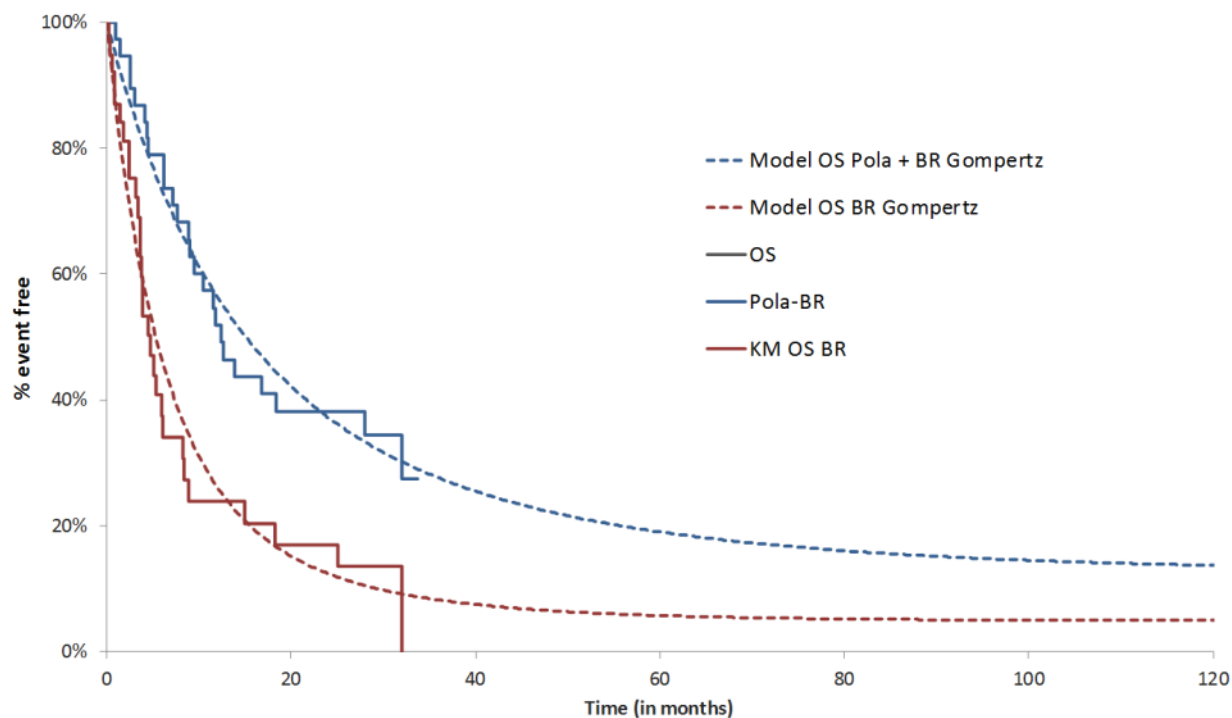


Figur 10: Legemiddelverkets framskrivning av PFS med log-normal (P+BR) og log-logistisk (BR)

### Framskrivning av totaloverleving (OS)

Det kliniske fagmiljøet utelukkar ikkje at langtidsoverleving er mogleg i denne pasientgruppa, men trekker fram at dette like gjerne kan komme av underliggande biologi (mindre aggressiv sjukdom) eller effektiv påfølgande behandling med stamcelleterapi. Dei forventar ein OS-gevinst av P+BR men at denne vil meinke over tid. Langtidsoverleving som skildra i Figur 8, med rundt 20 % langtidsoverlevarar blant pasientane, blir vurdert som urealistisk i pasientgruppa vurdert i denne metodevurderinga, og 10 % blir vurdert som meir realistisk. Legemiddelverket vel, i samråd med dei kliniske ekspertane, framskrivning med Gompertz i begge armar, justert for bakgrunns mortalitet (Figur 11). Vi legg ikkje proporsjonal hasard til grunn då desse modellresultata vart vurdert av kliniske ekspertar å vere mindre sannsynlege. Alle AIC- og BIC-verdiane ligg innafør 3-4 poeng og alle funksjonane kan difor seiast å lik statistisk tilpassing.





Figur 11: Legemiddelverkets framskriving av totaloverleving (OS). Gompertz i begge armar og ingen proporsjonal hasard.

Legemiddelverket endrar

- frå utprøvarvurdert (INV) til komitévurdert PFS (IRC)
- frå cure-modell til tradisjonelle parametriske funksjonar
- framskriving av PFS frå cure-mixture lognormal i begge armar til lognormal (P+BR) og loglogistisk (BR)
- framskriving av OS frå cure-mixture lognormal i begge armar til Gompertz i begge armar

### 3.4.2 Biverknader

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskte hendingar var den vanlegaste årsaken til at pasientar avslutta behandling i P+BR-armen (30,8 %). Fleire pasientar i P+BR-armen fekk grad 3 eller 4 nøyttropeni, anemi og trombocytopeni, men førekomsten av infeksjonar var den same i begge armar. Ein av fire pasientar opplevde perifer nevropati, men desse var alle av grad 1 eller 2 og gjekk over; i underkant av ein av ti pasientar i BR-armen opplevde perifer nevropati. Uønskte hendingar er presentert i Tabell 10.

