Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_017: Venetoklaks (Venclyxto). Indikasjon II: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06-08-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnad-effektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål
Hurtig metodevurdering av legemiddelet Venclyxto (venetoklaks). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Venclyxto i henhold til bestilling: ID2018_017: Venetoklaks (Venclyxto). Indikasjon II: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi og godkjent preparatomtale.
Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Bakgrunn
Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) har markedsført indikasjon (MT) for behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos voksne som har fått minst én tidligere behandling. Den generelle kliniske effekten ved behandling av KLL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Det kan være aktuelt å erstatte bruk av signalveishemmere (først og fremst ibrutinib, men også noe idelalisib) med VR for om lag 30-40 pasienter hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis
Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med VR ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO, i studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. BR er også i bruk ved behandling av KLL i andre linje i Norge, men signalveishemmeren ibrutinib er første alternativ hos pasienter med fludarabin resistent sykdom. Pasienter som har påvist 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved diagnose mottar ibrutinib i første linje og mottar annen behandling som signalveishemmeren idelalisib i kombinasjon med rituksimab i andre linje.

Det er levert en kostnadsminimeringsanalyse ved en justert indirekte sammenligning mot ibrutinib ved behandling i andre linje, ettersom det er denne signalveishemmeren som først og fremst benyttes i norsk klinisk praksis. Den indirekte sammenligningen viser at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi, og kliniske eksperter støtter denne vurderingen. Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkninger i andre linje er egnet for å si noe om hvilken behandling som bør benyttes først etter tilbakefall hos de pasientene hvor begge behandlingene er aktuelle.
Innlevert dokumentasjon vurderer ikke relativ effekt av VR sammenlignet med andre behandlinger for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib. Kostnadseffektivitet mot idelalisib, eller behandling med både VR og ibrutinib i sekvens, er ikke vurdert.

Legemiddelverket mener at effekten av VR er godt dokumentert, men kostnadseffektivitet og relativ effekt er bare vurdert for deler av pasientpopulasjonen, dvs VR behandling vs ibrutinib hos pasienter som har mottatt minimum en tidligere behandling.

Alvorlighet og helsetap
Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad siden dette er en kostnadsminimeringsanalyse.

Usikkerhet i analysen
Det er usikkerhet rundt antallet pasienter som vil bli behandlet med VR årlig. Klinikere som Legemiddelverket har konferert skisserer at det kan være snakk om å behandle totalt 30 pasienter med VR årlig, men angir at det er vanskelig å anslå pasientantallet. Tall fra Reseptregisteret viser at 207 pasienter hentet ut ibrutinib i 2018, en økning på totalt 54 pasienter sammenlignet med året før. Legemiddelverket antar at om lag 60 nye pasienter med KLL årlig behandles med ibrutinib. Ibrutinib-salget kan enten representere pasienter som har fått minst én tidligere behandling for KLL, eller det kan være førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet; basert på klinikeruttalelser antar Legemiddelverket at disse pasientene som mottar ibrutinib fordeler seg 1:1 mellom de to gruppene. Legemiddelverket har derfor valgt å beregne budsjettkonsekvenser for et scenario der behandling med VR erstatter ibrutinib for 30 nye pasienter årlig i andre linje, men disse beregningene er svært usikre.

Denne metodevurderingen er en kostnadsminimeringsanalyse som vurderer hvorvidt VR kan antas å ha minst like god effekt og sikkerhet som ibrutinib monoterapi, og budsjettkonsekvensene er beregnet basert på en antagelse om at VR vil erstatte ibrutinib monoterapi i andre eller senere linjer dersom VR innføres. Det er beregnet en besparelse i år fem på om lag 11 millioner kroner (maks AUP) ved å erstatte ibrutinib med VR for disse pasientene. Det er knyttet usikkerhet til dette anslaget, ettersom behandlingstiden på ibrutinib er usikker og siden denne direkte påvirker budsjettberegningene. Dette diskuteres i rapporten.

Legemiddelverket har imidlertid også fått innspill fra det kliniske miljøet om at man ønsker å behandle med signalveishemmere som ibrutinib etter VR, eller motsatt, for de pasientene som skal ha videre behandling. Det er vanskelig å anslå både pasientantall og behandlingslengde ved en slik sekvensiell behandling med både signalveishemmer og VR. Dersom VR erstatter ibrutinib i andre linje og forskyver behandling med ibrutinib til tredje linje, vil utgiftene til behandling med ibrutinib i tredje linje påvirke de samlede budsjettkonsekvensene.
KLL er imidlertid en langsomvoksende sykdom og mange av pasientene er relativt eldre ved behandlingsstart etter diagnose, og dermed også ved behandlingsstart i senere linjer. Median alder ved diagnosetidspunkt for KLL er 72 år og det går median 3-5 år før behandling med VR startes, og det er kanskje ikke aktuelt med behandling med både signalveishemmer og VR for mange av pasientene. På bakgrunn av dette er det er grunn til å tro at legemiddelutgiftene til behandling med ibrutinib i tredje linje er lavere enn i andre linje, og i tillegg kan også behandlingstiden her være kortere enn i andre linje ettersom pasientene er eldre og sykere ved behandlingsstart.
Legemiddelverket har ikke hatt mulighet til å beregne kostnadseffektivitet ved å behandle med ibrutinib monoterapi etter VR.

Den aktuelle, markedsførte indikasjonen for VR omfatter alle pasienter som har fått minst en tidligere behandling for KLL, dvs at pasientene kan ha hatt eller ikke hatt 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved tidligere behandling. I norsk klinisk praksis mottar pasienter med disse forandringene ibrutinib i første linje, klinikere som Legemiddelverket har konferert antar at det dreier seg om lag om 30 pasienter som har disse forandringene og som mottar ibrutinib i første linje, men det er ukjent hvor mange av disse som mottar behandling i neste linje.

En metodevurdering av venetoklaks *monoterapi* ved en lignende indikasjon (ID2016_073, KLL der behandling med signalveishemmer har sviktet pga intoleranse eller progresjon) ble i 2017 avbestilt fordi man da antok at kun 4 pasienter årlig ville være aktuell for behandling. Salgstall fra Reseptregisteret viser imidlertid at 9 pasienter hentet ut minst en pakke venetoklaks i 2018 selv om denne bruken ikke er metodevurdert. Reseptregisteret viser videre i tillegg at 26 pasienter brukte signalveishemmeren idelalisib samme år, og Legemiddelverket antar at det meste av denne bruken skjer i kombinasjon med rituksimab hos pasienter som tidligere har mottatt ibrutinib.
Dersom VR innføres også for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib, antar Legemiddelverket at 10-30 pasienter kan være aktuelle for behandling i denne gruppen. En del av pasientene som har mottatt ibrutinib i første linje vil av ulike grunner antagelig ikke motta behandling (VR) i andre linje, men det er vanskelig å estimere hvor mange dette gjelder.
Ettersom disse pasientene allerede har mottatt ibrutinib, kan denne analysen (VR vs ibutinib) ikke informere om kostnadseffektivitet for denne gruppen.

Metodevurderingen belyser ikke kostnadseffektivitet for hele den aktuelle populasjonen eller for behandling i sekvens, men ettersom behandling av KLL etter tilbakefall med VR er vist minst like effektivt som behandling med ibrutinib monoterapi, så vil budsjettvirkninger i andre linje være egnet for å si noe om hvilken behandling som bør benyttes først etter tilbakefall hos de pasientene hvor begge behandlingene kan være aktuelle.

Den leverte kostnadsminimeringsanalysen kan i dette tilfellet ikke belyse de totale budsjettvirkningene fullt ut, dette skyldes at effekten av å behandle med ibrutinib og VR i sekvens ikke er tilstrekkelig undersøkt.

Dersom det senere kommer oppdaterte effektdata og/eller data for behandlingsvarighet kan dette påvirke vurderingen av kostnadseffektivitet relativt mellom VR og ibrutinib monoterapi.

Budsjettkonsekvenser
Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kombinasjonsbehandling med VR ved behandling av KLL hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling vil gi en *besparelse* på om lag 11 millioner NOK (maks AUP inkl mva) per år i år fem, sammenlignet med å gi

ibrutinib i samme behandlingslinje. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og tar ikke for seg kostnadene ved å eventuelt behandle med både VR og ibrutinib i sekvens.

For pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, vil det koste om lag 22,4-67,2 millioner kr (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib.

Dersom VR innføres bør det tas stilling til om man vil ta behandlingen i bruk for alle pasienter som skal starte eller som tidligere har brukt signalveishemmer, eller om VR kun skal tilbys i sekvens før ibrutinib hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling for KLL.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD 2
OPPSUMMERING 3
INNHOLDFORTEGNELSE 7
LOGG 9
ORDLISTE 10
1 BAKGRUNN 11
1.1 PROBLEMSTILLING 11
1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL) 11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP 12
1.4 BEHANDLING AV KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL), ANDRE-/TREDJELINJEBEHANDLING 13
1.4.1 Behandling med venetoklaks 13
1.4.2 Behandling med rituksimab 14
1.4.3 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 15
1.4.4 Komparator 17
1.4.5 Behandling med ibrutinib 17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT 19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER 19
2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (MAIC) 20
2.3 PÅGÅENDE STUDIER 22
3 PICO 24
3.1 PASIENTPOPULASJON 24
3.2 INTERVENSJON 25
3.3 KOMPARATOR 27
3.4 UTFALLSMÅL 29
3.4.1 Effekt 29
3.4.2 Bivirkninger 35
4 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE OG BUDSJETTKONSEKVENSER 39
4.1 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE AV VR MED IBR SOM KOMPARATOR 39

4.2 BUDSJETTKONSEKVENSER: 40

5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....44

REFERANSER.....48

APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (MAIC) 51

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN 65

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....69

LOGG

Bestilling:	ID2018_017: Venetoklaks (Venclyxto). Indikasjon II: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AbbVie
Preparat:	Venclyxto
Virkestoff:	Venetoklaks
Indikasjon:	Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.
ATC-nr:	L01XX52

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-03-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-10-2018
Klinikere kontaktet for første gang	05-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02-01-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11-02-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	02-01-2019
Rapport ferdigstilt:	30-05-2019 Opprettelse 06-08-2019: Behandlingsvarighet for komparator rettet fra 164 til 178 uker.
Saksbehandlingstid:	212 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 201 dager.
Saksutredere:	Ingrid Bettum Randi Krontveit Reidun Os Husteli (ferdigstillelse)
Kliniske eksperter:	Geir E. Tjønnfjord Peter A. Meyer

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.

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BR	Bendamustin + rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinase
IBR	Ibrutinib
IBR+BR	Ibrutinib + bendamustin + rituksimab
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPD	Pasientnivådata
iwCLL	International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison
MVA	Merverdiavgift
NCI	National cancer institute
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Refraktær/relapserende
RCT	Randomisert kontrollert studie
VR	Venetoklaks + rituksimab
TLS	Tumor lysis syndrom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket vurdert hvorvidt venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) med maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder har sammenliknbar effekt/sikkerhet som kontinuerlig behandling til progresjon med ibrutinib (Imbruvica) ved relapserende/refraktær (R/R) kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Legemiddelverket har vurdert en kostnadsminimeringsanalyse av de to behandlingsalternativene (VR og ibrutinib) sendt inn av AbbVie. Legemiddelverket bemerker at det innenfor indikasjonsordlyden for VR, er pasienter som ikke innebefattes av analysene gjort i denne metodevurderingen, dette beskrives nærmere i kapittel 3.1 – 3.3.

Legemiddelverket antar at det kan være aktuelt å behandle 30-60 pasienter med VR årlig, men pasientantallet er usikkert.

1.2 KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden og utgjør nær halvparten av alle tilfeller av leukemi hos pasienter over 65 år. Det er 250-300 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. KLL er en saktevoksende malign blodsykdom hvor kun rundt 20% av pasientene er behandlingstrengende ved diagnosetidspunkt. Median alder ved diagnosetidspunktet er ca 72 år og sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner, og mann/kvinne ratio er 1,5. KLL utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar mange år før sykdommen manifesterer seg. Familiær disposisjon for lymfoproliferativ sykdom er den eneste veldokumenterte risikofaktoren for å få KLL. KLL viser også store etniske forskjeller når det gjelder insidens (1). 5 års totaloverlevelse (OS) i Norge er 85% (2), men overlevelse avhenger at hvilket stadium sykdommen befinner seg på ved diagnosetidspunkt (Binet stadium). Mutasjoner som del(17p)/TP53 gir dårligere prognose med dårlig respons på behandling og kort overlevelse. Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende p53-signalvei. I underkant av 10% av pasientene som har behov for førstelinjebehandling har en slik mutasjonsstatus (1).

<u>Refraktær/relapserende sykdom:</u>
Ved tilbakefall anbefaler de nasjonale retningslinjene at det før valg av andrelinje og senere behandling bør skaffes en oversikt over tidligere gitt behandling, respons på tidligere behandling og remisjonsvarighet. Dette er for å unngå å gjenta tidligere behandling dersom behandlingen ikke har gitt tilfredsstillende respons. Undersøkelse av del(17p) og TP53 mutasjonsstatus bør gjøres før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter med del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje (1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. AbbVie har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å gjøre en vurdering av relativ effekt og sikkerhet mot relevant komparator ibrutinib i en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL), ANDRE-/TREDJELINJEBEHANDLING

1.4.1 Behandling med venetoklaks

- Indikasjon
  Venetoklaks har flere markedsførte indikasjoner:
  -Som monoterapi til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet.
  -Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.
  -I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.
  Det er sistnevnte indikasjon som er aktuell i denne metodevurderingen.
- Virkningsmekanisme
  Potent, selektiv hemmer av B-celle-lymfom (BCL)-2, et antiapoptotisk protein. Overekspresjon av BCL-2 er vist i KLL-celler hvor det medierer tumorcelleoverlevelse og er forbundet med kjemoterapiresistens. Venetoklaks binder seg direkte til BH3-bindingssetet hos BCL-2, fortrenger proapoptotiske proteiner som inneholder BH3-motiver, som BIM, for å initiere permeabilisering av mitokondriell yttermembran (MOMP), kaspaseaktivering og programmert celledød. I prekliniske studier har venetoklaks vist cytotoksisk aktivitet i tumorceller med overekspresjon av BCL-2.
  Venetoklaks som monotarapi har demonstrert høye responsrater i pasienter med KLL som har mottatt en rekke tidligere behandlinger. Kombinasjonen av venetoklaks og rituksimab (VR) gir en synergistisk effekt og bidro til å oppnå dyp remisjon (3).
- Dosering
  Behandling skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring i bruk av kreftlegemidler.
  Voksne: Startdosen er 20 mg 1 gang daglig i 7 dager. Dosen skal økes gradvis over 5 uker opp til daglig dose på 400 mg iht. dosetitreringsplanen:

Uke	Daglig dose (mg)
1	20
2	50
3	100
4	200
5	400

  Dosen økes gradvis for å redusere tumormasse og risikoen for tumorlysesyndrom.
  Post-titreringsdose i kombinasjon med rituksimab: 400 mg 1 gang daglig. Rituksimab bør administreres etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen og fått den anbefalte daglige dosen på 400 mg venetoklaks i 7 dager. Bør tas i 24 måneder fra syklus 1 dag 1 med rituksimab.

- Bivirkninger
  Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, anemi, lymfopeni. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperfosfatemi, hyperkalemi, hypokalsemi. Øvrige: Fatigue. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Infeksiøse: Sepsis, urinveisinfeksjon. Stoffskifte/ernæring: TLS, hyperurikemi. Undersøkelser: Økt blodkreatinin. Bivirkningene kan forekomme av alle grader, men frekvensen av grad ≥3 for hyperfosfatemi, øvre luftveisinfeksjon, diaré, oppkast, kvalme og fatigue er rapportert som vanlige (≥1/100 til <1/10), mens hyperurikemi, forstoppelse og økt kreatinin i blodet er rapportert som mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100).

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen (4).