Tabell 10: Vanlegaste biverknader og grad 3-4 biverknader i GO29365

Adverse Event	Pola-BR (n = 39) <sup>a</sup>		BR (n = 39) <sup>a</sup>	
	All Grades, No. (%)	Grades 3-4, No. (%)	All Grades, No. (%)	Grades 3-4, No. (%)
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	21 (53.8)	11 (28.2)	10 (25.6)	7 (17.9)
Neutropenia	21 (53.8)	18 (46.2)	15 (38.5)	13 (33.3)
Thrombocytopenia	19 (48.7)	16 (41.0)	11 (28.2)	9 (23.1)
Lymphopenia	5 (12.8)	5 (12.8)	0	0
Febrile neutropenia	4 (10.3)	4 (10.3)	5 (12.8)	5 (12.8)
GI disorders				
Diarrhea	15 (38.5)	1 (2.6)	11 (28.2)	1 (2.6)
Nausea	12 (30.8)	0	16 (41.0)	0
Constipation	7 (17.9)	0	8 (20.5)	1 (2.6)
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	14 (35.9)	1 (2.6)	14 (35.9)	1 (2.6)
Pyrexia	13 (33.3)	1 (2.6)	9 (23.1)	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	10 (25.6)	1 (2.6)	8 (20.5)	0
Peripheral neuropathy				
Peripheral neuropathy†	17 (43.6)	0	3 (7.7)	0

NOTE. Shown are all-grade adverse events occurring in  $\geq 20\%$  of patients and grade 3-4 adverse events in  $\geq 10\%$  of patients (safety-evaluable). Preferred terms are shown within each System Organ Class with the exception of peripheral neuropathy.

Abbreviations: BR, bendamustine-rituximab; pola-BR, polatuzumab vedotin combined with bendamustine-rituximab.

<sup>a</sup>One patient in each group did not receive the study treatment and so was excluded from the safety-evaluable population.

†Includes peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, decreased vibratory sense, hypoesthesia, paresthesia.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Alle biverknader av grad 3, 4 og 5 (død av biverknad) er inkludert i modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Førekosten av uønskede hendinger generelt ved denne behandlinga skil seg ikkje frå andre behandlingsregimer for indikasjonen, og dei fleste biverknadene er enkle å handtere i klinisk praksis sjølv om enkelte vil krevje innlegging. Med 39 pasientar i kvar arms sikkerheitspopulasjon, utgjør ein pasient 2,6 %. Dei aller fleste alvorlege biverknadene var registrert for berre ein pasient. Det er difor vanskeleg å vurdere om førekostane er realistiske for ein større pasientpopulasjon.

Legemiddelverket godtar inkludering og modellering av biverknadene.

### 3.4.3 Helsenytte/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Roche opplyser at studiane GO29365 og ROMOLUS ikkje samla inn nyttevektar for livskvalitet hos pasientane. Roche gjorde derfor eit systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kjelder for HRQoL. Roche vel å bruke nyttevektene som vart lagt til grunn i metodevurderinga av Kymriah til DLBCL

(ID2017\_105). Disse er samla inn i JULIET-studien (15), og dei innsamla SF36-dataa vart mappa om til EQ-5D med britisk tariff. Disse nyttevektene har blitt godtatt i metodevurderingane av Kymriah (ID2017\_116 (12)) og Yescarta (ID2017\_105 (11)).

### Innsendt helseøkonomisk modell

Roche legg følgande nyttevekter til grunn i den innsendte modellen:

Tabell 11: *Nyttevekter i den innsendte helseøkonomiske analysen*

Stadium i modellen	Nyttevekt
PFS	0,83
PD	0,71

Roche har dessutan gjort andre nyttevekter tilgjengelege i modellen. Tabell 12 viser dei alternativa som er tilgjengelege i modellen med informasjon om kjelda for dei ulike nyttevektene. Det er aldersjustering av nyttevektene over tid i modellen.

Tabell 12: *Nyttevekter som er tilgjengelege i firmaets innsendte modell.*

Health state	Utility value (95% CI)	Previously used in x submission to NoMA
PFS	0.83 ()	Kymriah (ID2017_116)
	0.72 ()	Yescarta (ID2017_105)
	0.76 (0.70-0.82)	Pixantrone (not submitted to NoMA)
Post progression	0.71 ()	Kymriah (ID2017_116)
	0.65 ()	Yescarta (ID2017_105)
	0.68 (0.60-0.76)	Pixantrone (not submitted to NoMA)

Det er også inkludert nyttetap knytt til biverknadene i modellen. Dette påverkar resultatet i svært liten grad.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at nyttevektene frå tidlegare metodevurderingar av DLBCL blir brukt i denne. Det ville sjølvstakt ha vore optimalt om nyttevektene var henta hos dei same pasientane som var inkludert i effektstudiane, men når denne type data ikkje vart samla inn, er det naudsynt å hente data for livskvalitet frå andre studiar. Nyttvektene i stadiet PFS er vidare litt høg samanlikna med normalverdien for gjennomsnittsbefolkninga i same alder som den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket påpeiker at vurderinga av Kymriah omfatta DLBCL-pasientar som hadde fått minst to tidligare behandlinglinjer og ikkje fullt ut omhandlar den same pasientpopulasjonen som i denne vurderinga. Kor vidt nyttevektene kan overførast direkte til pasientar i behandlinglinjene i denne saken, er ukjent. I mangel av betre kjelder og i tråd med tidligare metodevurderingar innan DLBCL, vel Legemiddelverket å akseptere dei innsendte nyttevektene i denne metodevurderinga. Vi undersøker effekten av dei ulike tilgjengelege nyttevektene i modellen og presenterer desse som scenarioanalyser.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

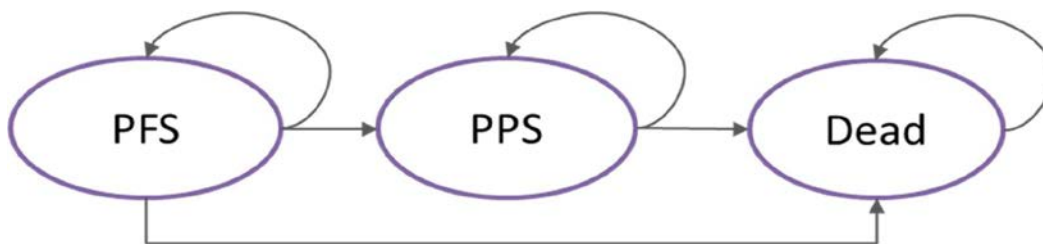
I den økonomiske analysen samanliknast polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin med rituksimab i kombinasjon med bendamustin hos pasientar med refraktær eller tilbakevendande DLBCL som ikkje er aktuelle for behandling med stamcelletransplantasjon.

Det er sendt inn ein kostnad-per-QALY analyse (CUA).

### 4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER

#### Modellschildring

Den innsendte modellen er ein modell av typen «partitioned survival model». Modellen består av tre gjensidig ekskluderande stadium som vist i Figur 12. Modellen er kohortebasert, og har ei sykluslengd på 7 dagar/1 veke.

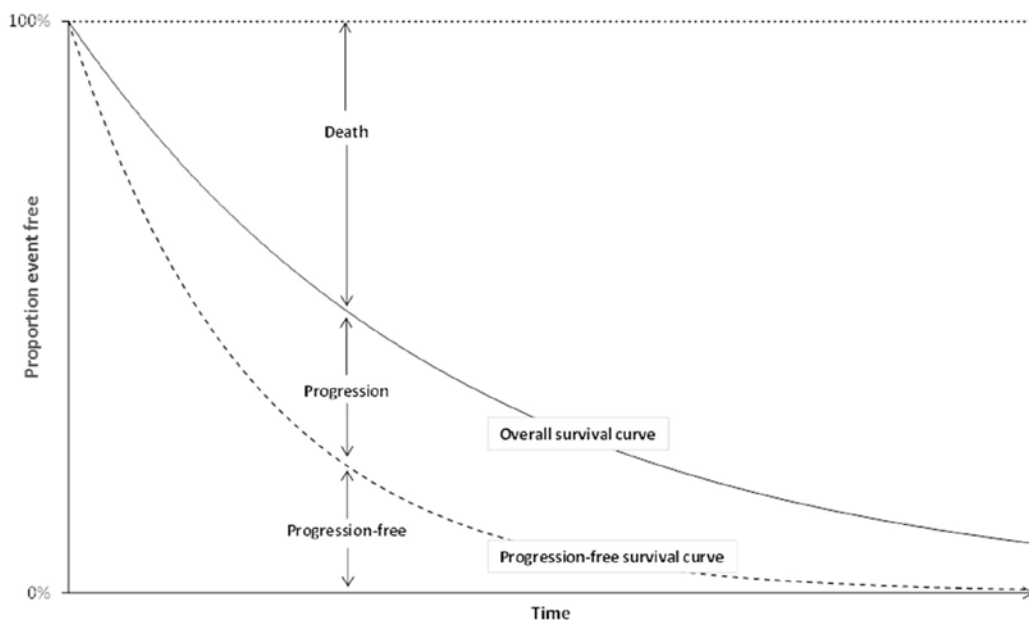


Figur 12 Illustrasjon over modellstruktur (kilde: innsendt dokumentasjonspakke)

Stadia i modellen er:

- PFS/progresjonsfri sjukdom. I dette stadiet har pasienten stabil sjukdom utan aktiv sjukdomsprogresjon. Alle pasientane startar i dette stadiet ved oppstart av modellen (år 0).
- PPS/progredierte sjukdom. I dette stadiet har pasienten progresjon i sjukdommen sin. Firmaet kallar dette stadiet for *post-progression survival* i dokumentasjonspakken.
- Død. Dette stadiet er absorberande.