1.4.2 Behandling med rituksimab

- Indikasjon
  Rituksimab har flere markedsførte indikasjoner, for denne metodevurderingen er følgende relevant.
  Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos voksne: i kombinasjon med kjemoterapi er indisert for pasienter med tidligere ubehandlet og residiverende/refraktær KLL. Begrensede data vedrørende effekt og sikkerhet hos pasienter som tidligere er behandlet med monoklonale antistoffer inkl. rituksimab, og hos pasienter refraktære overfor tidligere behandling med rituksimab pluss kjemoterapi.
- Virkemekanisme
  Bindes spesifikt til det transmembrane antigenet, CD20, et ikke-glykosylert fosfoprotein, lokalisert på pre-B- og modne B-lymfocytter. Rituksimabs Fab-domene bindes til CD20-antigenet på B-lymfocytter og rekrutterer derved immune effektorfunksjoner til å mediere B-celle lysering. Mulige celle-lyseringsmekanismer inkluderer komplementavhengig cellulær cytotoksisitet (CDC) og antistoffavhengig cellulær cytotoksisitet (ADCC).
- Dosering
  Rituksimab administreres etter at pasienten har fullført dosetitreringsplanen med venetoklaks og har mottatt den anbefalte daglige dosen på 400 mg venetoklaks i 7 dager.
  Rituksimab initieres etter uke 5 på dag 1 i syklus 1:
  - Syklus 1 = 375 mg/m^2 administrert IV
  - Syklus 2-6 = 500 mg/m^2 administrert IV

  Hver syklus er på 28 dager. Dosering er i overenstemmelse med SPC for rituksimab. Pasienter som har tolerert første rituksimab dose administrert IV, kan også gå over til s.c. administrering av fast dose på 1600 mg (uavhengig av kroppsoverflate).
- Bivirkninger ved KLL
  Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, leukopeni, febril nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Kvalme. Hud: Pruritus, utslett, alopesi. Immunsystemet: Infusjonsrelaterte reaksjoner, angioødem. Infeksiøse: Bakterieinfeksjoner, virusinfeksjoner, bronkitt. Undersøkelser: Lave IgG-nivåer. Øvrige: Asteni, feber, frysninger, hodepine. Vanlige (≥1/100 til <1/10):

Blod/lymfe: Anemi, pancytopeni, granulocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, dyspepsi, anoreksi, oppkast, dysfagi, stomatitt, forstoppelse, smerter i abdomen, irritasjon i hals. Hjerte/kar: Hjerteinfarkt, takykardi, arytmi, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon, hjertesykdom, atrieflimmer. Hud: Urticaria, svette, nattesvette, hudsykdom. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Sepsis, pneumoni, feberinfeksjon, herpes zoster, luftveisinfeksjon, soppinfeksjon, infeksjon av ukjent etiologi, akutt bronkitt, sinusitt, hepatitt B. Luftveier: Bronkospasme, rhinitt, økt hoste, dyspné, respiratorisk sykdom, brystsmerter. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, smerter, hypertoni, ryggsmerter, nakkesmerter. Nevrologiske: Svimmelhet, angst, parestesi, hypoestesi, agitasjon, insomnia, vasodilatasjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi, perifert ødem, ansiktsødem, økt LDH, hypokalsemi, vekttap. Øre: Tinnitus, øresmerter. Øye: Forstyrrelser i tåreutskillelsen, konjunktivitt. Øvrige: Tumorsmerter, flushing, malaise, forkjølelsessyndrom, fatigue, skjelving, multiorgansvikt.

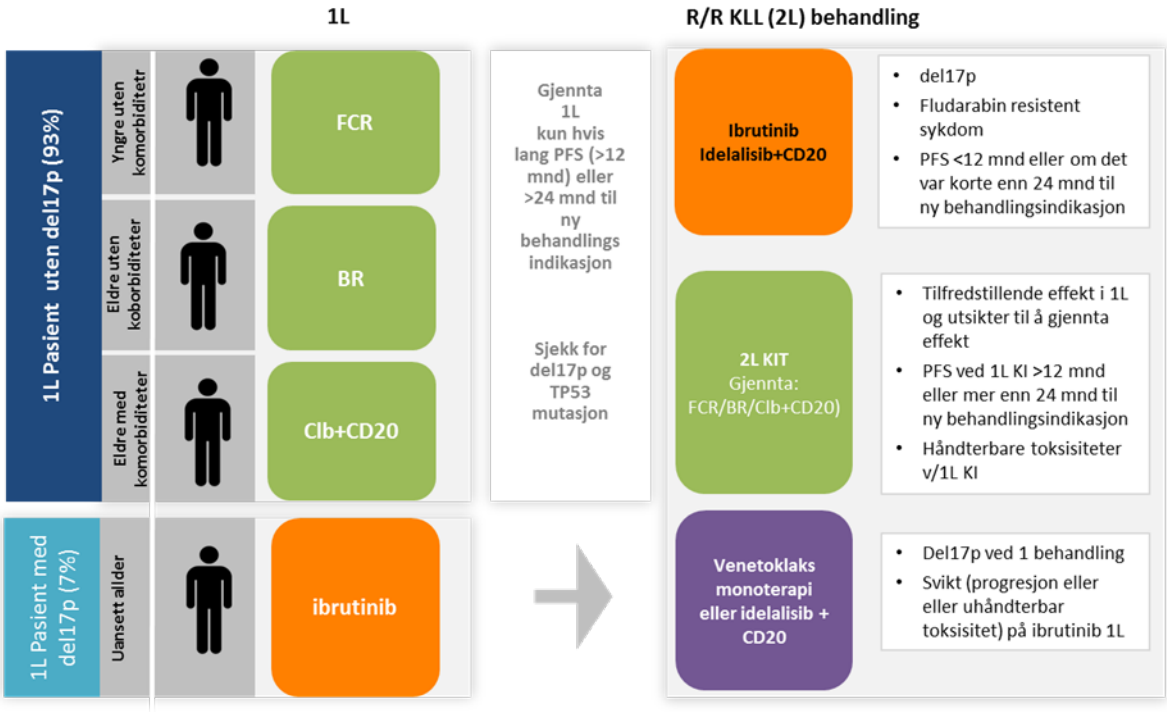
For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen (5).

1.4.3 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

KLL er en saktevoksende malign blodsykdom, kun rundt 20% av pasientene er behandlingstrengende ved diagnosetidspunkt. Opp mot 1/3 av pasientene vil aldri ha behov for behandling. Både førstelinjebehandling og behandling ved tilbakefall startes først når det oppstår behandlingsindikasjon i henhold til kriterier satt av National cancer institute (NCI) og International workshop on chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).

Ifølge handlingsprogrammet forekommer Del(17p) vanligvis i heterozygot form, men i ca 75 % av tilfellene foreligger samtidig en mutasjon i det bevarte *TP53*-allelet og samlet gir dette opphav til *p53*-dysfunksjon. Omlag halvparten av de ca 10 % av KLL pasienter som har *TP53* mutasjon har ikke *del17p.* Den cytotoksiske effekten av de fleste konvensjonelle medikamentene som benyttes ved behandling av KLL er avhengig av en fungerende *p53*-signalvei, og ved denne typen forandring er det derfor behov for målrettet behandling med signalveishemmere.

AbbVie har presentert følgende figur basert på anbefalinger fra «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer»* for å illustrere førstelinjebehandling og behandlingsalternativ ved tilbakefall etter førstelinjebehandling av KLL (R/R KLL) (1). Klinikere Legemiddelverket har konferert bekrefter denne fremstillingen:



Figur 1: Førstelinjebehandling og behandlingsalternativ ved tilbakefall etter førstelinjebehandling av KLL, illustrasjonen er laget av AbbVie. Forkortelser: FCR fludarabin, cyklofosfamid + rituksimab:, BR: bendamustin + rituksimab, Clb: klorambucil , KIT: kjemoimmunterapi

Legemiddelverket har identifisert følgende punkter fra de nasjonale retningslinjene for behandling av KLL, som er relevante for denne metodevurderingen.

- Pasienter med del(17p) og behandlingsindikasjon bør vurderes for behandling med signalveishemmere uavhengig av alder.
- Det anbefales at behandlingen som ble gitt som førstelinjebehandling gjentas hos pasienter som residiverer etter initialt å ha respondert med lang (>12 mnd) progresjonsfri overlevelse eller >24 mnd til ny behandlingsindikasjon. Anbefalingen baserer seg på klinisk erfaring og er ikke dokumentert ved kliniske studier.
- Det bør undersøkes for del(17p) og TP53-mutasjon før hver ny behandlingslinje. Andelen pasienter som del(17p) og/eller TP53-mutasjon øker for hver behandlingslinje.
- Pasienter som utvikler behandlingstrengende residiv før det er gått 12 måneder etter initial behandling med et fludarabinholdig regime, kan behandles med signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib, enten alene eller kombinert med anti-CD20 antistoff. Bendamustin i kombinasjon med rituximab kan være et alternativ. Tidligere ble også alemtuzumab brukt i behandlingen av disse pasientene, men denne behandlingen er ikke lenger alminnelig tilgjengelig (1).

Signalveishemmerne ibrutinib og idelalisib (+ rituksimab) er innført i spesialisthelsetjenesten. Idelalisib har en mer ugunstig bivirkningsprofil enn ibrutinib og benyttes i liten grad ved KLL.

Metodevurderingen utført av Legemiddelverket for venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) vurderer kun relativ effekt ved tilbakefall av (R/R) KLL der signalveishemmerne ibrutinib eller idelalisib benyttes i dag. Ibrutinib og idelalisib benyttet i en R/R KLL setting antas å være de legemidlene som vil fortrenges fra den aktuelle behandlingslinjen hvis VR besluttes tatt i bruk. Siden ibrutinib er det alternativet som benyttes i størst utstrekning, vil det hovedsakelig være ibrutinib som fortrenges. I tillegg vil det for noen pasienter være aktuelt å behandle med signalveishemmer i en sekvens etter VR (eller motsatt). Legemiddelverket bemerker at både ibrutinib og idelalisib er tatt i bruk på en slik måte per i dag, og at indikasjonsordlyden for gjeldende metodevurdering og omfanget av den vurderte kostnadsminimeringsanalysen ikke sammenfaller fullstendig. Legemiddelverket har beskrevet dette senere i rapporten, jfr kapittel 3.1-3.3.

1.4.4 Komparator

Legemiddelverket har akseptert å vurdere en kostnadsminimeringsanalyse med effekt/sikkerhet og kostnader for ibrutinib monoterapi som komparator for denne metodevurderingen. Ibrutinib har indikasjon ved R/R KLL som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR). AbbVie har for enkelhets skyld i sin analyse antatt lik effekt mellom ibrutinib med og uten tillegg av BR, med henvisning til en publisert indirekte sammenlikning som konkluderte med at å legge til BR til ibrutinib ikke forbedret PFS eller OS sammenliknet med ibrutinib monoterapi (6). Legemiddelverket har adressert denne tilnærmingen senere i rapporten, og har vurdert effekt/sikkerhet av VR versus både ibrutinib og ibrutinib + BR i denne metodevurderingen, ettersom dette har vært nødvendig for å gjennomføre den indirekte sammenlikningen for å vurdere effekt og sikkerhet. Det er kun ibrutinib monoterapi som er besluttet tatt i bruk i norsk klinisk praksis (beslutning 14.12.2015 (7)). Kostnader og budsjettkonsekvenser er derfor kun vurdert mot ibrutinib monoterapi.

1.4.5 Behandling med ibrutinib

- Indikasjon
  Ibrutinib har markedsførte indikasjoner for flere sykdommer; mantelcellelymfom (MCL) og Waldenströms makroglobulinemi (WM) i tillegg til KLL. For KLL har ibrutinib to markedsførte indikasjoner hvor sistnevnte er aktuell for denne metodevurderingen:
  -Som monoterapi til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
  -Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.
- Virkningsmekanisme
  Ibrutinib er en signalveishemmer, en tyrosinkinasehemmer. Legemiddelet er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som gir vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. BTK, som tilhører Tec-kinasegruppen, er et viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B-cellekreft, inkl. MCL, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), follikulært lymfom og KLL. Den sentrale rollen til BTK som signalsubstans via B-celleoverflatereseptorer gir aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning,

kjemotakse og adhesjon. Ibrutinib hemmer effektivt proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler in vivo, samt cellemigrasjon og substratadhesjon in vitro.

- Dosering
  Behandlingen skal innledes av og gjennomføres under tilsyn av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den.
  Kronisk lymfatisk leukemi (KLL): Voksne: Anbefalt dose, enten som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er 420 mg (3 kapsler) 1 gang daglig.
- *Bivirkninger*
  De vanligste grad 3/4-bivirkningene (≥5%) er nøytropeni, pneumoni, trombocytopeni og febril nøytropeni. Svært vanlige (≥1/10): Blod/lymfe: Nøytropeni, trombocytopeni. Gastrointestinale: Diaré, oppkast, stomatitt, kvalme, forstoppelse. Hjerte/kar: Blødninger, blåmerker. Hud: Utslett. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, sinusitt, hudinfeksjon. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelspasmer, muskel-skjelettsmerter. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Feber, perifert ødem. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Febril nøytropeni, leukocytose, lymfocytose. Hjerte/kar: Atrieflimmer, ventrikulær takyarytmi, subduralt hematom, epistakse, petekkier, hypertensjon. Hud: Urticaria, erytem, onykoklase. Immunsystemet: Interstitiell lungesykdom (inkl. fatal). Infeksiøse: Sepsis, urinveisinfeksjon. Nevrologiske: Perifer nevropati, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom, hyperurikemi. Svulster/cyster: Ikke-melanom hudkreft, basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom. Øye: Tåkesyn.

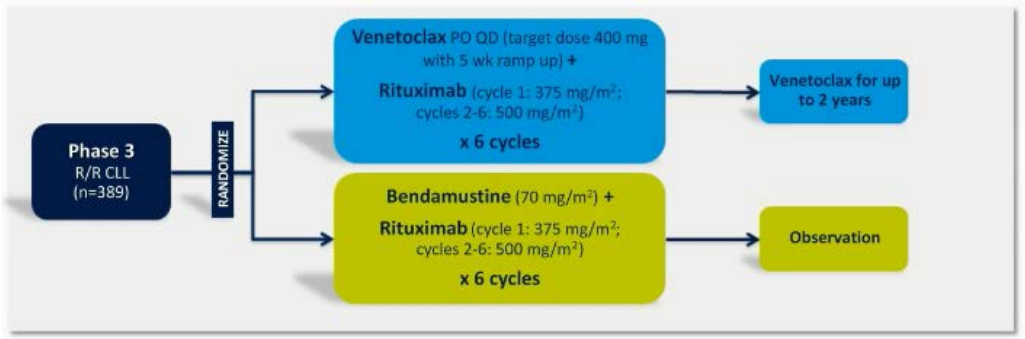
For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Imbruvica (8).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Det foreligger ikke head-to head studier mellom VR og signalveishemmer ved behandling av KLL i 2. linje eller senere linjer, og relativ effekt er derfor belyst ved hjelp av en indirekte sammenligning.
AbbVie har gjennomført et firedelt systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere litteratur på klinisk effekt, kostnadseffektivitet, livskvalitet og ressursbruk ved KLL. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innlevert dokumentasjon. I litteratursøket etter klinisk effekt, som er relevant for denne metodevurderingen, inneholdt søket både nyere og eldre behandlingsstrategier for pasienter med R/R KLL. Det ble identifisert 114 observasjonsstudier og 40 randomiserte kontrollerte studier (RCT) i søket på klinisk effekt. AbbVie skriver at blant de identifiserte studiene (RCT og observasjonsstudier) ble en studie for hver komparator inkludert dersom de rapporterte følgende: baseline pasientkarakteristika, Kaplan-Meier (KM) kurver for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), rapporterte utfall definert som i MURANO-studien og liknende oppfølgingstid som i MURANO (se Appendiks 1 for ytterligere informasjon om litteratursøket). Søket var svært vidt og omfatter behandlingsalternativer som ikke er aktuelle i den indirekte sammenlikningen av venetoklaks+rituksimab (VR) versus ibrutinib monoterapi (IBR) eller kombinasjonsbehandlingen ibrutinib + bendamustin + rituksimab (IBR+BR). AbbVie har i sin indirekte sammenlikning kun henvist til pivotalstudiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av ibrutinib ved KLL. To av disse studiene er randomiserte kontrollerte fase tre studier (HELIOS og RESONATE) (9, 10).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:
MURANO-studien (11) er en pivotal studie for godkjenningen av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab. MURANO er en Randomisert (1:1), multisenter, åpen fase-3 studie som evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) sammenlignet med bendamustin + rituksimab (BR) hos pasienter med tidligere behandlet KLL. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) evaluert av utprøver.



Primary endpoint	INV-assessed PFS
Major secondary endpoints	• IRC-CR → IRC-ORR → OS (hierarchical testing) • IRC-assessed PFS and MRD-negativity
Key safety endpoints	Overall safety profile, focusing on serious AEs and Grade ≥3 AEs
Interim analysis	Approximately 140 INV-assessed PFS events (75% of total information)

Figur 2: Studiedesign MURANO og endepunkter i studien

Inklusjonskriterier: behandlingstrengende R/R KLL, 1-3 tidligere behandlinger (inkludert minimum et behandlingsregime med cytostatika), ECOG funksjonsstatus 0-1, adekvat beinmargs-, nyre- og leverfunksjon. Pasienter som tidligere var behandlet med bendamustin kunne inkluderes hvis tidligere respons etter behandling hadde en varighet på minimum 24 måneder.

HELIOS-studien (10) er en av pivotal-studiene for godkjenningen av ibrutinib for voksne pasienter med R/R KLL eller SLL (small lymphocytic leukemia), med minst en tidligere behandling og målbar sykdom i lymfeknutene. Studien er en dobbelt blindet fase-3 studie som undersøkte effekt og sikkerhet av ibrutinib i kombinasjon med BR sammenliknet med BR.

Det primære endepunktet i studien var PFS vurdert av en uavhengig komite.

Inklusjons/eksklusjons kriterier: Pasienter med behandlingstrengende R/R KLL uten del17p eller TP53 mutasjon, ECOG funksjonsstatus 0-1, adekvat beinmargs-, nyre- og leverfunksjon.

RESONATE-studien (9) er en av pivotalstudiene for godkjenningen av ibrutinib for voksne pasienter med R/R KLL. Studien er en randomisert, åpen fase-3 studie som evaluerte effekt og sikkerhet av ibrutinib som monoterapi sammenliknet med oftumumab.

Det primære endepunktet i studien var PFS vurdert av en uavhengig komite.

Inklusjons/eksklusjons kriterier: Pasienter med behandlingstrengende R/R KLL. Studien inkluderte pasienter uten kjente mutasjoner og pasienter med del17p og del11p mutasjoner, ECOG funksjonsstatus 0-1.

2.2 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (MAIC)

Ettersom komparator i norsk klinisk praksis per nå er ibrutinib (IBR) som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin pluss rituksimab (BR) og det ikke finnes head-to-head kliniske studier, har AbbVie gjort

indirekte sammenlikninger for å etablere relativ effekt av VR vs. IBR og IBR + BR. AbbVie henviser til en publisert indirekte sammenlikning av RESONATE og HELIOS som konkluderte at å legge til BR til IBR ikke forbedret PFS eller OS sammenliknet med IBR monoterapi (6). Basert på denne analysen kan IBR likestilles med IBR+BR mhp på PFS og OS.

AbbVie har gjort Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC).

Basert på de tilgjengelige komparatorstudiene ble følgende analyser gjennomført:

- Ankret indirekte sammenlikning av VR mot IBR + BR basert på MURANO og HELIOS
- Ikke-ankret indirekte sammenlikning av VR mot IBR basert på MURANO og RESONATE

Analysene med resultater er grundig beskrevet i Appendiks 1.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon
Litteratursøket AbbVie har sendt med søknaden er ett år gammelt. Hverken den nyeste publikasjonen på oppfølgingsdata fra HELIOS-studien (Fraser et. al 2018 (12)) eller RESONATE-studien (Brown et. al 2018, (13)) er inkludert i søkeresultatet, da disse ble publisert etter at litteratursøket var utført. Data fra disse publikasjonene er benyttet i de indirekte sammenlikningene som ligger til grunn for metodevurderingen av VR vs IBR og VR vs IBR+BR.

Legemiddelverket har vurdert MURANO studien som relevant for denne metodevurderingen selv om det ikke benyttes en relevant komparator (signalveishemmer) for norsk klinisk praksis. VR armen i studien er brukt i en indirekte sammenlikning (MAIC). Det er en styrke at det er en randomisert, kontrollert studie. Legemiddelverket anser det som en svakhet at studien er åpen, da dette kan påvirke behandlingsvalg. Det primære endepunktet i studien er utprøvers vurdering av PFS. Dette kan utgjøre en svakhet ved at det kan gi en vurderingsgevinst til fordel for venetoklaks, men det er en styrke at PFS også ble evaluert av en uavhengig komite. Per i dag foreligger det oppfølgingsdata for 36 måneder, Legemiddelverket anser det som positivt at det foreligger studiedata med såpass lang oppfølgingstid. KLL er imidlertid en sykdom som i mange tilfeller har langsom progresjon, så oppfølgingsdata over tid er nødvendig for å evaluere effekt av behandlingen.

AbbVies beskrivelse av de indirekte sammenlikningene er fyldig og transparent og er gjort i henhold til anbefalt litteratur. Det er gjort omfattende forsøk på å finne effektmodifiserende og prognostiske faktorer og adressere bias. Det er likevel forhold som ulikheter i populasjoner og i det analytiske som introduserer usikkerheter i de relative effektestimatene og overførbarheten til klinisk praksis. Legemiddelverket mener innsendte indirekte sammenlikninger er usikre, men velger å anvende dokumentasjonen som utgangspunkt for metodevurderingen, se kap 3.4.1 og Appendiks 1: Indirekte sammenlikninger (MAIC).

2.3 PÅGÅENDE STUDIER

Protocol/ NCT number	Status/ phase	Study design	Indication	Regimen
M12-175/ NCT01328626	Active, not recruiting/ phase 1	Open-label, dose-escalation, multicentre	R/R CLL/SLL + NHL	Venetoclax monotherapy
M13-982/ NCT01889186	Active, not recruiting/ phase 2	Open-label, single-arm, multicentre	R/R CLL with del17p	Venetoclax monotherapy
M14-032/ NCT02141282	Active, not recruiting/ phase 2	Open-label, non-randomised, multicentre	R/R CLL (BCR pathway inhibitor failures)	Venetoclax monotherapy
M13-365/ NCT01682616	Active, not recruiting/ phase 1b	Open-label, dose-escalation, multicentre	R/R CLL/SLL	Venetoclax + Rituximab
GP28331/ NCT01685892	Active, not recruiting/ phase 1b	Open-label, dose-finding, multicentre	R/R or 1L CLL	Venetoclax + Obinutuzumab
GO28440/ NCT01671904	Active, not recruiting/ phase 1b	Open-label, dose-escalation, multicentre	R/R or 1L CLL	Venetoclax + bendamustine + rituximab
MURANO M11-400/ GO28667/ NCT02005471	Active, not recruiting/ phase 3	Open-label, randomised, multicentre	R/R CLL	Venetoclax + rituximab vs bendamustine + rituximab
CLL14/ BO25323/ NCT02242942	Active, not recruiting/ phase 3	Open-label, randomised, multicentre	1L CLL unfit	Venetoclax + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil
GAIA NCT02950051	Recruiting/ phase3	Open-lablel Randomized, Multicentre,	1L CLL fit	FCR/BR vs. Rituximab+ venetocalx vs. obinutuzumab+ibrutinib +venetoclax vs. venetoclax +ibrutinib

VENICE 1 NCT02756611	Active, not recruiting/ phase 3b	Open-label, single arm, multi sentre	R/R CLL with and without del17p	Venetoclax monotherapy
VENICE 2 NCT02756611	Active, not recruiting/ phase 3	Open-label, single arm, multi sentre	R/R CLL	Venetoclax monotherapy

3 PICO[1]

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis
I norsk klinisk praksis er median alder ved diagnosetidspunktet av KLL ca 72 år. En del pasienter med KLL vil aldri bli behandlingstrengende. Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer, vil pasienter uten del(17p)/TP53 mutasjon ved førstelinjebehandling behandles med ulike kombinasjoner av kjemoimmunterapi. De ulike behandlingsalternativene ved R/R KLL er beskrevet i kapittel 1.4.3. Aktuell populasjon i norsk klinisk praksis som er relevant for denne metodevurderingen er pasienter som behandles med signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) i 2. linje eller senere linjer. En del av pasientene har også mottatt ibrutinib i første linje.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
Median alder i MURANO studien var 65 år (variasjon: 22 til 85), 74 % var menn og 97 % var hvite. Median tid siden diagnose var 6,7 år (variasjon: 0,3 til 29,5). Median tidligere behandlingslinjer var 1 (variasjon: 1 til 5), og inkluderte alkylerende legemidler (94 %), anti-CD20 antistoffer (77 %), B-cellereseptor-signalveishemmere (2 %) og tidligere purinanaloger (81 %, inkludert 55 % FCR). Ved baseline hadde 46,6 % av pasientene én eller flere lymfeknuter ≥ 5 cm og 67,6 % hadde ALC ≥ 25 x 10^9/l. En 17p-delesjon ble detektert hos 26,9 % av pasientene, *TP53*-mutasjoner hos 26,3 %, 11 q-delesjon hos 36,5 % og ikke-mutert *IgVH*-gen hos 68,3 %. Median oppfølgingstid for primær analyse var 23,8 måneder (variasjon: 0,0 til 37,4 måneder) og 36 måneder for oppdatert analyse.

Tabellen under gir en oversikt over pasientkarakteristika i de to behandlingsarmene i MURANO studien.

Tabell 1: Pasientkarakteristika i de to armene i MURANO studien. Tabell er laget av AbbVie.

Status	Venetoclax + Rituximab (N=194)	Bendamustine + Rituximab (N=195)
Age, median (range), years	64.5 (28–83)	66.0 (22–85)
Lymphocyte count (×10^9/L), median (range)	43.1 (0.3–703)	54.7 (0.3–536)
Del(17p)*, n/N (%)	46/173 (27)	46/169 (27)
Unmutated IGHV*, n/N (%)	123/180 (68)	123/180 (68)
Mutated TP53*, n/N (%)	48/192 (25)	51/184 (28)
Number of prior therapies, n (%)		
1	111 (57)	117 (60)
2	57 (29)	43 (22)
3	22 (11)	34 (17)
>3	4 (2)	1 (1)
Prior therapies, n (%)		
Alkylating agent	182 (93)	185 (95)
Purine analog	157 (81)	158 (81)
Anti-CD20 antibody	153 (78)	148 (76)
B-cell receptor pathway inhibitors	5 (3)	3 (2)

[1] Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

KLL pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon har den dårligste prognosen. Av pasientene i MURANO studien hadde 26,9 % del17p og 26,3 % hadde TP53 mutasjon. Det er kjent at pasienter med del17p/TP53 responderer dårligere på behandling med kjemoimmunterapi enn pasienter uten denne mutasjonen. Denne kromosomale endringen/mutasjonen er også effektmodulerende for ibrutinib som er komparator. Ibrutinib studien HELIOS ekskluderte pasienter med del17p, mens denne pasientgruppen ble inkludert i RESONATE eller de tidlige fase I/II studiene PCYC-1102-CA og PCYC-1103-CA for ibrutinib.

I HELIOS-studien var også majoriteten av pasientene tidligere behandlet med cytostatika og antistoffer mot CD20 (alkylerende legemidler 95%, purinanaloger 71%, anti-CD20 70%). Dette var også tilfelle for pasienter i RESONATE-studien (alkylerende legemidler 93%, purinanaloger 85%, anti-CD20 94%).

Relevante ulikheter i de ulike studiene vurderes og tas høyde for i den indirekte sammenligningen som beskrives i appendiks 1.

Legemiddelverkets vurdering
Pasientene i MURANO studien er noe yngre enn det som kan forventes i norsk klinisk praksis. Median alder ved diagnosetidspunkt er 72 år, Legemiddelverket er usikker på om pasientene som får tilbakefall vil være eldre eller yngre enn dette. Legemiddelverket har vurdert det dithen at det ikke er av betydning i denne metodevurderingen, da alder i MURANO-studien og komparatorstudiene har likere alder. Del(17p)/TP53 mutasjon er en viktig effektmodifiserende faktor som må tas hensyn til ved en indirekte sammenlikning. HELIOS studien har ikke inkludert pasienter med del(17p) eller TP53 mutasjon. Dette gir en usikkerhet i en indirekte sammenlikning av resultatene fra HELIOS-studien og MURANO-studien. De fleste pasientene hadde tidligere mottatt kjemo/immunterapi, kun et fåtall pasienter hadde mottatt signalveishemmer tidligere.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis
Legemiddelverket antar at pasienter med R/R KLL i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med VR i henhold til preparatomtalen, altså voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling. Disse pasientene kan ha hatt eller ikke hatt 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved tidligere behandling. Dagens nasjonale retningslinjer gir anbefalinger for bruk av signalveishemmere. Det antas at VR ved finansiering vil erstatte signalveishemmer i aktuelle linje. Legemiddelverket antar i tillegg at det vil være aktuelt å behandle med signalveishemmer og VR i sekvens dersom VR innføres.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)
I MURANO studien ble pasienter med KLL behandlet med venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) i inntil 2 år fra dag 1 i syklus 1 (11).

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket antar at VR vil benyttes i henhold til indikasjon og preparatomtalen, og at behandling vil avsluttes etter maksimalt to år. Legemiddelverket antar at behandling med signalveishemmer i andre linje eller senere linjer, slik som beskrevet i de nasjonale retningslinjene, vil bli erstattet i denne linjen dersom VR finansieres.

Legemiddelverket antar at man i klinisk praksis også vil ønske å behandle med signalveishemmere som ibrutinib etter VR (eller motsatt for de pasientene som allerede har mottatt ibrutinib), dvs sekvensbehandling. KLL er en langsomvoksende sykdom og mange av pasientene er relativt eldre ved behandlingsstart etter diagnose, og dermed også ved behandlingsstart i senere linjer. Median alder ved diagnosetidspunkt for KLL er 72 år og det går median 3-5 år før behandling med VR startes, og det er kanskje ikke aktuelt med behandling med både signalveishemmer og VR for mange av pasientene. Resultatene fra MURANO studien som presenteres under i kapittel 3.4.1, viser at 71% av pasientene på VR fremdeles ikke hadde progrediert etter en oppfølgingstid på 3 år, dette taler også for at pasientene vil være relativt eldre når de progredierer og videre behandling vurderes.

I tillegg til kombinasjonsregimet med rituksimab, har *venetoklaks monoterapi* også følgende to indikasjoner:

-Som monoterapi til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med hemmer av B-cellereseptor-signalvei er ansett som uegnet eller har sviktet.

-Som monoterapi til behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos voksne, der behandling med både kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet.

Sistnevnte indikasjon, venetoklaks monoterapi ved behandling av KLL i fravær av 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, der behandling med *både* kjemoimmunterapi og hemmer av B-cellereseptor-signalvei har sviktet (dvs behandling med venetoklaks i 3. linje eller senere), vil ikke være aktuell i norsk klinisk praksis dersom kombinasjonsbehandling med VR erstatter behandling med signalhemmerne ibrutinib og idelalisib i 2. linje (eller senere linje).
Venetoklaks monoterapi har også indikasjon for behandling av pasienter med KLL og 17p-delesjon eller TP53-mutasjon, der behandling med signalveishemmer (ibrutinib) er ansett som uegnet eller har sviktet. En metodevurdering av denne bruken (ID2016_073) ble avbestilt av Bestillerforum i mai 2017, ettersom man antar at det årlig kun er aktuelt å behandle 4 pasienter med venetoklaks monoterapi etter at signalveishemmer har sviktet grunnet intoleranse eller progresjon. Salgstall fra Reseptregisteret viser imidlertid at 9 pasienter hentet ut minst en pakke venetoklaks i 2018 selv om denne bruken ikke er metodevurdert. Reseptregisteret viser videre i tillegg at 26 pasienter brukte signalveishemmeren idelalisib samme år, og Legemiddelverket antar at det meste av denne bruken skjer i kombinasjon med rituksimab hos pasienter som tidligere har mottatt ibrutinib.

Dersom VR innføres til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling, så antar Legemiddelverket oppsummert at kontinuerlig behandling med venetoklaks monoterapi ikke vil være aktuelt i norsk klinisk praksis.

Norske klinikere opplyser om at en del (50-60%) pasienter vil oppnå komplett remisjon ved behandling med VR etter ca ett år, og at det kan være et alternativ å avslutte behandling av disse pasientene ved komplett remisjon. Det foreligger ikke resultater fra slik behandling fra kliniske studier, behandlingstiden i MURANO studien var to år. Legemiddelverket har forholdt seg til markedsført indikasjon og benyttet en

behandlingsvarighet på 24 måneder ved beregning av budsjettkonsekvenser, men bemerket at kortere behandlingstid vil kunne påvirker budsjettkonsekvensene i form av besparelser.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det er to grupper pasienter med R/R som det er aktuelt å behandle med VR, og det er ulike behandlinger som VR forventes å erstatte/forskyve i de to gruppene av pasienter:

1: Pasienter med KLL som har fått tilbakefall etter førstelinjebehandling, disse kan behandles med signalveishemmere (i størst grad ibrutinib), gitt en rekke forutsetninger, blant annet hvis undersøkelser avdekker del(17p) mutasjon (se kapittel 1.4.3 for fullstendig behandlingsalgoritme fra handlingsprogrammet).
Behandlingsvarighet ibrutinib:
Norske klinikere som Legemiddelverket har konferert antar at median behandlingstid med ibrutinib for disse pasientene er om lag 5 år, men dette er usikkert ettersom det ikke foreligger data på dette.

2: Pasienter som har påvist 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved diagnose. Disse mottar ibrutinib i første linje og deretter annen behandling som signalveishemmeren idelalisib i kombinasjon med rituksimab i andre linje. Noen pasienter mottar også venetoklaks monoterapi, men denne behandlingen er ikke metodevurdert.
Behandlingsvarighet:
Norske klinikere som Legemiddelverket har konferert antar: *«Snaut 10% har p53 dysfunksjon ved diagnose og trenger primærbehandling med B-celle pathway inhibitor, median behandlingsvarighet 3 år. Disse pasientene vil være aktuelle kandidater til andrelinjebehandling med venetoklax. Andre vil kunne være kandidater for venetoklax som tredjelinjebehandling, median 5 år til behandlingsoppstart* (?)».