Kohortens fordeling mellom stadia over tid, styrast av OS- og PFS-data. Tid til død avhenger av OS-data, tid i stadiet PFS av PFS-data, mens stadiet PPS er differansen mellom desse datasetta. Det vil seie pasientar som har opplevd sjukdomsprogresjon, men som ikkje er døde. Dette vises i Figur 13.



Figur 13: OS og PFS data og fordeling av kohorten i modellens tre stadium. Kilde: firmaets innsendte dokumentasjonspakke

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt modell. Denne modelltypen og –strukturen er ofte nytta ved evaluering av langtkommen kreft. Modellen er tilstrekkeleg transparent og fleksibel til at Legemiddelverket har kunne gjere ei tilstrekkeleg god evaluering av den innsendte modellen og den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket godtar innsendte modell.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Tidshorizonten i modellen er 42 år. Diskonteringsraten er 4 % både for kostnader og helsegevinstar. Perspektivet er utvida helseperspektiv.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar analysens perspektiv og diskonteringsratene. Når det gjeld tidshorizonten vel Legemiddelverket å endre denne til 30 år, sjå 3.4.1 for grunngjeving for dette valet.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

##### Legemiddelkostnader

Det er lagt til grunn legemiddelprisar basert på maksimal AUP eks. mva som vist i Tabell 13. Det er lagt inn ein forventa rabatt på 90 % på rituksimab.

Tabell 13: Legemiddelprisar lagt til grunn i firmaets base case. Kjelde: firmaets innsendte dokumentasjonspakke

Legemiddel	Hetteglaskonsentrasjon	Pris per hetteglas (NOK)	Kjelde
Polivy	140 mg	112 700	Roche
Bendamustin	100 mg	12 532	Statens legemiddelsøk(2019)
	25 mg	3 133	Statens legemiddelsøk(2019)
Rituksimab	500 mg	10 510	Statens legemiddelsøk(2019)
	100 mg	2 102	Statens legemiddelsøk(2019)

Det gjennomsnittlege forbruket av dei ulike legemidla er basert på behandlingsslengde (TTOT) frå GO29365. Desse dataa er komplette, så det har ikkje vore naudsynt å ekstrapolere.

#### Administrasjonskostnader

Det er lagt til grunn like store administrasjonskostnader for P + BR og BR. Desse er på 19 000 NOK første behandlingrunde og 2 869 NOK andre behandlingrunde og utover.

#### Stadiekostnader PFS

Det er inkludert ein kostnad på 135 NOK per syklus i stadiet PFS; denne kostnaden er inkludert i begge armene i modellen.

#### Påfølgande behandling/stadiekostnader PD

Firma har lagt til grunn like store kostnader per syklus til påfølgande behandling for begge armene i modellen. Dette gjeld både legemiddelkostnadane og andre kostnader knytt til oppfølging i helsevesenet. Dette er modellert som ein eingangskostnad ved overgang til stadiet PD på om lag 48 000 NOK. I tillegg er det inkludert en kostnad per syklus på om lag 4 800 NOK.

Kostnadene for langtidsoverlevende er satt til 0 NOK etter 2 år i den innsendte analysen.

#### Kostnader knytt til biverknader

Kostnader knytt til biverknader er inkludert som ein eingangskostnad i modellen. Kostnaden er om lag 14 300 NOK for intervensjonsarmen og 13.300 NOK for komparatorarmen.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar modellerte legemiddelkostnader, men gjer òg analyser med LIS-prisar for bendamustin og rituksimab. I Legemiddelverkets analyse basert på maksimal AUP ligg maksimal AUP til grunn også for rituksimab.

Administrasjonskostnadene er ikkje modellert helt i tråd med Legemiddelverkets oppdaterte database for einingskostnadar; der er det berekna ein kostnad på 3 039 NOK per administrasjon. Å endre kostnadene i tråd med databasen har likevel liten innverknad på resultatata, og Legemiddelverket endrar derfor ikkje administrasjonskostnadane i hovudanalysen vår.