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

1: Pasienter med KLL som har fått tilbakefall etter førstelinjebehandling:
I den indirekte sammenlikningen som er sendt inn av AbbVie, er det gjort en sammenlikning av effekt og sikkerhet av VR versus IBR, det er også gjort en sammenligning av VR vs ibrutinib i kombinasjon med BR. Den kliniske dokumentasjonen for relativ effekt sendt inn av AbbVie baserer seg på to studier, RESONATE (9) og HELIOS (10). I RESONATE studien behandles pasientene i ibrutinib armen med ibrutinib monoterapi frem til progresjon. I HELIOS studien behandles de med ibrutinib + BR frem til progresjon. Det er kun ibrutinib monoterapi som er besluttet tatt i bruk i Norge.

Behandlingsvarighet:
Ved beregning av kostnader ble PFS fra studien PCYC-1102-CA brukt som proxy for behandlingslengde (14). Etter en oppfølgingstid på 5 år var median PFS 51 mnd i denne studien.

2: Pasienter som har påvist 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved diagnose:

Det er ikke levert dokumentasjon som belyser relativ effekt for denne populasjonen, og det er også vanskelig å sammenligne behandlingstid i de relevante regimene; både idelalisib kombinasjonsbehandling og venetoklaks monoterapi gis kontinuerlig frem til progresjon, mens VR gis i maks to år. Det har ikke blitt forelagt tall for behandlingslengde for idelalisib kombinasjonsbehandling, men median PFS i en fase III studie ved R/R KLL var 19,4 måneder (15). Idelalisib behandling er forbundet med bivirkninger som kan føre til kortere behandling enn frem til progresjon, og bytte til annen behandling kan kanskje være aktuelt for noen av disse pasientene. Median PFS ved monoterapi venetoklaks etter svikt på signalveishemmeren ibrutinib var 24,7 mnd i en studie (16).

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket vurderer at VR kan være et klinisk relevant alternativ til begge de omtalte gruppene av pasienter med R/R KLL.

1: Pasienter med KLL som har fått tilbakefall etter førstelinjebehandling:
AbbVie henviser til en publisert indirekte sammenlikning av RESONATE og HELIOS som konkluderte at å legge til BR til ibrutinib ikke forbedret PFS eller OS sammenliknet med ibrutinib monoterapi (6). Basert på forelagte og egne analyser vurderer Legemiddelverket at ibrutinib monoterapi kan likestilles med ibrutinib + BR mhp på PFS og OS. Denne vurderingen beskrives ytterligere i den indirekte sammenligningen i kapittel 3.4.1 og i appendiks 1.
Legemiddelverket aksepterer signalveishemmeren ibrutinib, som er vedtatt tatt i bruk som monoterapi ved R/R KLL, som den relevante komparatoren for denne populasjonen. Ibrutinib gis til progresjon, dette skiller seg fra VR som har et fast behandlingsregime på maksimalt to år. VR kan således gi den aktuelle pasientpopulasjonen en behandlingsfri periode.

Behandlingsvarighet ibrutinib:
PCYC-1102-CA var en åpen fase Ib/II studie som inkluderte 132 pasienter med behandlingstrengende KLL eller SLL (small lymphocytic lymphoma), disse kunne være behandlingsnaive (31 pasienter) eller ha mottatt en eller flere tidligere behandlinger (85 pasienter). 27% av pasientene i ITT populasjonen hadde del(17p), mens andelen var 34% i R/R KLL/SLL. PCYC-1102-CA var en dosefinnende studie, og pasientene fikk enten ibrutinib 420 mg eller 840 mg daglig, og senere ble det gitt MT for doseringen 420 mg daglig. Pasienter som hadde mottatt minimum 6 sykluser uten tegn på sykdomsprogresjon, kunne inkluderes i oppfølgingsstudien PCYC-1103 (14, 17).
Det var 51 pasienter i studien som hadde R/R KLL og som fikk 420 mg daglig. Ibrutinib ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Etter en median oppfølgingstid på 61,5 mnd var median PFS 51 mnd for pasientene med R/R KLL/SLL. For pasienter med R/R KLL/SLL og del(17p) var imidlertid median PFS 26 mnd. Dette resultatet i tillegg til studiedesignet (åpen fase Ib/II studie) bringer usikkerhet rundt estimatet for behandlingsvarighet med ibrutinib som er lagt inn i AbbVies beregning.

Legemiddelverket har valgt å se på RESONATE studien for behandlingsvarighet med ibrutinib, og regner denne som relevant ettersom den inngår i den indirekte sammenligningen av relativ effekt, og fordi det var resultater fra RESONATE studien som inngikk i metodevurderingen som ligger til grunn for at ibrutinib

nå er finansiert ved aktuell indikasjon (18). Denne studien inkluderte behandlingstrengende pasienter med KLL eller SLL med minst en tidligere behandling og uegnet for behandling med purinanalog (pga resistens eller del17p).

Etter en oppfølgingstid på 44 md i fase III studien RESONATE var median varighet av ibrutinib behandling 41 md, og 46% av pasientene sto fremdeles på behandling ved dette datakuttet. Behandlingen var avsluttet pga progresjon for 27% av pasientene (19). Også her ble det sett en trend mot lavere PFS hos pasienter med TP53-mutasjon.

2: Pasienter som har påvist 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved diagnose:
Det er som sagt ikke levert dokumentasjon som belyser relativ effekt for denne populasjonen, og Legemiddelverket kan ikke gjøre andre beregninger enn rene kostnadsoverslag; her er behandlingstid for komparator sentralt.
Legemiddelverket er ikke forelagt tall for behandlingslengde for idelalisib kombinasjonsbehandling, men median PFS i en fase III studie ved R/R KLL var 19,4 måneder (15). Idelalisib behandling er forbundet med bivirkninger som kan føre til kortere behandling enn frem til progresjon, og bytte til annen behandling kan kanskje være aktuelt for noen av disse pasientene.
Median PFS ved venetoklaks monoterapi etter svikt på signalveishemmeren ibrutinib er 24,7 md (16). Progresjonsfri overlevelse er ikke nødvendigvis lik tiden på behandling. Legemiddelverket vurderer at median PFS i idelalisib og venetoklaks monoterapi studiene er i samsvar med innspill norske klinikere har gitt på dette punktet.

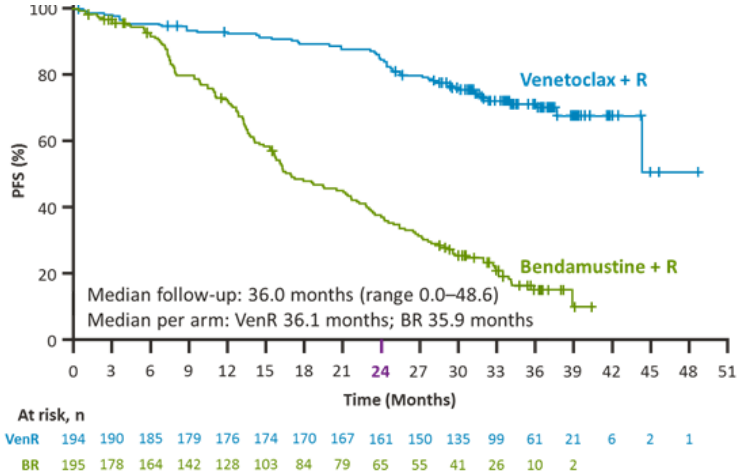
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Hovedanalysen av MURANO var en predefinert interimsanalyse og ble gjennomført med data cut-off dato den 8. mai, 2017. Resultatene fra interim analysen er publisert (11). En oppdatert effektanalyse med data-cut off dato ble gjennomført 8. mai 2018 og data fra dette datakuttet er grunnlaget for denne metodevurderingen. Median oppfølgingstid var på 36 mnd. (varians: 0,00-48,6).

MURANO-studien viste at VR førte til en signifikant bedre klinisk effekt enn BR med et fiksert behandlingsregime. Median PFS var ikke nådd for VR armen ved en median oppfølgning på 36 mnd., mens median PFS for BR armen ble nådd etter 17 mnd. VR reduserte risikoen for progresjon eller død med 84 % (HR=0,16; 95 %, KI: 0,12, 0,23; P<0,001). Tre års PFS estimatet for VR var 71% mens det for BR var 15%. Figuren under viser Kaplan-Meier kurver og opp til 3-års PFS estimater.



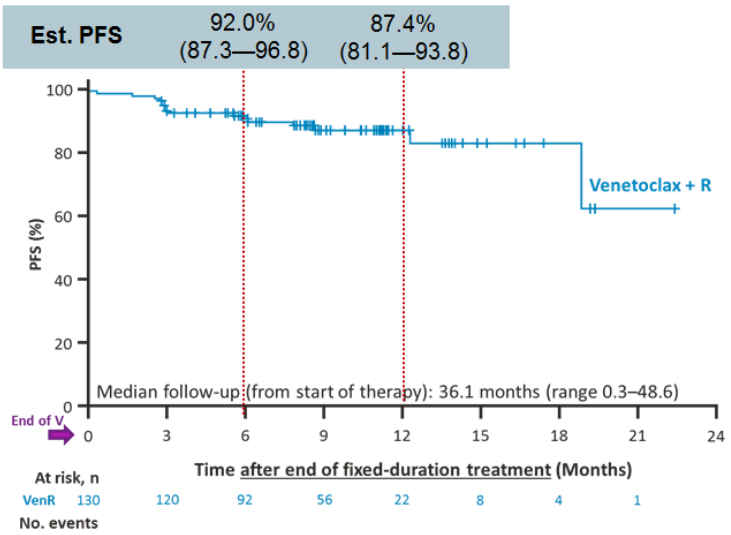
84% reduction in the risk of progression or death with VR vs BR (HR=0.16; 95% CI: 0.12, 0.23; P <0.0001)

Landmark PFS estimate	VR	BR
1-Year	93%	73%
2-Year	85%	37%
3-Year	71%	15%

Figur 3 Venstre: Kaplan-Meier-kurver av utprøver vurdert PFS (ITT populasjon) i MURANO. Høyre øverst: Hasard ratio. Høyre nederst: PFS estimatene for VR vs. BR ved 1, 2 og 3 år.

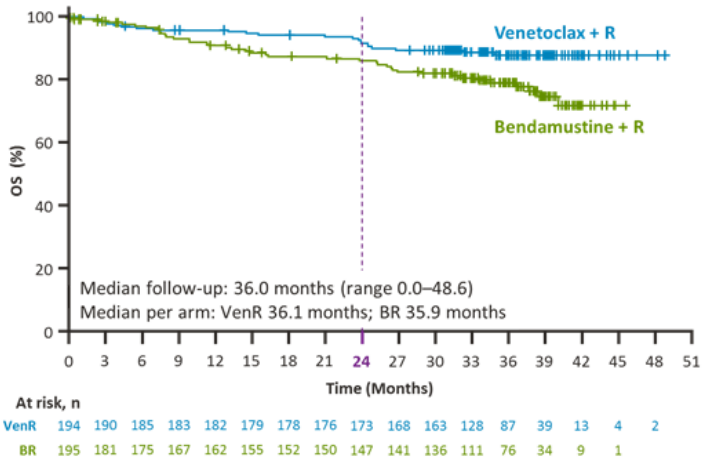
AbbVie har gjort analyser av dataene ved tidspunktet for knekken i KM kurven for VR armen ved 24 måneder for å undersøke om dette kunne skyldes seponering av VR. Det forekommer 7 hendelser mellom dag 736-760 (ca. på 24 mnd). Venetoklaks har en fem ukers doseopptrapping før rituksimab startes slik at behandling med venetoklaks vil pågå i 25mnd+1 uke. Knekken i kurven samsvarer derfor ikke med stopp i venetoklaksbehandlingen.

VR kombinasjonen førte også til høye responsrater med dype og vedvarende remisjoner selv etter at 2 års behandling var avsluttet. PFS estimatet for pasienter som både hadde gjennomført 24 måneders behandling og som var fulgt videre opp etter stopp i behandlingen ved datakutt 8. mai 2018 (median tid på behandling var 36 mnd) var 87,4 %, 16 av de 130 pasientene som hadde fullført 2 års behandling ved datakuttet hadde progrediert ett år etter at behandlingen hadde stoppet som vist i figuren under.



Figur 4 Kaplan-Meier-kurve av PFS etter avsluttet behandling (datakutt 8. mai 2018). Tid 0 representerer her tidspunktet for avsluttet venetoklaks-behandling (24 mnd+5 uker etter studiestart).

Median total overlevelse var ikke nådd i VR eller BR armen etter median tid med oppfølgning på 36 mnd. 3-års estimatene for totaloverlevelse for VR var 87,9% (95% KI: 83,1-92,7) og for BR 79,5% (95% KI: 73,3-85,6). VR viste dermed en klinisk relevant overlevelsesfordel vs. BR, vist i figuren under. Denne forskjellen var tydelig på tross av at det var 47% (91/195) av pasienten i BR armen som progredierte og fikk ny behandling, 55 med ibrutinib, ved progresjon. I VR armen var det kun 14% (27/194) som måtte ha ny behandling ila 3 års oppfølgning. Ut av disse mottok 16 pasienter ibrutinib.



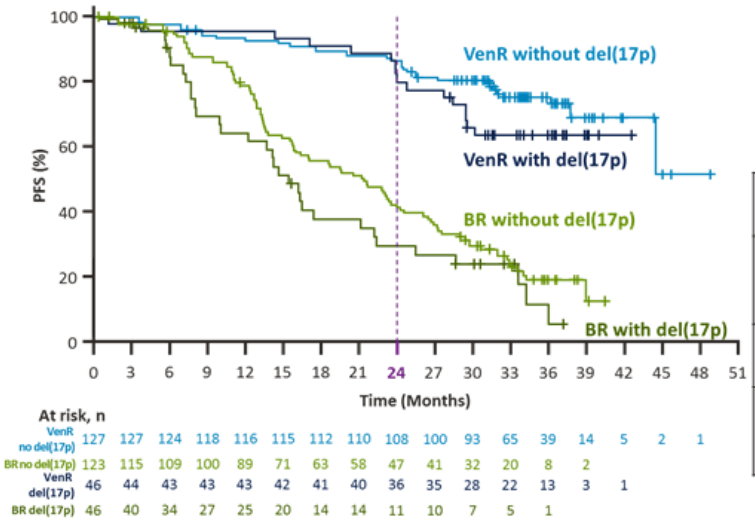
	VenR (n=194)	BR (n=195)
Events, n (%)	22 (11.3)	39 (20.0)
Median OS, months	NR	NR
HR (95% CI) Stratified p-value*	0.50 (0.30–0.85) **p=0.0093†**	
2-year OS, % (95% CI)	92.1 (88.3–95.6)	86.5 (81.5–91.6)
3-year OS, % (95% CI)	87.9 (83.1–92.7)	79.5 (73.3–85.6)

- Difference seen despite 47% (91/195) of BR pts receiving follow up anti-CLL treatment, including 55 who received ibrutinib monotherapy.
- Only 14% [27/194] of pts in the VR arm received follow up anti-CLL treatment

Figur 5 Kaplan Meier-kurver for total overlevelse (ITT-populasjon) i MURANO. Figur laget av AbbVie.

Studien tillot i utgangspunktet ikke cross-over fra BR til VR armen, men etter interimanalysen (ved en median oppfølgingstid på 23,8 mnd) ble et protokolltillegg utformet slik at dette ble tillatt.

Del17p/TP53 mutasjon er en kjent viktig effektmodifiserende og prognostisk faktor. KM-kurven av utprøvervurdert PFS stratifisert på tilstedeværelsen av del17p viser at VR har tilnærmet lik effekt uavhengig av om pasienten har del17p eller ikke. 3-års PFS for VR uten del17p var 75,5 % (95% KI: 67,7-83,4) mens det for pasienter med del17p var 64,0% (95% KI: 49,9-78,2). Uten del17p var 3års PFS estimater for BR 19,7% (95% KI:11.8-27.6) mens med del17p var det 6,1% (95% KI: 0,0-17,1).



	Without del(17p)		With del(17p)	
	VenR n=127	BR n=123	VenR n=46	BR n=46
Events, n (%)	32 (25.2)	89 (72.4)	16 (34.8)	32 (69.6)
Median PFS, months	NR	21.4	NR	15.4
VenR del(17p) vs BR del(17p): HR=0.22 (95% CI: 0.12–0.42), p<0.0001				
3-year PFS, % (95% CI)	75.6 (67.7–83.4)	19.7 (11.8–27.6)	64.0 (49.9–78.2)	6.1 (0.0–17.1)

Figur 6 Venstre: Kaplan-Meier-kurve av utprøver vurdert PFS (intent –to-treat populasjon) i MURANO stratifisert på tilstedeværelse av del17p. Høyre: beskrivelse av PFS rater i de to gruppene. Figur laget av AbbVie.

Indirekte sammenlikninger (MAIC)

Komparator i MURANO studien er ikke i samsvar med norsk klinisk praksis. AbbVie har derfor gjort indirekte sammenlikninger. Metodikk, resultater og vurdering oppsummeres kort nedenfor. Se Appendiks 1: Indirekte sammenlikninger (MAIC) for nærmere beskrivelse med resultater og vurdering av analysene.

AbbVie valgte å bruke å bruke en populasjonsjustert metode (MAIC) for de indirekte sammenlikningene. Det spesifikke målet for MAIC analysen var å estimere den komparative effekten av VR blant pasienter med R/R KLL med hensyn til progresjonsfri overlevelse (PFS), total overlevelse (OS), totale responsrate (ORR), komplett respons (CR) og delvis respons (PR) versus ibrutinib + BR (IBR + BR) og ibrutinib monoterapi (IBR).

Det ble gjort to analyser:

1) En ankret analyse hvor VR sammenliknes med IBR+BR gjennom en felles BR arm i MURANO og ibrutinib-studien HELIOS (Fraser 2016).
2) En ikke-ankret analyse hvor VR sammenliknes med IBR ved å benytte ibrutinib-studien RESONATE (Byrd 2017) uten felles komparatorarm

Resultater fra AbbVies analyser er vist i Appendiks 1: Indirekte sammenlikninger (MAIC).

For endepunktene utprøvervurdert PFS, ORR, CR og PR samt OS, konkluderer AbbVie med følgende:

1) VR er ikke dårligere enn IRB+BR med hensyn på effekt (ankret MAIC via BR)
2) VR er ikke dårligere enn IRB med hensyn på effekt med IBR monoterapi (ikke-ankret MAIC)

Innsendt modell
Kostnadsminimeringsanalyse som vurderer kostnader og tid med PFS.

Utfallsmål for klinisk effekt	Benyttet i modell (verdi)	Klinisk dokumentasjon
Primære endepunkter i studien PFS	PFS 12 måneder er 93 % PFS 24 måneder er 85 %, og PFS 36 måneder er 71 % 36 måneders PFS for pasienter som faktisk gjennomførte 24 måneder med 400 mg venetoklaks er 87 %.	51 måneder (Median PFS for ibrutinib)

Legemiddelverkets vurdering
Som beskrevet i Appendiks 1 er det betydelig usikkerhet knyttet til de indirekte sammenlikningene.

Legemiddelverkets vurdering av ITC VR vs. IBR+BR
Legemiddelverket mener analysen gjennomført av AbbVie er grundig og transparent, og den ser ut til å være gjort i henhold til anbefalt litteratur. AbbVies beregnede forventede HR for HELIOS matchet MURANO populasjon var [redacted] som samsvarer godt med det analysen faktisk gav [redacted] Det er imidlertid flere usikkerhetsmomenter ved analysen. De effektestimatene som inngår for komparator er ulike de publiserte estimatene i Fraser et al 2018 (12) som rapporterer oppdatert analyse fra HELIOS. I AbbVies dokumentasjonspakke er det publikasjonen fra 2018 som er vedlagt. I dokumentasjonen tilhørende MAIC analysen er det presentasjon fra ASCO 2016 (20) som oppgis som kilde. Legemiddelverket etterspurte oppklaring på hvilke effektestimater som ble brukt for IBR+BR og fikk tilsendt en presentasjon fra EHA 2016 (21). For effektestimater for VR hevder AbbVie at data fra siste kutt (mai 2018) anvendes som presentert på ASH 2018 (22). Heller ikke her er resultatene i overenstemmelse med de som ar angitt i MAIC rapporten. Legemiddelverket gjør derfor egne analyser hvor effektestimater fra Fraser et al 2018 og Seymour et al 2018 ligger til grunn for en ITC med Bucher metoden, se avsnittet Legemiddelverkets analyse under.

Omfattende søk etter effektmodifiserende faktorer gir noe evidens for at enkelte subgrupper kan ha dårligere effekt av behandlingene. Fra MURANO var dette imidlertid ikke tydelig, heller ikke fra annen litteratur. BR armen til MURANO er selv etter matching bedre enn BR armen i HELIOS. Det samme ble observert ved sammenlikning med andre studier. Årsaker kan være umålte og ujusterte effektmodifiserende faktorer, ulikheter i studiedesign, ulikheter i sensureringskriterier og vurdering av

respons/progresjon, umodne data med høy grad av sensurering i MURANO BR-armen, tidspunkt for studiegjennomføring og andre forhold ved studiene. MURANO var en åpen studie. I analysene har AbbVie valgt utprøvervurderte utfallsmål og dette introduserer bias når studien er åpen. Resultatet er dermed svært usikkert. Som et sekundært endepunkt er det gjort en uavhengig vurdering av PFS, denne samsvarer ganske greit med observasjonene gjort av utprøver (resultatene er litt dårligere).

Et annet usikkerhetsmoment er at i HELIOS kunne pasienter i BR armen bytte behandling til IBR+BR ved progresjon. Dette gir bias i favør BR armen i OS estimatet fra studien. Forfatterne av publikasjonen har presentert en korrigert OS analyse i supplementet til publikasjonen ved RPSFTM og IPCW (12). Legemiddelverket anvender også dette estimatet i egne analyser.

I dette tilfellet er det mulig å gjøre en indirekte sammenlikning ved hjelp av Bucher metoden og i henhold til retningslinjer bør en slik metode anvendes med mindre det kan vises at en populasjonsjustert analyse gir mindre bias. Populasjonene i MURANO og HELIOS er ulike med hensyn til flere forhold blant annet del17p og antall tidligere behandlinger (hhv 1-5 og 1-11). Basert på subgruppeanalysene fra MURANO og andre studier ser ikke del17p ut til å være en sterk effektmodifikator. Antall tidligere behandlingslinjer viser en noe tydeligere trend i og med at pasienter i MURANO har svakere effekt av behandlingen med økende antall tidligere behandlinger (opp til 3). Hvorvidt denne tendensen fortsetter utover 3 tidligere linjer er usikkert men trolig. For å matche MURANO med HELIOS er denne faktorer dikotomisert til 1 eller mer enn 1 tidligere behandling. Legemiddelverket mener dette kan føre til tap av informasjon og bias som ikke er justert for.

Legemiddelverket har gjort en ITC basert på Bucher metoden (23) og velger denne som sin hovedanalyse da de antatte effektmodifiserende faktorene ikke er overbevisende, matchingen til AbbVie leder til tap av informasjon og fordi det finnes mer oppdaterte publiserte data fra HELIOS. Legemiddelverket bruker disse datakildene for effektinput i analysene: Fraser et al 2018 med supplement (12) for IBR+BR og Seymour et al 2018 (22) for VR.

Legemiddelverkets egne analyser viser at for PFS og OS er VR ikke dårligere enn IBR+BR med HR PFS 0.992 (95 % KI 0.608-1,398) og HR OS 0.767 (95 % KI 0,407-1,445).

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at VR dermed ikke har dårligere effekt enn IBR+BR for denne pasientpopulasjonen selv om dette er usikkert.

Legemiddelverkets vurdering av ITC VR vs IBR

Legemiddelverket mener analysen gjennomført av AbbVie er grundig og transparent, og den ser ut til å være gjort i henhold til anbefalt litteratur. AbbVies beregnede forventede HR for HELIOS matchet MURANO populasjon var [redacted] som gir et dårligere resultat enn det analysen faktisk gav (HR [redacted]). Det er også flere usikkerhetsmomenter ved analysen.

Den svært store reduksjonen i effektiv utvalgsstørrelse etter matching (65 %) gjør resultatene usikre og vanskelig å tolke. Årsaken skyldes at svært mange variabler er matchet for fordi de var antatte effektmodifiserende faktorer. En ikke-ankret indirekte sammenlikning har svært strenge antagelse om

inklusjon av alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer. Denne antagelsen er ikke mulig å oppfylle. Legemiddelverket mener at den svært liberale p-verdien på [redacted] kan være for liberal for seleksjon av mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer og har resultert i at for mange variabler (multiplisitetsproblem) er inkludert ved tilfeldigheter og med svært stor reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse. Basert på subgruppeanalysene fra RESONATE og MURANO samt publisert litteratur er det ikke tydelig evidens for hvilke faktorer som er effektmodifiserende. Også i denne analysen er det bekymring for at antall tidligere behandlingslinjer har betydning og at variabelhåndteringen ifb med matchingen gitt tap av informasjon. Til tross for matchingen, kan det fortsatt være betydelig ubalanse mellom ekskluderte variabler og umålte variabler. Dette kan potensielt gi bias i analysene og gi ikke-plausible effektestimater. Kriteriene for seleksjon av variabler har også blitt valgt basert på PFS, men anvendes også for MAIC på OS. Ytterligere usikkerhet er knyttet til at i RESONATE kunne pasientene i komparatorarmen bytte behandling til IBR ved progresjon noe som trolig gir bias i OS estimatet fra studien. Byrd et al (24) har presentert sensitivitetsanalyse for OS hvor dette er korrigert for ved RPSFTM. AbbVies oppgitte OS estimat for IBR ser ut til å være det korrigerte OS estimatet.

De usikkerhetsmomentene Legemiddelverket har beskrevet, gjør at den ikke-ankrede MAIC analysen av VR vs IBR ikke kan vurderes. Legemiddelverket kan derfor ikke vurdere om VR ikke er dårligere enn IBR.

Studien til Hillmen et al 2015 (6) sammenliknet IBR monoterapi med IBR+BR ved en indirekte sammenlikning av RESONATE og HELIOS. Metoden som er anvendt i denne studien er ufullstendig beskrevet, og Legemiddelverket kan ikke vurdere denne fullstendig. Gitt ulikheter mellom pasientpopulasjonene i HELIOS og RESONATE konkluderer forfatterne av studien med at IBR+BR ikke gir bedre PFS og OS sammenliknet med IBR monoterapi. Legemiddelverket antar at IBR+BR antagelig ikke gir dårligere PFS og OS enn IBR monoterapi. En studie av Burger et al 2019 (25) som norske klinikere henviser til viser ikke forlenget PFS ved tillegg av rituksimab til IBR.

VR kan sannsynligvis ansees som ikke dårligere enn IBR+BR, se avsnitt Legemiddelverkets analyse over. Legemiddelverket har ikke gjort egne analyser for sammenlikning av VR vs. IBR.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

MURANO studien viste også at venetoklaks trygt kan kombineres med rituksimab og at kombinasjonen var godt tolerert. Ingen nye eller uventede bivirkninger ble observert med VR kombinasjonen.
Tabellen under viser alle de rapporterte bivirkningene i rapporteringsperioden som varte opptil 90 dager etter at bendamustin var avsluttet (maksimalt opptil 6 mnd) og opptil 28 dager etter avsluttet venetoklaks-behandling (maksimalt to år).

Tabell 1 Venetoklaks og rituksimab kan kombineres og er godt tolerert. Ingen uventede bivirkninger oppstod med VR. Figur laget av AbbVie.

AE, n (%)	B + R (N=188)	V + R (N=194)
Neutropenia	83 (44.1)	118 (60.8)
Diarrhea	31 (16.5)	77 (39.7)
Upper respiratory tract infection	29 (15.4)	43 (22.2)
Nausea	64 (34.0)	41 (21.1)
Cough	31 (16.5)	35 (18)
Fatigue	39 (20.7)	34 (17.5)
Anemia	43 (22.9)	30 (15.5)
Pyrexia	38 (20.2)	29 (14.9)
Constipation	39 (20.7)	27 (13.9)
Thrombocytopenia	42 (22.3)	26 (13.4)
Nasopharyngitis	10 (5.3)	22 (11.3)
Bronchitis	13 (6.9)	20 (10.3)
Pneumonia	22 (11.7)	18 (9.3)
Vomiting	23 (12.2)	16 (8.2)
Febrile neutropenia	19 (10.1)	7 (3.6)
Infusion related reaction	45 (23.9)	16 (8.2)
Headache	19 (10.1)	21 (10.8)
Rash	24 (12.8)	14 (7.2)
Insomnia	12 (6.4)	21 (10.8)

Nøytropeni er en on-target effekt av venetoklaks, men det er et betydelig lavere nivå av febril nøytropeni med venetoklaks sammenliknet med BR (4% vs. 10%) noe som tyder på at nøytropeni ikke fører til feber og infeksjoner. Dette støttes ved at grad 3 og 4 infeksjonsraten for VR var 17,5% vs. 21,8% hos BR gruppen. Median varighet av febril nøytropeni var 8 dager. Insidens av tumorlysesyndrom (TLS) var sammenliknbart mellom de to armene. Ingen tilfeller av TLS skjedde i doseopptrappingsperioden med venetoklaks. Det nasjonale handlingsprogrammet rapporterer at den største utfordringen ved behandling med venetoklaks er utvikling av TLS ved oppstart og/eller doseøkning. Det anbefales derfor en gradvis opptrapping av dosen fra 20 mg daglig til 400 mg daglig over en 5 ukers periode og samtidig må man sørge for at pasientene har et høyt væskeinntak (2-2,5 L/daglig) og benytter urikosuriske medikamenter i hele opptrappingsfasen (1). Dette er i tråd med beskrevet doseeskalering i preparatomtalen (4).

Bivirkninger, sammenlikning av venetoklaks og ibrutinib

Nedenfor er en oppsummering av de vanligste bivirkningene for ibrutinib og venetoklaks slik dette er summert i SPC (Henviser til appendix F og I samt kap. 3.3.1 for venetoklaks og 4.1.4 for ibrutinib)

Venetoklaks: Ut i fra SPC er de vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av enhver grad hos pasienter i MURANO studien som fikk VR; nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner. De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) hos pasienter som fikk VR eller venetoklaks som monoterapi, er pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom.

Ibrutinib: Sikkerhetsprofilen til ibrutinib er basert på sammenslåtte data fra 981 pasienter som ble behandlet med ibrutinib i tre fase 2-studier og fire randomiserte fase 3-studier og fra erfaring etter markedsføring. Ut i fra SPC er de vanligste bivirkningene (≥ 20 %); diaré, nøytropeni, blødninger (f.eks. blåmerker), muskelskjelettsmerter, kvalme, utslett og feber. De vanligste grad 3/4-bivirkningene (≥ 5 %) var nøytropeni, pneumoni, trombocytopeni og febril nøytropeni.

Sammenlikning av vanligste bivirkningene:

Siden relativ effekt er basert på indirekte og ankrede eller ikke-ankrede analyser av MURANO (VR vs. BR)(26), RESONATE (IBR) og HELIOS (IBR+BR vs. BR) (12, 27) vises også en samlet tabell over bivirkninger som forekommer i mer enn 9 % av pasientene fra alle disse tre studiene:

Tabell 2 Bivirkninger som forekommer i mer enn 9% av pasientene for MURANO, HELIOS og RESONATE studiene

AEs av alle grader	MURANO VR N=194	MURANO BR N=195	HELIOS IBR+BR	HELIOS BR	RESONATE IBR
Diaré*	X	X	X	X	X
Nøytropeni*	X	X	X	X	X
Kvalme	X	X	X	X	X
Anemia*	X	X	X	X	X
Fatigue	X	X	X	X	X
Perifert ødem			X	X	X
Muskelskjelett-smerter*			X	X	X
Utslett*		X	X	X	X
Feber			X	X	X
Øvre luftveisinfeksjoner*	X	X	X	X	X
Trombocytopeni	X	X	X	X	X
Pneumoni	X	X	X	X	X

Innsendt modell
Modellen kan inkludere kostnader for bivirkningshåndtering. Bivirkninger vil kunne være håndtert av reduksjon i vedlikeholdsdose eller opphold i behandling.

Analysen er konservativ når den ikke inkluderer bivirkninger: Behandling med VR gir ikke legemiddelrelaterte bivirkninger etter behandlingsavslutning. Behandling med VR har vist å ha mest bivirkninger i oppstart av behandling, og avtar med behandlingslengde. Mest vanlige bivirkninger ved VR (> 20 %) er nøytropeni, diare og infeksjon i øvre luftveier. De mest vanlige rapporterte alvorlige bivirkninger ved VR (> 2 %) er pneumoni, febril nøytropeni, TLS. Tilsvarende bivirkningsutvikling er ikke sett ved ibrutinib. Bivirkninger må håndteres underveis i behandlingsforløpet

Legemiddelverkets vurdering
Det er ikke gjort justert indirekte sammenlikning av utvalgte bivirkninger for VR og ibrutinib (VR vs IBR+BR og VR vs IBR). Dette er en svakhet. For en kostnadsminimeringsanalyse skal det vises at legemidlene er likeverdige også med hensyn på sikkerhet. Legemiddelverket har ikke mulighet til å gjøre en ordentlig sikkerhetssammenlikning basert på det som er sendt inn fra AbbVie. AbbVie beskriver at behandling med

VR hovedsakelig gir bivirkninger i oppstart av behandling. Ved behandling med IBR som skal administreres kontinuerlig til progresjon, vil det potensielt tilkomme bivirkninger gjennom hele behandlingsforløpet. Kliniker Legemiddelverket har konferert er av den oppfatning at bivirkninger for VR og ibrutinib monoterapi ser ganske like ut, til forskjell fra ibrutinib i kombinasjon med BR (IBR+BR) som har en verre profil.