Når det gjeld stadiestikostnadene har firma tatt utgangspunkt i kostnadar lagt til grunn i den tidlegare utgreiinga av Yescarta (11). Legemiddelverket har ikkje gjort ei ny validering av desse kostnadane i denne utgreiinga. Desse kostnadane er i all hovudsak totalt sett ikkje så forskjellige mellom dei to armene i modellen og påverkar derfor resultatata i liten grad. Kostnadane i stadiet PD skil seg frå dette, i og med at kostnadane her er om lag dobbelt så store i P + BR-armen samanlikna med BR-armen. Legemiddelverket meiner dette er rimeleg ettersom kohorten har mykje lenger tid i dette stadiet i intervensjonsarmen i modellen enn i komparatorarmen.

Det er også rimeleg at kostnadane knytt til oppfølging av biverknader er noko høgare for P + BR når polatuzumabvedotin kjem som tilleggshandling.

Legemiddelverket er usikre på om det er rimeleg å nulle ut kostnadene til langstidsoverlevarar etter 2 år. Å endre dette tidspunktet betyr lite for resultatata, og Legemiddelverket endrar difor ikkje denne parameteren i modellen.

Legemiddelverket godtar dei innsende kostnadsestimata, men gjer òg analysar med LIS avtaleprisar.

## Indirekte kostnader

### Innsendt dokumentasjon

Det er ikkje inkludert tids- eller reisekostnader.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at den helseøkonomiske analysen ikkje har inkludert indirekte kostnader.

## 4.2 RESULTAT

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP utan mva. Roche har lagt til grunn prisrabatt (90 %) for komparator i analysen.

	P + BR	BR	Differanse
Totale kostnader	998 412	475 656	522 756
Totale QALYs	3,669	0,937	2,732
Totale leveår	2,717	0,690	2,028
Merkostnad per vunnet QALY			257 830
Merkostnad per vunnet leveår			191 312

#### 4.2.2 Legemiddelverkets hovudanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderingar i kapitla over har Legemiddelverket gjort ei eiga hovudanalyse. Føresetnadane er som i Roches analyse bortsett frå følgande:

- Framskriving av OS er endra frå cure-modell (log-normal) til individuell fullparametrisering. Gompertzfunksjon er valt for begge armene i modellen.
- Framskriving av PFS er endra frå cure-modell (log-normal) til individuell fullparametrisering med log normal-funksjon for P + BR armen og log logistisk-funksjon for BR armen.
- PFS er endra frå utprøvarvurdert (INV) til vurdert av uavhengig komité (IRC).
- Det er lagt til grunn dosering i tråd med SPC
- Det er lagt til grunn LIS-prisar for dei legemidla som har dette.

Parameter/ input i modell	I innsendt analyse frå firma	Endring til SLV sin hovudanalyse	ICER (NOK)	Endring i ICER (NOK)
<b>Innsendt analyse frå firma</b>			<b>257 830</b>	
PFS data	Investigator assessed/INV	Independent review group/IRC	520 032	+ ca. 260 000
Parametrisering av PFS	Cure modell	Fullparametrisering. Ikkje antatt PH. Log-normal for intervensjon, log-logistisk for komparator	601 363	+ ca.80 000
Parametrisering av OS	Cure-modell	Fullparametrisering. Ikkje antatt PH. Gompertz funksjon for begge armer i modellen	518 195	- ca.80 000
Legemiddelprisar	Lagt inn truleg rabatt på enkelte legemidler	Lagt til grunn maks AUP eks. mva. på legemidla inkl. i analysen	531 705	+ ca. 10 000
Dosering	Dosering som gitt i studien	Dosering iht. SPC	533 021	Marginal endring
Tidshorisont	42 år	30 år	533 021	Ingen endring
<b>SLVs hovudanalyse basert på maksimal AUP priser eks. mva.</b>			<b>530 000</b>	
Legemiddelprisar	Maks AUP eks mva	LIS AUP eks mva	██████	██████
<b>SLVs hovudanalyse basert på LIS prisar eks. mva</b>			██████	



Resultat Legemiddelverkets hovudanalyse er presentert i Tabell 15 (LIS-prisar) og Tabell 16:

Tabell 15: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS-prisar utan mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	P + BR	BR	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	2,641	1,130	1,511
Totale leveår	3,580	1,544	2,037
Meirkostnad per vunne QALY			████████
Meirkostnad per vunne leveår			████████












Tabell 16: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP utan mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	P + BR	BR	Differanse
Totale kostnader	1 192 135	486 836	705 299
Totale QALYs	2,641	1,130	1,511
Totale leveår	3,580	1,544	2,037
Meirkostnad per vunne QALY			533 164
Meirkostnad per vunne leveår			395 480

#### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Einvegs sensitivitetsanalysar indikerer at stadiekostnadane i Tabell 17 og prisen til polatuzumabvedotin påverkar IKER mest.