Legemiddelverkets vurderer det dithen at bivirkningene som oppstår med VR, BR og IBR antagelig er sammenliknbare, håndterbare og kjente bivirkninger som forekommer ved flere KLL behandlingsformer. Bivirkningene er rimelige å håndtere, og i forhold til legemiddelkostnaden er de neglisjerbare. Legemiddelverket vurderer derfor at det er akseptabelt å ikke inkludere bivirkningsrelaterte kostnader i kostnadsminimeringsanalysen.

4 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE OG BUDSJETTKONSEKVENSER

I denne metodevurderingen sammenliknes kontinuerlig behandling av ibrutinib med behandling med VR (hvor venetoklaks gis i inntil to år og rituksimab gis i seks måneder) ved en kostnadsminimeringsanalyse. I budsjettberegningene sammenliknes kostnadene ved de to ulike behandlingsregimene.

Indikasjonen for denne metodevurderingen er:
I kombinasjon med rituksimab til behandling av KLL hos voksne som har fått minst én tidligere behandling.

Indikasjonsordlyden omfatter i praksis to grupper pasienter med KLL.

- Hovedgruppen er pasienter uten del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunkt. For disse pasientene er en relevant komparator ibrutinib, disse omfattes av kostnadsminimeringsanalysen i denne metodevurderingen.
- I tillegg vil pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet som behandles med ibrutinib i førstelinje omfattes av indikasjonsordlyden når pasientene progredierer på ibrutinib-behandling. For disse pasientene vil venetoklaks monoterapi (ikke metodevurdert) eller idelasib + CD20 antistoff benyttes i andrelinje ifølge de nasjonale retningslinjene (1). Denne pasientgruppen omfattes ikke av kostnadsminimeringsanalysen.

4.1 Kostnadsminimeringsanalyse av VR med IBR som komparator

Varighet av behandling med ibrutinib baseres på resultater fra RESONATE studien hvor median behandlingsvarighet var 41 md (19). Norske klinikere Legemiddelverket har konsultert mener at gjennomsnittlig behandlingstid i Norge er usikker, men antagelig vil være lengre enn fem år, Legemiddelverket har derfor inkludert dette som et alternativt scenario.
For å beregne rituksimab-kostnader er det tatt utgangspunkt i en person med kroppsoverflate på 1,7 m^2. Administrasjonskostnader er beregnet for i.v. administrasjon. I beregningene er maks AUP ekskl mva benyttet for samtlige legemidler. LIS skriver eget prisnotat hvor eventuelle avtalepriser inngår.

Analysen viser at ved en total behandlingstid på 41 md (178 uker) med ibrutinib monoterapi, vil legemiddel og administrasjonsutgiftene til VR være 291 093 kr lavere enn for ibrutinib (maks AUP ekskl mva).

Forventet behandlingskostnad ved behandling frem til progresjon for ibrutinib er 2,1 millioner kr (maks AUP ekskl mva). Legemiddel og administrasjonskostnaden for VR for samme tidsperiode er 1,8 millioner kr (maks AUP ekskl mva).
Analysen viser at ved maks AUP eks mva. vil kostnadene for de to behandlingene være om lag like hvis behandlingen med VR og ibrutinib gir median PFS ved 153 uker (38 måneder), og dersom man antar at *gjennomsnittlig* behandlingstid med ibrutinib i så tilfelle er lik *median* PFS. Behandlingstid er ofte kortere enn progresjonsfri overlevelse fordi pasienter av ulike grunner kan avslutte behandlingen før progresjon. Imidlertid kan en gjennomsnittlig beregning av behandlingstid også gi en høyere verdi enn medianverdien, dersom man har pasienter som står på behandling lenge. Legemiddelverket erfarer at

dette ofte er tilfelle; at enkeltpasienter med lang progresjonsfri overlevelse trekker opp den gjennomsnittlige verdien.

Dersom pasienter i norsk klinisk praksis gjennomsnittlig behandles med ibrutinib monoterapi i 5 år, vil behandling med VR kunne gi en besparelse på om lag 1 million kr sammenlignet med ibrutinib (maks AUP ekskl mva). Dette estimatet er svært usikkert, og er kun inkludert som et illustrerende scenario.

4.2 KOSTNADER VED BEHANDLING MED VR ETTER IBRUTINIB HOS PASIENTER SOM HADDE PÅVIST DEL(17P)/TP53 MUTASJON PÅ DIAGNOSETIDSPUNKTET

Legemiddel- og administrasjonskostnaden for behandling med VR er 1 797 120 kr (maks AUP ekskl mva) også for disse pasientene.

Dersom man tar utgangspunkt i at det er vist en median PFS ved behandling med idelalisib på 19,4 måneder (15), og antar at gjennomsnittlig behandlingslengde med dette legemiddelet tilsvarer median PFS, koster denne behandlingen 594 166 kr (maks AUP ekskl mva).

Dersom man tar utgangspunkt i at det er vist en median PFS ved monoterapi venetoklaks etter svikt på signalveishemmeren ibrutinib på 24,7 md (16), koster denne behandlingen 1 522 572 (maks AUP ekskl mva).

Legemiddelverket understreker at disse utgiftene ikke sier noe om den enkelte behandlingens kostnadseffektivitet. Videre er behandlingslengden og dermed også kostnadene ved idelalisib og ventoklaks monoterapi usikre. Som tidligere kommentert vil ikke gjennomsnittlig behandlingstid og median PFS kunne sammenlignes direkte.

Venetoklaks monoterapi er ikke besluttet innført i spesialisthelsetjenesten, og kostnadene for denne behandlingen er kun illustrativ.

4.3 BUDSJETTKONSEKVENSER:

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om

B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene, disse er beregnet med maks AUP inkl mva. Administrasjonsutgifter for rituksimab er inkludert.

Budsjettberegninger med ibrutinib monoterapi som komparator til VR:

For å beregne budsjettberegninger har AbbVie laget en budsjettanalyse. Legemiddelverket har validert denne og gjort enkelte endringer. Beregningene tar utgangspunkt i at 30 nye pasienter starter behandling hvert år, og en behandlingsvarighet på 41 md for ibrutinib monoterapi:

Tabell 3: Kostnader ved VR behandling beregnet ved oppstart av behandling av 30 nye pasient per år (maks AUP inkl. mva)

Beregning for 30 pasienter, V+R blir innført		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker	1560	1560	150		
for kohorten som starter behandlingen i år 1	Legemiddelutgifter	kr 33 617 086	kr 30 711 486	kr 2 953 028		
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker		1560	1560	150	
for kohorten som starter behandlingen i år 2	Legemiddelutgifter		kr 33 617 086	kr 30 711 486	kr 2 953 028	
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker			1560	1560	150
for kohorten som starter behandlingen i år 3	Legemiddelutgifter			kr 33 617 086	kr 30 711 486	kr 2 953 028
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker				1560	1560
for kohorten som starter behandlingen i år 4	Legemiddelutgifter				kr 33 617 086	kr 30 711 486
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker					1560
for kohorten som starter behandlingen i år 5	Legemiddelutgifter					kr 33 617 086
	Antall pasienter i uker	1560	3120	3270	3270	3270
SUM	Legemiddelutgifter	kr 33 617 086	kr 64 328 572	kr 67 281 599	kr 67 281 599	kr 67 281 599

Tabell 4: Kostnader ved behandling med ibrutinib monoterapi beregnet ved oppstart av behandling av 30 nye pasient per år (maks AUP inkl. mva)

Beregning for 30 pasienter, V+R blir IKKE innført		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker	1560	1560	1560	660	
for kohorten som starter behandlingen i år 1	Legemiddelutgifter	kr 22 875 398	kr 22 875 398	kr 22 875 398	kr 9 678 053	kr -
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker		1560	1560	1560	660
for kohorten som starter behandlingen i år 2	Legemiddelutgifter		kr 22 875 398	kr 22 875 398	kr 22 875 398	kr 9 678 053
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker			1560	1560	1560
for kohorten som starter behandlingen i år 3	Legemiddelutgifter			kr 22 875 398	kr 22 875 398	kr 22 875 398
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker				1560	1560
for kohorten som starter behandlingen i år 4	Legemiddelutgifter				kr 22 875 398	kr 22 875 398
Legemidlet vi vurderer, legemiddelutgift	Antall pasienter i uker					1560
for kohorten som starter behandlingen i år 5	Legemiddelutgifter					kr 22 875 398
	Antall pasienter i uker	1560	3120	4680	5340	5340
SUM	Legemiddelutgifter	kr 22 875 398	kr 45 750 796	kr 68 626 194	kr 78 304 247	kr 78 304 247

Med det skisserte utgangspunktet vil det gi en total besparelse i den beskrevne behandlingslinjen på ca 11 millioner i år 5 å innføre VR.

Tabell 5: Budsjettvirkning ved behandling av 30 pasienter med VR eller ibrutinib monoterapi, budsjettår 1-5

Budsjettvirkning		**År 1**	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Beregning for 30 pasienter, V+R blir innført	(Venetoklaks+Rituksimab)	kr 33 617 086	kr 64 328 572	kr 67 281 599	kr 67 281 599	kr 67 281 599
Beregning for 30 pasienter, V+R blir IKKE innført	(Ibrutinib)	kr 22 875 398	kr 45 750 796	kr 68 626 194	kr 78 304 247	kr 78 304 247
MERKOSTNADER ved dagens behandling (ibrutinib)		**kr 10 741 688**	**kr 18 577 776**	**kr -1 344 595**	**kr -11 022 648**	**kr -11 022 648**

Beregningene over er utført med offentlig tilgjengelige maksimalpriser. LIS har mottatt tilbud på venetoklaks, mens rituximab og ibrutinib allerede har en lavere avtalepris. Dette innebærer at

beregningene over kan fravike den reelle budsjettvirkningen. Dette vil også påvirke kostnadsminimeringsanalysen. LIS vil utarbeide et prisnotat hvor disse prisene inngår.

Beregningene over tar utgangspunkt i at VR erstatter behandling med ibrutinib (signalveishemmer) i andrelinje eller senere linjer. VR vil sannsynligvis innebære en ny behandlingslinje i klinisk praksis, dvs at alle eller noen av pasientene får tilbud om ibrutinib i neste i behandlingslinje, og VR vil i så måte derfor ikke nødvendigvis innebære en besparelse. Det er imidlertid usikkert hvor mange pasienter som eventuelt får VR og deretter ibrutinib i sekvens, samt om behandlingstiden for ibrutinib monoterapi vil være like lang i en senere linje som i andre linje, og denne eventuelle sekvensen er derfor ikke inkludert i budsjettberegningene.

<u>Budsjettberegninger med ibrutinib som førstelinjes behandling (pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet):</u>
Ibrutinib (IBR) fikk følgende beslutninger i Beslutningsforum 14.12.2015:
Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- *har fått minst én behandling tidligere, eller*
- *førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.*

For pasienter med del(17p) mutasjon ved diagnosetidspunkt vil et alternativ til førstelinjebehandling med kjemoimmunterapi være ibrutinib frem til progresjon. Ibrutinib vil således ikke være komparator for pasienter ved andrelinjes behandling.

Ifølge norske klinikere tar det median tre år til progresjon/ny behandling for pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon, og det er først ved dette tidspunktet det begynner å tilkomme pasienter som har progrediert på ibrutinib og som har behov for andrelinjebehandling. Hverken norske klinikere eller Legemiddelverket kan gi presise estimater på hvor mange pasienter som vil være aktuelle i denne gruppen.

En metodevurdering av venetoklaks *monoterapi* ved en lignende indikasjon (ID2016_073, KLL der behandling med signalveishemmer har sviktet pga intoleranse eller progresjon) ble i 2017 avbestilt fordi man da antok at kun 4 pasienter årlig ville være aktuell for behandling. Salgstall fra Reseptregisteret viser imidlertid at 9 pasienter hentet ut minst en pakke venetoklaks i 2018 selv om denne bruken ikke er metodevurdert. Reseptregisteret viser videre i tillegg at 26 pasienter brukte signalveishemmeren idelalisib samme år, og Legemiddelverket antar at det meste av denne bruken skjer i kombinasjon med rituksimab hos pasienter som tidligere har mottatt ibrutinib.
Dersom VR innføres også for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib, antar Legemiddelverket at 10-30 pasienter kan være aktuelle for behandling i denne gruppen. En del av pasientene som har mottatt ibrutinib i første linje vil av ulike grunner antagelig ikke motta behandling (VR) i andre linje, men det er vanskelig å estimere hvor mange dette gjelder.

Det vil koste om lag 22,4 millioner kr i år fem å behandle 10 nye pasienter med VR i denne linjen (maks AUP inkl mva), og tilsvarende om lag 44 millioner kr å behandle 30 nye pasienter. Tabellen under viser en beregnet merutgift på 14,7 millioner kr sammenlignet med å behandle 10 pasienter med idelalisib. Også disse beregningene er usikre, og de tar ikke høyde for eventuell behandling i sekvens. Dersom 30 nye pasienter behandles årlig blir budsjettkonsekvensene om lag 44 millioner kr.

Tabell 6: Budsjettvirkning ved behandling av 10 pasienter med VR eller idelalisib, budsjettår 1-5

Budsjettvirkning		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Beregning for 10 pasienter, V+R blir innført	(Venetoklaks+Rituksimab)	kr 11 205 695	kr 21 442 857	kr 22 427 200	kr 22 427 200	kr 22 427 200
Beregning for 10 pasienter, V+R blir IKKE innført	(idelalisib)	kr 4 901 114	kr 7 690 980	kr 7 690 980	kr 7 690 980	kr 7 690 980
MERKOSTNADER ved dagens behandling (idelalisib)		**kr 6 304 581**	**kr 13 751 878**	**kr 14 736 220**	**kr 14 736 220**	**kr 14 736 220**

<u>Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:</u>
Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk kombinasjonsbehandling med VR ved behandling av KLL hos 30 pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling kan gi en *besparelse* på om lag 11 millioner NOK (maks AUP inkl mva) per år i år fem, sammenlignet med å gi ibrutinib i samme behandlingslinje. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og tar ikke for seg kostnadene ved å eventuelt behandle med både VR og ibrutinib i sekvens.

For pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, vil det koste om lag 22,4-67,2 millioner kr (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib.

5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med BCL2-hemmeren venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) ved relapsert/refraktær (R/R) KLL er dokumentert i fase III studien MURANO. I studien var bendamustin/rituksimab (BR) sammenlignende behandling. BR er også i bruk ved behandling av KLL i andre linje i Norge, men signalveishemmeren ibrutinib er første alternativ hos pasienter med fludarabin resistent sykdom. Pasienter som har påvist 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved diagnose mottar ibrutinib i første linje og deretter annen behandling, som signalveishemmeren idelalisib i kombinasjon med rituksimab, i andre linje. Det er altså to grupper pasienter med R/R som det er aktuelt å behandle med VR, og det er ulike behandlinger som VR forventes å erstatte/forskyve i disse to gruppene.

AbbVie har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse hvor VR med en behandlingsvarighet på maksimalt 24 måneder sammenlignes med kontinuerlig behandling med signalveihemmeren ibrutinib ved R/R KLL. Legemiddelverket mener det er dokumentert at VR trolig ikke har dårligere effekt enn ibrutinib monoterapi hos pasienter som har mottatt en tidligere behandling. Norske klinikere støtter antagelsen om sammenliknbarheten av behandlingsalternativene slik de er presentert i denne rapporten, men presiserer at vurderingen av sammenliknbarhet av effekt fordrer at pasientens tidligere behandling ikke var en signalveishemmer eller BCL2 hemmer.

Venetoklaks og ibrutinib har forskjellig virkemekanisme. Venetoklaks hemmer BCL2, et antiapaoptotisk protein som er overtrykket ved KLL. Ibrutinib er en tyrosinkinasehemmer, en signalveishemmer som hemmer enzymaktiviteten til BTK, som er en viktig signalsubstans via B-celleoverflatereseptorer. Dette gir aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Legemiddelverket har kun gjort en vurdering av relativ effekt av behandlingsalternativene i forhold til hverandre med hovedfokus på PFS og sikkerhet. Denne vurderingen er gjort ved en indirekte sammenlikning ITC med Bucher metode av VR vs ibrutinib. Legemiddelverkets analyser viser at VR antagelig har sammenliknbar effekt som ibrutinib monoterapi ved R/R KLL. Siden behandlingene har ulike virkemekanismer, kan det være aktuelt med behandling med begge i sekvens.

Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkninger i andre linje er egnet for å si noe om hvilken behandling som bør benyttes først etter tilbakefall hos de pasientene hvor begge behandlingene er aktuelle. Innlevert dokumentasjon vurderer ikke relativ effekt av VR sammenlignet med andre behandlinger for pasienter som allerede har mottatt ibrutinib.

Ved eventuell fremtidig seleksjon av pasienter til henholdsvis VR eller IBR basert på biomarkører/genetiske profiler, kan kostnadseffektiviteten kunne øke (målrettet behandling).

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

En indirekte sammenlikning vil medføre usikkerhet i seg selv. På bakgrunn av usikkerhetsmomentene Legemiddelverket har identifisert for den ikke-ankrede MAIC analysen av VR vs ibrutinib har Legemiddelverket også utført en egen analyse for behandling av VR vs ibrutinib + BR. Legemiddelverket mener de innsendte analysene og Bucher-analysen utført av Legemiddelverket sannsynliggjør at VR ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn monoterapi med ibrutinib ved behandling av R/R KLL. Legemiddelverket anser videre på bakgrunn av resultatet av de indirekte sammenlikningen samtidig at det ikke er grunnlag for å anta at VR er bedre enn ibrutinib.

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser for et scenario der behandling med VR erstatter ibrutinib for 30 nye pasienter årlig i andre linje, men disse beregningene er svært usikre. Det er beregnet en besparelse på om lag 11 millioner kroner (maks AUP) ved erstatte ibrutinib med VR for disse pasientene i andre linje. Det er knyttet usikkerhet til dette anslaget, ettersom behandlingstiden på ibrutinib er usikker og siden denne direkte påvirker budsjettberegningene. Dette diskuteres i rapporten. Legemiddelverket antar at man ønsker å behandle med signalveishemmere som ibrutinib etter VR hos de pasientene som skal ha videre behandling. Det er vanskelig å anslå både pasientantall og behandlingslengde ved en slik sekvensiell behandling. Dersom VR erstatter ibrutinib i andre linje og forskyver behandling med ibrutinib til tredje linje, vil utgiftene til behandling med ibrutinib i tredje linje påvirke de samlede budsjettkonsekvensene.
KLL er imidlertid en langsomvoksende sykdom og mange av pasientene er relativt eldre ved behandlingsstart etter diagnose, og dermed også ved behandlingsstart i senere linjer. På bakgrunn av dette er det er grunn til å tro at pasientantallet som mottar behandling med ibrutinib i tredje linje er lavere enn i andre linje, og i tillegg kan også behandlingstiden her være kortere enn i andre linje ettersom pasientene er eldre og sykere ved behandlingsstart. Legemiddelverket har ikke hatt mulighet til å beregne kostnadseffektivitet ved å behandle med ibrutinib monoterapi etter VR.

Den markedsførte indikasjonen for VR omfatter alle pasienter som har fått minst en tidligere behandling for KLL, dvs at pasientene kan ha hatt eller ikke hatt 17p-delesjon eller TP53-mutasjon ved tidligere behandling. I norsk klinisk praksis mottar pasienter med disse forandringene ved diagnose ibrutinib i første linje.
En del av pasientene som har mottatt ibrutinib i første linje vil av ulike grunner antagelig ikke motta behandling i andre linje, men det er vanskelig å estimere hvor mange dette gjelder. Basert på klinikeruttalelse og salgstall antar Legemiddelverket at mellom 10 og 30 pasienter er aktuell for behandling med VR. Ettersom disse pasientene allerede har mottatt ibrutinib, kan denne analysen av relativ effekt (VR vs ibutinib) ikke belyse kostnadseffektiviteten ved å behandle denne gruppen med VR. Idelalisib behandling er forbundet med bivirkninger som kan føre til kortere behandling enn frem til progresjon, og det antas at VR vil være et relevant alternativ i norsk klinisk praksis. Det vil koste om lag 22,5-67,2 millioner kr (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib i denne linjen. Metodevurderingen kan ikke å belyse kostnadseffektivitet for hele den aktuelle

populasjonen eller for behandling i sekvens. Den leverte kostnadsminimeringsanalysen kan i dette tilfellet ikke belyse de totale budsjettvirkningene fullt ut, dette skyldes at effekten av å behandle med ibrutinib og VR i sekvens ikke er tilstrekkelig undersøkt.

Dersom det senere kommer oppdaterte effektdata og/eller data for behandlingsvarighet kan dette påvirke vurderingen av kostnadseffektivitet relativt mellom VR og ibrutinib monoterapi.

Dersom VR innføres bør det tas stilling til om man vil ta behandlingen i bruk for alle pasienter som skal starte eller som tidligere har brukt signalveishemmer, eller om VR kun skal tilbys i sekvens før ibrutinib hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling for KLL.

Statens legemiddelverk, 30-05-2019 (oppdatert 06-08-2019)

Rita Hvalbye
Fungerende enhetsleder

Ingrid Bettum
Randi Krontveit
Reidun Os Husteli
Saksutredere

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2019.
2. Kreftregisteret. Årsrapport 2017. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose2018.
3. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. The Lancet Oncology. 2017;18(2):230-40.
4. Preparatomtale Venclyxto [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_no.pdf.
5. Preparatomtale MabThera [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf.
6. Hillmen P, Fraser G, Jones J, Rule S, Brien S, Dilhuydy MS, et al. Comparing Single-Agent Ibrutinib, Bendamustine Plus Rituximab (BR) and Ibrutinib Plus BR in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Indirect Comparison of the RESONATE and HELIOS Trials. Blood. 2015;126(23):2944.
7. Metodevurdering Imbruvica [Internet]. 2019. Available from: https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-i.
8. Preparatomtale Imbruvica [Internet]. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf.
9. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. 2014;371(3):213-23.
10. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2016;17(2):200-11.
11. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine. 2018;378(12):1107-20.
12. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Leukemia. 2018.
13. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2017;32:83.
14. O'Brien S. et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. Blood. 2018;131(17):1910-9.
15. Sharman J. P. et al. Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (ZYDELIG®) plus rituximab (R) for relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): efficacy analysis in patient

subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors. the American Society of Hematology Annual Meeting2014.
16. Jones J.A. et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018:65-75.
17. Byrd J. C. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125:2497-506.
18. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering av ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). 2015.
19. Byrd J. C. et al. Long-term follow-up of the RESONATE™ phase 3 trial of ibrutinib versus ofatumumab. Blood. 2019.
20. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Ibrutinib (I) plus bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 2-year follow-up of the HELIOS study. 2016;34(15_suppl):7525-.
21. Fraser G. et al. IBRUTINIB PLUS BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN PREVIOUSLY TREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): 2-YEAR FOLLOW-UP INCLUDING MRD FROM THE HELIOS STUDY EHA2016 [
22. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, Rozario J, Assouline S, et al. MURANO Trial Establishes Feasibility of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) Combination Therapy in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood. 2018;132(Suppl 1):184.
23. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50(6):683-91.
24. Byrd J. C. et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. J Clin Oncol. 2017;7510(15):7510.
25. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133(10):1011.
26. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-20.
27. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):200-11.
28. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. 2017;35(15_suppl):7510-.
29. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJJBMRM. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. 2012;12(1):9.

30. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. Medical Decision Making. 2018;38(2):200-11.
31. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative Effectiveness Without Head-to-Head Trials. PharmacoEconomics. 2010;28(10):935-45.
32. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. Value in Health. 2012;15(6):940-7.
33. Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdżewska E, Robak T. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Leukemia & Lymphoma. 2018;59(5):1084-94.
34. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician’s Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Therapeutics. 2017;39(1):178-89.e5.
35. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine Combined With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. 2011;29(26):3559-66.

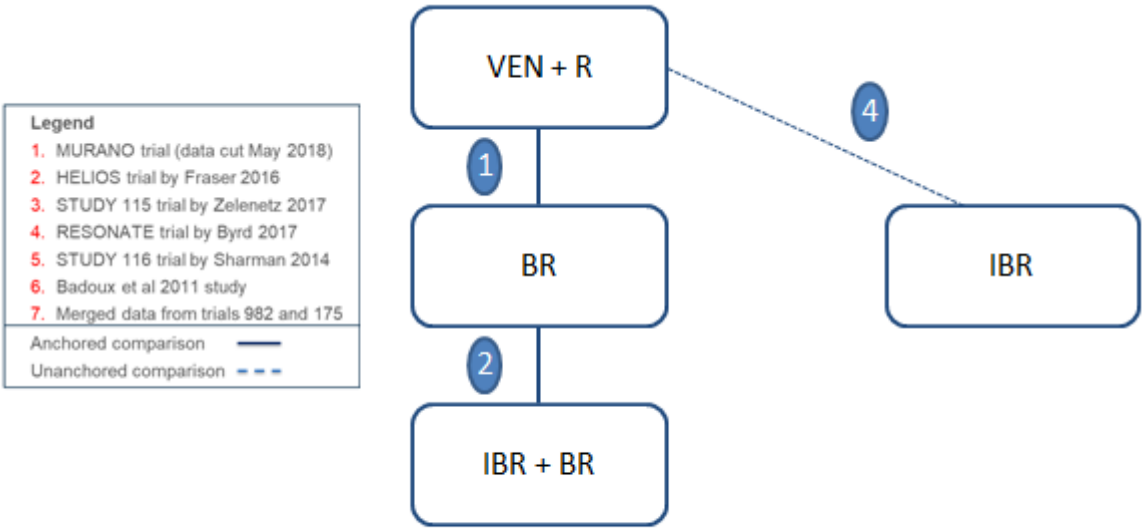
APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (MAIC)

Ettersom komparator for denne metodevurderingen er ibrutinib (IBR) som monoterapi eller i kombinasjon med BR (IBR+BR) og det ikke finnes head-to-head kliniske studier, har AbbVie gjort indirekte sammenlikninger for å etablere relativ effekt av VR vs. IBR og IBR+BR for endepunktene PFS, OS, ORR, CR og PR. AbbVie har gjort Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) som er en type populasjonsjustert indirekte sammenlikning.

Datakilder for komparator

For å finne data for komparator gjorde AbbVie et systematisk litteratursøk med en systematisk gjennomgang (SLR) i databasene Embase, Medline (inkludert Medline In-Process) og Cochrane databasene CDSR, CENTRAL og DARE. Følgende konferanser ble det også søkt i: ASH, BSH, ESMO, iwCLL, ASCO og EHA.

AbbVie skriver at blant de identifiserte studiene (RCT og observasjonsstudier) ble en studie for hver komparator inkludert dersom de rapporterte følgende: baseline pasientkarakteristika, KM kurver for PFS og OS, rapporterte utfall definert som i MURANO studien og liknende oppfølgingstid som i MURANO. Figuren under viser inkluderte studier og nettverket.



Figur 7 Nettverk av inkluderte studier

Tabellen under viser oversikt over HELIOS (12) og RESONATE (28) studienes design og resultater.

Tabell 7 Oversikt over HELIOS studien med resultater

HELIOS	
Utvalgsstørrelse (n)	578
Studiedesign	Multisenter, randomisert, dobbel-blindet, placebo kontrollert,fase 3
Pasientpopulasjon	>18 år, behandlingstrengende R/R KLL pasienter, ECOG 0-1, median alder 64 år, median 2 tidligere behandlinger, ikke del(17p) eller TP53 mutert
Intervensjon(er)	Ibrutinib+bendamustin+rituksimab (IBR+BR)

Komparator(er)	placebo+ bendamustin+rituksima(28) (BR)
Oppfølgingstid	Median 17 mnd
Rapporterte primære relevante utfallsmål med	PFS (IRC) ved 18mnd:79% (IBR) vs. 24% (BR), mPFS: NR (IBR) vs. 13.3mnd (BR)
Øvrige rapporterte utfallsmål* med resultater	PFS (INV): NR (IBR) vs. 13.9mnd (BR) OS: NR i begge grupper MRD-: 13% (IBR) vs. 5% (BR) ORR: 82.7% (IBR) vs. 67.8% (BR) CR/CRi: 10% (IBR) vs 3% (BR) nPR/PR: 64.4% (IBR) vs. 61.9% (BR)
RESONATE	
Utvalgsstørrelse (n)	391
Studiedesign	Multisenter, åpen, randomisert, fase 3
Pasientpopulasjon	>18 år, behandlingstrengende KLL pasienter, ECOG 0-1, median alder 67 år, median 3 tidligere behandlinger, 32% del(17p)
Intervensjon(er)	Ibrutinib monoterapi (IBR)
Komparator(er)	Ofatumumab (O)
Oppfølgingstid	Median 19 måneder
Rapporterte primære relevante utfallsmål	mPFS (IRC): NR (ibrutinib) vs. 8.1mnd (ofatumumab) PFS@24mnd: 74% (ibrut)
Øvrige rapporterte utfallsmål	OS ved 12mnd: 90% (ibrut) vs. 81% (ofa) ORR: 62.6% (ibrut) vs. 4.1% (ofa)

Tabellen under viser en oversikt over pasientkarakteristika for MURANO, HELIOS og RESONATE.

Tabell 8 Oversikt over pasientkarakteristika for MURANO, HELIOS og RESONATE

	MURANO (Mai 2018) (11)	**HELIOS Fraser 2016 (20)**	**RESONATE Byrd 2017(28)**
Type of ITC conducted	**-**	**Ankret mot BR**	**Ikke ankret**
Treatment	VEN+R	IBR+BR	IBR
N	194	289	195
Trial design	OL, ph.3	DB, ph.3	OL, ph.3
Main patient selection criteria	≥1 prior LOT	≥1 prior therapy for CLL/SLL ECOG ≤1	≥1 prior therapy for CLL/SLL ECOG ≤1
Median follow-up, mo	34.3	25.4	44
Median PFS, mo (IRC)	Not reached	-	-
Median PFS, mo (Investigator)	Not reached	Not reached	Not reached
Comparator in trial	BR	BR	Ofatumumab
HR for PFS for treatment vs comparator in trial **Outcome definition**	**0.193** **(0.141 – 0.266)** ***Investigator***	**0.199** **(0.15 – 0.26)** ***Investigator***	**0.133** **(0.099 – 0.178)** ***Investigator***
Median OS, mo	Not reached	Not reached	Not reached
HR for OS for main treatment in trial	**0.509** **(0.302 – 0.858)**	**0.670** **(0.440 – 1.020)**	**0.361** **(0.208 – 0.628)**
ORR, % (IRC)	92.3	-	-
ORR, % (Investigator)	93.3	85.8	84.6
CR, % (IRC)	8.2	-	-

CR, % (Investigator)	26.8	21.5	2.1
Median age	64.5	64	67
Bulky disease (≥5cm), %	45.7	58.1	63.6
Unmutated IGVH, %	68.3	81.1	73.1
β 2 -Microglobulin> 3.5 mg/L, %	64.8	-	83.7
N of prior treatments (range)	1 (1 to 5)	2 (1-11)	3 (1-12)
1 prior Tx, %	57.2	48.4	18.0
>1 prior Tx , %	42.8	51.6	82.0
ECOG=0,%	57.2	43.3	40.5
ECOG=1,%	42.3	56.8	59.5
ECOG=2,%	0.5	0	0.0
RAI 0-II, %	73.2	57.6	44.1
RAI III-IV, %	26.8	42.4	55.9
Del(17p)	26.6	0	32.3
Del(11Q)	35.3	30.1	33.2

Basert på de tilgjengelige komparatorstudiene ble følgende analyser gjennomført

- Ankret indirekte sammenlikning av VR mot IBR + BR basert på MURANO og HELIOS
- Ikke ankret indirekte sammenlikning av VR mot IBR basert på MURANO og RESONATE

Fra HELIOS og RESONATE ble publiserte KM kurver for PFS og OS digitalisert og pasientnivådata (IPD) simulert ved hjelp av Guyots algoritme (29) for å simulere overlevelse og sensureringsdata for pasienter i disse to studiene for bruk i de indirekte sammenlikningene. Antall pasienter med positiv ORR og CR samt totalt antall pasienter ble også ekstrahert for bruk i de indirekte sammenlikningene.

Data for intervensjonen
IPD fra MURANO for PFS og OS, samt ORR og CR ble anvendt. Utprøvervurderte endepunkter basert på datakuttet fra mai 2017 ble lagt til grunn.

Analysemetoder
Komparative effektdata for VR relativt til IBR+BR og IBR ble identifisert for:

- Hasard ratio (HR) og 95 % konfidensintervall (KI) for PFS og OS
- Kaplan Meier overlevelseskurver
- Relativ risiko (RR) og 95 % KI for ORR, CR og PR

Utprøvervurderte endepunkter ble lagt til grunn fra både intervensjon og komparator.