Tabell 17: SLVs einvegs sensitivitetsanalysar

Parameter/ input i modell som varierast	I SLV sin hovedanalyse	Endring i einvegs sensitivitetsanalyse	ICER basert på maks AUP NOK	Endring i ICER (NOK	ICER basert på LIS AUP	
<b>SLVs hovudanalyse eks. mva.</b>			<b>530 000</b>			
Modellens tidshorisont	15 år	42 år: 20 år: 10 år:	530 000 550 000 630 000	uendret +ca. 20 000 +ca 100 .000		- uendret + ca.20 000 + ca.80 000
Nyttevekter	PFS: 0,83 PD: 0,71	PFS: 0,72 PD: 0,65  PFS: 0,76 PD: 0,68	570 000  550 000	+ca.40 000  +ca. 20 000	  	+ca.30 000  +ca.10 000
Adminstrasjonskostnader	første runde 4333 NOK, seinare rundar 2869 NOK	Alle behandlingsrundar: 3039 NOK	530 000	Marginal endring		Marginal endring
Stadiekostnader PFS	135 NOK	Redusert med 50%/ 68 NOK  Økt med 50%/ 203 NOK	530 000  530 000	+ca.20 000  + 55 000	  	Marginal endring  Marginal endring
Stadiekostnader PD	4741 NOK	Redusert 50 %/ 2770 NOK  Økt med 50%/ 7111 NOK	470 000  610 000	-ca. 60 000  + 80 000	  	- ca.60 000  +ca.80 000
Modellering av OS	Fullparametrisering. Ikkje antatt PH. Gomperz funksjon for begge armer i modellen	Som i firmas base case: Som i SLV base case med log normal funksjon i begge armar:	620 000  600 000	+ 90 000  +70 000	  	+ 80 000  +50 000

### Kostnad per QALY ved ulike prisnivå

Figur 14: IKER ved ulike nivå av legemiddelpris på polatuzumabvedotin frå Legemiddelverkets hovudanalyse (basert på maks AUP for Polivy, elles LIS prisar der relevant).



#### 4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg, og med dagens legemiddelprisar (maksimal AUP) er meirkostnad for polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab samanlikna med bendamustin + rituksimab aleine:

530 000 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

400 000 NOK per vunnet leveår.

Basert på LIS-prisar er resultatata frå den aktuelle analysen:

██████████ per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)  
██████████ per vunne leveår

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSA

---

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli anbefalt for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser derfor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknaden i dei to scenarioa.

### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med P + BR vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på om lag 36,5 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP. Budsjettkonsekvensen basert på LIS priser er estimert til om lag [REDACTED] NOK. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Det har i denne saken ikkje blitt vurdert som relevant å berekne budsjettverknader utover kostnadane til dei relevante legemidla.

## 6 OPPSUMMERING

---

Polatuzumabvedotin (Polivy) er eit legemiddel som spesifikt hemmar celledeling av CD79b-positive B-celler, og er i kombinasjon med bendamustin og rituksimab eit nytt behandlingalternativ for tilbakevendande eller behandlingsresistent diffust storcella B-cellelymfom i pasientar som ikkje er kandidat for høgdosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS).

*Legemiddelverket har vurdert nytte:* Effekten av polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (P+BR) er studert i ein liten, open fase II-studie mot bendamustin og rituksimab i kombinasjon (BR). Dobbelt så mange pasientar (40 %) i P+BR-armen nådde primærendepunktet *komplett respons* mot 18 % i BR-armen. Etter 22 månader var fire pasientar i BR-armen og 11 pasientar i P+BR-armen i live. Legemiddelverket meiner analysane viser at responsrater, progresjonsfri overleving og totaloverleving er noko betre i P+BR-armen enn i BR-armen.

*Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:* Sidan polatuzumabvedotin er ei tilleggsbehandling til regimer som allereie er i bruk, vil ei eventuell innføring av dette legemidlet føre med seg auka legemiddelkostnader. I klinisk praksis er det i dag fleire andre relevante komparatorar i tillegg til BR. Legemiddelverket vurderer at det generelle prisnivået for desse behandlingalternativa ligg på om lag same nivå som BR. Behandlingsalternativet er vidare avgrensa til 6 behandlingssyklusar, noko som medfører god kontroll på maksimal legemiddelkostnad per pasient. Polatuzumabvedotin i kombinasjon med BR kan administrerast poliklinisk; mange av dei mest brukte behandlingalternativa i klinisk praksis i dag inneber innlegging av pasientar. Innføring av metoden vil derfor flytte ressursbruken frå sengepost til poliklinikk. Metodevurderinga gjeld pasientar som av ulike grunnar ikkje er aktuelle for HMAS eller som er aktuelle men som hadde mislykka hausting av stamceller. Dersom effekten av P+BR-behandlinga er god nok, kan truleg ein skilte av desse pasientane likevel vere aktuelle for HMAS, allogen transplantasjon eller CAR-T. Legemiddelverket har korkje evaluert effekten dette vil ha på auka ressursbruk eller på forventa langtids overleving.

*Legemiddelverket har vurdert alvorsgrad:* Legemiddelverket har berekna at alvorsgrad ut i frå dagens behandling tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

*Legemiddelverket har vurdert uvisse:* Det opne studiedesignet og dei små populasjonane inkludert (40 pasientar i kvar arm) gjer effektdata frå studien usikre. DLBCL er ein sjeldan sjukdom (færre enn 5 av 10 000 personar), og Legemiddelverket aksepterer at det er vanskeleg å rekruttere pasientar til store, blinda studiar. Vidare er pasientpopulasjonen heterogen med varierende prognose, og det er vesentlege skilnader i baselinekarakteristika som gjer samanlikning av effekt i dei to armene usikker. Samtidig informerer kliniske ekspertar Legemiddelverket har kontakta om at det er nettopp ein slik heterogen pasientpopulasjon dei ser i klinikken, og meiner resultata og forventa effekt i stor grad kan overførast til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har difor godtatt effektdata frå GO29365 og har slik forsøkt å redusere uvissa knytt til framskriving av effekt ved å redusere tidshorisonen og dessutan forankre framskrivinga i det kliniske fagmiljøet. Vi har i scenarioanalysar demonstrert korleis kostnadseffektiviteten endrar seg ved framskriving med andre funksjonar; bruk av lognormal-funksjon gir ei meir realistisk låm

med gradvis reduksjon av OS mot 0 innafør modellens tidshorisont, men OS-estimata er vurdert som urealistisk låge.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader:* Med utgangspunkt i tilbakemelding frå det kliniske miljøet om at det vil være om lag 50 pasientar årleg som er aktuelle for behandling med P + BR har Legemiddelverket estimert ein total årleg budsjettkonsekvens på om lag 36,5 millionar NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maks. AUP. Budsjettkonsekvensen basert på LIS prisar er estimert til om lag [REDACTED] NOK.

Statens legemiddelverk, 04-12-2020

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Saksutgreiarar  
Camilla Hjelm  
Tove Ragna Reksten

## REFERANSAR

---

1. Polsinelli B, Tsigkos S, Naumann-Winter F, Mariz S, Sepodes B. Evolving prevalence of haematological malignancies in orphan designation procedures in the European Union. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):17.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Polatuzumab vedotin for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 2018.
3. Spesialisthelsetjenesteavdelingen. Definisjonen av sjeldne diagnoser. In: Helsedirektoratet, editor. 2019.
4. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2006;45(3):258-71.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747. 2019.
6. Project TIN-HsLPF. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):987-94.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Polivy (polatuzumabvedotin) 2020 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_no.pdf)].
8. EUnetHTA. PTJA06 – Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant 2020. Available from: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Final-Assessment-Report-V1.0.pdf>.
9. Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T, et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Future science OA*. 2018;4(7):Fso322.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
11. Statens legemiddelverk. Single Technology Assessment - Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL). 2018.
12. Statens legemiddelverk. Single Technology assessment -Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). 2019.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies 2019.
14. Bullement A, Latimer NR, Bell Gorrod H. Survival Extrapolation in Cancer Immunotherapy: A Validation-Based Case Study. *Value in Health*. 2019;22(3):276-83.
15. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(1):45-56.
16. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.





## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er den innsendte studien GO29365 der den gjennomsnittlige alderen er om lag 69 år
- 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 (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>6</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>7</sup>. Tabell A1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «PFS» livskvalitetsvekt 0,83 for en gjennomsnittlig 69 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en gjennomsnittlig 69-åring lavere – den er 0,81 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,81/0,83.

- 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>6</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019

<sup>7</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 18: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	69
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	13,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	1,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert. Endringen er < enn 0,1 derfor er resultatet det same som angitt i raden over.	$P^*_A$	1,5
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>12,1</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

**Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.** Tabell A1 under viser forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>8</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>9</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>10</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>11</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>12</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (16), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>13f</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>14</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>15</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>16</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>8</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>9</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>10</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>11</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

<sup>12</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>13</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>14</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>15</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>16</sup> 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

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730

33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

## APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

I denne saken er det vurdert tilstrekkelig å belyse budsjettkonsekvensene knyttet til legemiddelkostnadene.

#### A.1.2 Estimert av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Firma tar utgangspunkt i en årlig incidens av non-Hodgkins lymfom (NHL) på 1050 i Norge. Det legges til grunn at 348 av disse pasientene har DLBCL, og at 91 av disse ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon. Videre legger firma til grunn at om lag 20 % av disse pasientene vil få polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (P + BR) i år 1, økende til 30 % i år 5. Dette tilsvarer at 27 pasienter vil ta i bruk P + BR i år fem. Firmaets estimerte pasientgrunnlag med og uten innføring av P + BR presenteres i tabellene under.

Tabell 19 Firmaets estimerte fordeling mellom behandlingsoalternativene dersom P + BR blir besluttet innført

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter som vil få behandling med P + BR	18	22	24	26	27
Antall pasienter som vil få behandling med BR	73	69	67	66	64

Tabell 20 Firmaets estimerte fordeling mellom behandlingsoalternativene dersom P + BR IKKE blir besluttet innført

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter som vil få behandling med P + BR	0	0	0	0	0
Antall pasienter som vil få behandling med BR	91	91	91	91	91

Legemiddelverket har vært i kontakt med klinikere som har estimert et noe høyere antall pasienter som aktuelle for B + BR på om lag 50 pasienter årlig. Legemiddelverket velger i tråd med dette å legge til grunn at 50 pasienter vil være aktuelle for behandling med P + BR årlig. Se Tabell 21. Dersom P + BR ikke innføres legger SLV til grunn samme pasientfordeling som firma har sendt inn, se Tabell 20.

Tabell 21 Legemiddelverkets estimerte fordeling mellom behandlingsoalternativene dersom P + BR blir besluttet innført

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter som vil få behandling med P + BR	50	50	50	50	50
Antall pasienter som vil få behandling med BR	41	41	41	41	41

Firma har lagt til grunn en kostnad på 927 316 NOK per pasient for P + BR og 223 227 NOK per pasient for BR, basert på deres innsendte base case. Legemiddelverket velger å legge til grunn de estimerte gjennomsnittlige legemiddelkostnadene hentet fra SLV sin hovedanalyse. Disse utgjør om lag 990 000 NOK for P + BR og 260 000 NOK for BR basert på maksimal AUP inkl. mva. Dersom LIS priser inkl. mva legges til grunn blir kostnadene om lag [redacted] for P + BR og om lag [redacted] for BR.

Basert på disse estimatene har Legemiddelverket beregnet følgende budsjettvirkning av å innføre P + BR:

Tabell 22 Budsjettvirkning av å innføre P + BR. Alle priser er angitt i NOK og inkl. mva.

	Basert på maks AUP	Basert på LIS priser
Legemiddelkostnader dersom P + BR innføres	60 397 811	[redacted]
Legemiddelkostnader dersom P + BR ikke innføres	23 931 749	[redacted]
<b>Budsjettvirkning av å innføre P + BR</b>	<b>36 466 063</b>	[redacted]

Dette er noe høyere enn firmaets estimat på om lag 16 millioner NOK. Dette skyldes i all hovedsak at Legemiddelverket har lagt til grunn at flere pasienter vil få behandling med P+BR, enn det firma har gjort, basert på tilbakemeldinger fra det kliniske miljøet.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med P + BR vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 36,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP priser. Budsjettkonsekvensen basert på LIS priser er estimert til om lag [redacted] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---

27. november 2020

Først og fremst vil vi takke Statens Legemiddelverk (SLV) for godt samarbeid og dialog under evalueringsprosessen. Til tross for at saksbehandlingen har tatt lengre tid enn estimert, setter vi pris på den grundige vurderingen som har blitt gjort. Vi ser på det som en styrke at SLV har involvert de kliniske ekspertene, og at det store medisinske behovet innen R/R DLBCL og norsk klinisk praksis gjenspeiles svært godt i denne rapporten. Vi har kun noen få punkter vi ønsker å kommentere på:

- **Komitévurdert (IRC) vs. utprøvervurdert (INV) PFS**

Vi vil understreke at SLVs valg av komitévurdert (IRC) fører til en konservativ estimat på PFS og følgelig bidrar til en dobling av i ICER (+260 000).

Roche har forståelse for at SLV har valgt å benytte komitévurdert PFS i denne rapporten, men mener at utprøvervurdert PFS er vel så plausibelt. Siden det er ca. 2 måneder forskjell mellom komité og utprøvervurdert median PFS i begge armer av studien er det ingenting som tyder på forventningsskjevhet mellom armene. Vi mener dermed at det ikke er klare holdepunkter for å velge den ene over den andre i dette tilfellet.

PFS kan i analysen enten vurderes av komite eller utprøver. I dette tilfellet har SLV valgt komitévurdert PFS. Hvilke av de to resultatene som vil reflektere norsk behandlingspraksis best er uklart. Vi mener dermed at den forventningsrette ICER ligger godt under ICER i SLVs hovedanalyse, og viser på en usikkerhet i SLVs hovedanalyse i form av at ICER forventes å være betydelig lavere (et sted mellom 270 000 og 530 000).

- **Cure modellering**

Roche valgte cure-mixture lognormal for å modellere langtidsoverlevelse. Vi mener at langtidsoverlevelse i DLBCL reflekteres best med denne metodikken. På tross av at SLV valgte en annen fremgangsmåte, er vi fornøyde med at SLV også har tatt høyde for langtidsoverlevelse i sin hovedanalyse. Vi mener at det er en styrke at forventet ICER ikke endres nevneverdig om man velger Roche eller SLVs fremgangsmåte.