AbbVie valgte å gjøre MAIC for å etablere relativ effekt av intervensjonen sammenliknet med komparator. Dette innebærer vekting av tilgjengelige pasientnivådata fra MURANO ved å ta den inverse av propensityscore for å balansere pasientkarakteristika i MURANO med komparators pasientfordeling. AbbVie gjorde omfattende analyser for å indentifisere effektmodifiserende og prognostiske faktorer i baseline pasientkarakteristika. Den ankrede indirekte sammenlikningen krever at alle effektmodifiserende faktorer er justert for, mens den ikke-ankrede indirekte sammenlikningen krever at alle effektmodifikatorer og prognostiske faktorer kan identifiseres ved hjelp av kovariater og definisjoner som er tilgjengelige i MURANO-dataene og publiserte komparatordata. AbbVie refererer til NICE TSD (30) om populasjonsjusterte indirekte sammenlikninger og følger disse anbefalingene samt Signorovitch et al (31,

32). IPD fra MURANO ble vektet for å matche komparatorstudienes pasientkarakteristika og følgende likninger ble brukt:

Ankret indirekte sammenlikning:

$\log HR_{\text{VEN+R vs Comparator}} = \log HR_{\text{VEN+R vs BR (reweighted MURANO)}} - \log HR_{\text{Comparator vs BR (in comparator trial)}}$

$\log RR_{\text{VEN+R vs Comparator}} = \log RR_{\text{VEN+R vs BR (reweighted MURANO)}} - \log RR_{\text{Comparator vs BR (in comparator trial)}}$

Ikke-ankret indirekte sammenlikning:

$\log HR_{\text{VEN+R vs Comparator}} = \log HR\ (_{\text{reweighted VEN+R survival curve}}\ \text{vs}\ _{\text{Comparator (digitized survival curve)}})$

$\log RR_{\text{VEN+R vs Comparator}} = \log RR\ (_{\text{reweighted VEN+R best response}}\ \text{vs}\ _{\text{Comparator (simulated best response)}})$

Fordeling av kovariater, evidens for prognostisk eller effektmodifiserende effekt, fordeling av vekter og mål for usikkerhet ble vist. Propensity skårvekting (PS), statistiske metoder for beregning av HR og RR ble beskrevet utfyllende.

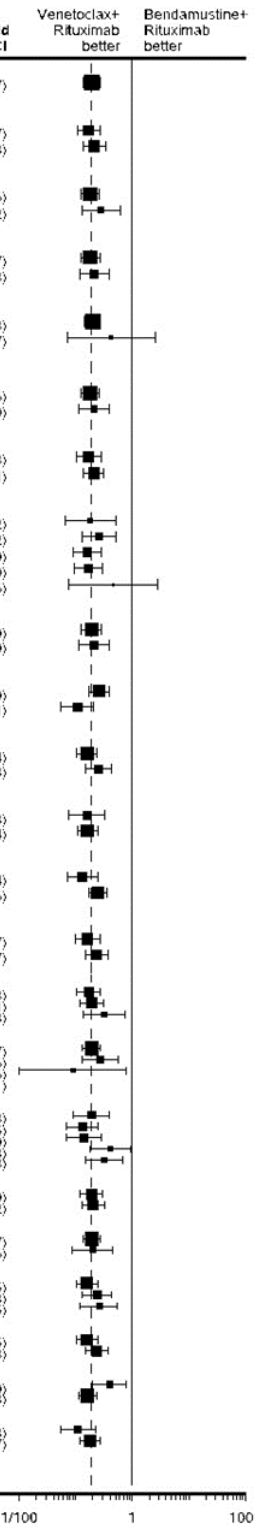
Identifikasjon av prognostiske og effektmodifiserende faktorer

For å identifisere mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer, gjorde AbbVie univariable Cox regresjonsanalyser i MURANO dataene hvor variabler med p≤0,25 og lav andel manglede observasjoner bel markert som potensielle prognostiske og effektmodifiserende faktorer. Følgende faktorer hadde disse egenskapene:

[redacted]

Basert på subgruppeanalysene fra MURANO hevder imidlertid AbbVie at VR er en effektiv behandling som ikke modifiseres av noen av de registrerte pasientkarakteristikaene, se figuren under.

Demographic Subgroups	Total n	Bendamustine+ Rituximab (N=195) n	Bendamustine+ Rituximab (N=195) Median (Months)	Venetoclax+ Rituximab (N=194) n	Venetoclax+ Rituximab (N=194) Median (Months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All Patients	389	195	17.0	194	NE	0.19	(0.14, 0.27)
Age Group 65 (yr)							
< 65	186	89	15.4	97	NE	0.17	(0.11, 0.27)
>= 65	203	106	22.3	97	NE	0.21	(0.14, 0.33)
Age Group 75 (yr)							
< 75	336	171	16.4	165	NE	0.18	(0.13, 0.26)
>= 75	53	24	21.7	29	NE	0.28	(0.13, 0.62)
Sex							
Male	287	151	16.4	136	NE	0.18	(0.13, 0.27)
Female	102	44	18.6	58	NE	0.21	(0.12, 0.38)
Race							
White	359	178	17.3	181	44.3	0.20	(0.14, 0.28)
Non-White	12	6	16.3	6	NE	0.42	(0.07, 2.57)
17p Deletion (IvRS)							
Normal	313	155	20.5	158	44.3	0.18	(0.12, 0.26)
Abnormal	76	40	12.2	36	NE	0.21	(0.11, 0.40)
Risk Status (IvRS)							
Low	178	88	23.3	90	44.3	0.17	(0.10, 0.28)
High	211	107	15.4	104	NE	0.21	(0.14, 0.31)
Geographic Region (IvRS)							
United States/Canada	34	18	15.8	16	44.3	0.18	(0.06, 0.52)
Australia/New Zealand	86	42	24.5	44	NE	0.26	(0.13, 0.52)
Western Europe	131	65	17.3	66	NE	0.16	(0.09, 0.29)
Central and Eastern Europe	130	66	15.5	64	NE	0.17	(0.09, 0.30)
Asia	8	4	13.6	4	NE	0.46	(0.07, 2.86)
Chromosome 17p Deletion (central)							
Normal	250	123	21.4	127	NE	0.19	(0.13, 0.29)
Abnormal	92	46	15.4	46	NE	0.21	(0.11, 0.39)
Chromosome 11q Deletion							
Normal	217	105	22.1	112	44.3	0.26	(0.17, 0.39)
Abnormal	125	64	15.7	61	NE	0.11	(0.05, 0.21)
p53 Mutation							
Unmutated	276	132	21.2	144	NE	0.16	(0.10, 0.24)
Mutated	99	51	12.9	48	36.0	0.25	(0.15, 0.43)
Baseline IgVH Mutation Status							
Mutated	104	51	24.2	53	NE	0.16	(0.07, 0.33)
Unmutated	246	123	15.7	123	44.3	0.16	(0.11, 0.24)
Baseline Beta-2 Microglobulin							
<= 3.5 mg/L	123	59	16.3	64	NE	0.13	(0.07, 0.24)
> 3.5 mg/L	252	127	19.5	125	44.3	0.25	(0.17, 0.36)
p53 Mutation and/or 17p Deletion (central)							
Unmutated	201	95	22.8	106	NE	0.16	(0.10, 0.27)
Mutated	147	75	14.6	72	NE	0.23	(0.15, 0.37)
Renal Impairment Status							
Normal	157	78	14.2	79	NE	0.17	(0.10, 0.28)
Mild	184	90	22.8	94	NE	0.19	(0.12, 0.31)
Moderate	48	27	20.5	21	44.3	0.32	(0.14, 0.73)
Hepatic Impairment Status							
Normal	296	150	17.0	146	NE	0.19	(0.13, 0.27)
Mild	73	37	17.1	36	NE	0.27	(0.13, 0.56)
Moderate	19	7	15.4	12	NE	0.09	(0.01, 0.76)
Severe	1	1	33.9			NE	(NE , NE)
Rai Stage							
Stage 0	82	39	19.5	43	NE	0.19	(0.09, 0.38)
Stage 1	107	59	15.5	48	NE	0.13	(0.07, 0.25)
Stage 2	104	56	21.2	48	NE	0.14	(0.07, 0.29)
Stage 3	45	22	24.2	23	NE	0.41	(0.18, 0.93)
Stage 4	51	19	18.0	32	44.3	0.32	(0.15, 0.68)
Bulky Disease (Lymph Nodes with the Largest Diameter)							
< 5 cm	197	97	17.0	100	44.3	0.19	(0.12, 0.29)
>= 5 cm	172	88	15.8	84	NE	0.20	(0.13, 0.32)
Bulky Disease (Lymph Nodes with the Largest Diameter)							
< 10 cm	319	158	17.1	161	44.3	0.19	(0.14, 0.27)
>= 10 cm	50	27	13.5	23	NE	0.20	(0.09, 0.46)
Number of Prior Regimens							
1	228	117	16.6	111	44.3	0.16	(0.10, 0.25)
2	101	43	21.2	58	NE	0.24	(0.13, 0.43)
>=3	60	35	12.9	25	NE	0.26	(0.12, 0.55)
Number of Prior Regimens							
1	228	117	16.6	111	44.3	0.16	(0.10, 0.25)
> 1	161	78	18.6	83	NE	0.24	(0.15, 0.38)
Refractory vs. Relapse to Most Recent Prior Therapy							
Refractory	59	29	13.6	30	31.9	0.40	(0.20, 0.79)
Relapse	330	166	18.6	164	NE	0.16	(0.11, 0.23)
Response Duration to Most Recent Prior Therapy							
< 12 Months	92	43	15.8	49	NE	0.11	(0.05, 0.23)
>= 12 Months	238	123	21.0	115	44.3	0.18	(0.12, 0.27)



Figur 8 Subgruppeanalyse av utprøvervurdert PFS fra MURANO (datakutt mai 2018)

AbbVie søkte også til litteraturen for evidens for effektmodifiserende faktorer. En publisert SLR og metaanalyse viser også at BCR inhibitorer ser ut til å ha god effekt uavhengig av 17p delesjon status, IGHV genemutasjon status (p=0.34), alder (> eller ≤ 65 år, p=0.84), rase (hvite vs. ikke-hvite; p=0.67) and kjønn (p=0.84) (33). En publisert ankret indirekte sammenlikning av IBR vs. idealisib+ofatumumab konkluderte liknende (34).

Basert på de univariable analysene fra MURANO data med p≤0.25 og/eller evidens fra litteraturen på effektmodifiserende effekt ble følgende variabler valgt for matching, se tabellen under.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

IGVH							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Resultater ankret ITC VR sammenliknet med IBR+BR

Under vises matchingen av MURANO mot HELIOS. Pasienter i MURANO som manglet informasjon om 17p delesjon ble ekskludert først. Siden HELIOS ekskluderte pasienter med denne mutasjonen førte matchingen til alle disse pasientene fra MURANO også ble ekskludert. I tillegg ble pasienter med ECOG>1 og tidligere BCRi behandling utelatt for å matche inklusjonskriteriene i HELIOS. I denne subpopulasjonen fra MURANO beregnet AbbVie en HR for PFS på [redacted]. AbbVie beregnet deretter bias for hver variabel basert på ubalansen i den aktuelle pasientegenskapen mellom MURANO og HELIOS som et mål på rest-bias. Summert rest-bias ble deretter multiplisert med estimert HR for å beregne forventet HR i den matchede populasjonen relativt til HELIOS. Forventet HR for PFS var [redacted]. Justering av MURANO populasjonen og matchingen reduserte effektiv utvalgsstørrelse med [redacted] som angitt i tabellen under.

Tabell 10 fordeling av effektmodifiserende faktorer før og etter matching og effektiv utvalgsstørrelse etter matching

Effect modifier characteristics	BR MURANO	VEN+R MURANO	BR MURANO	VEN+R MURANO	IBR+BR HELIOS
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Relative effektestimater er vist i tabellene under.

Tabell 11 Relativ behandlingseffekt for VR vs. IBR+BR

	VEN+R vs. BR MURANO HR (95 % CI)	IBR+BR vs. BR HELIOS HR (95 % CI)	VEN+R vs. IBR+BR (ankret ITC) HR (95 % CI)
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 12 Relativ behandlingseffekt på tumorrespons for VR vs. IBR+BR (NB: Effekt ble avlest etter 9 måneder i MURANO men mye senere for HELIOS (median oppfølging 25,4 måneder))

	VR MURANO	IBR+BR HELIOS	BR MURANO	BR HELIOS
CR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ORR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
UNADJUSTED				
	[redacted]		[redacted]	
CR	[redacted]		[redacted]	
PR	[redacted]		[redacted]	
ORR	[redacted]		[redacted]	
[redacted]				
	[redacted]		[redacted]	
CR	[redacted]		[redacted]	
PR	[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]		[redacted]	

KM kurver for PFS og OS for ujusterte og matchede data er vist under.

[redacted]

Figur 9 KM kurver for PFS (venstre) og OS (høyre) for ujusterte og matchede data

AbbVie gjorde også analyser av minimal residual disease (MRD).

Indirect comparison for VEN+R vs IBR+BR from HELIOS	
Unadjusted	[redacted]
Adjusted	[redacted]

BR armen fra MURANO har bedre resultater enn BR armen fra HELIOS selv etter matching for antatte effektmodifiserende faktorer. For å undersøke dette nærmere gjorde AbbVie sammenlikninger av BR armer fra andre studier i litteraturen (35). Også i denne sammenlikningen var BR armen i MURANO proporsjonalt bedre. Dette kan tyde på at det foreligger bias som det ikke er kontrollert for.

AbbVie konkluderte med at VR ikke er dårligere enn IBR+BR i behandling av KLL hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling.

Legemiddelverkets vurdering av ITC VR vs. IBR+BR
Legemiddelverket mener analysen gjennomført av AbbVie er grundig og transparent, og den ser ut til å være gjort i henhold til anbefalt litteratur. AbbVies beregnede forventede HR for HELIOS matchet MURANO populasjon var [redacted] som samsvarer godt med det analysen faktisk gav [redacted]). Det er imidlertid flere usikkerhetsmomenter ved analysen. De effektestimatene som inngår for komparator er ulike de publiserte estimatene i Fraser et al 2018 (12) som rapporterer oppdatert analyse fra HELIOS. I AbbVies dokumentasjonspakke er det publikasjonen fra 2018 som er vedlagt. I dokumentasjonen tilhørende MAIC analysen er det presentasjon fra ASCO 2016 (20) som oppgis som kilde. Legemiddelverket etterspurte oppklaring på hvilke effektestimater som ble brukt for IBR+BR og fikk tilsendt en presentasjon fra EHA 2016 (21). For effektestimater for VR hevder AbbVie at data fra siste kutt (mai 2018) anvendes som presentert på ASH 2018 (22). Heller ikke her er resultatene i overenstemmelse

med de som ar angitt i MAIC rapporten. Legemiddelverket gjør derfor egne analyser hvor effektestimater fra Fraser et al 2018 og Seymour et al 2018 ligger til grunn for en ITC med Bucher metoden, se avsnittet Legemiddelverkets analyse under.

Ekstensivt søk etter effektmodifiserende faktorer gir noe evidens for at enkelte subgrupper kan ha dårligere effekt av behandlingene. Fra MURANO var dette imidlertid ikke tydelig, heller ikke fra annen litteratur. BR armeen til MURANO er selv etter matching bedre enn BR armen i HELIOS. Det samme ble observert ved sammenlikning med andre studier. Årsaker kan være umålte og ujusterte effektmodifiserende faktorer, ulikheter i studiedesign, ulikheter i sensureringskriterier og vurdering av respons/progresjon, umodne data med høy grad av sensurering i MURANO BR-armen, tidspunkt for studiegjennomføring og andre forhold ved studiene. MURANO var en åpen studie. I analysene har AbbVie valgt utprøvervurderte utfallsmål og dette introduserer bias når studien er åpen. Resultatet er dermed svært usikkert.

Et annet usikkerhetsmoment er at i HELIOS kunne pasienter i BR armen bytte behandling til IBR+BR ved progresjon. Dette gir bias i favør BR armen i OS estimatet fra studien. Forfatterne av publikasjonen har presentert en korrigert OS analyse i supplementet til publikasjonen ved RPSFTM og IPCW. Legemiddelverket anvender også dette estimatet i egne analyser (12).

I dette tilfellet er det mulig å gjøre en indirekte sammenlikning ved hjelp av Bucher metoden og ihht retningslinjer bør en slik metode anvendes med mindre det kan vises at en populasjonsjustert analyse gir mindre bias. Populasjonene i MURANO og HELIOS er ulike mhp flere forhold blant annet del17p og antall tidligere behandlinger (hhv 1-5 og 1-11). Basert på subgruppeanalysene fra MURANO og andre studier ser ikke del17p ut til å være en sterk effektmodifikator. Antall tidligere behandlingslinjer viser en noe tydeligere trend i og med at pasienter i MURANO har svakere effekt av behandlingen med økende antall tidligere behandlinger (opp til 3). Hvorvidt denne tendensen fortsetter utover 3 tidligere linjer er usikkert men trolig. For å matche MURANO med HELIOS et denne faktorer dikotomisert til 1 eller mer enn 1 tidligere behandling. Legemiddelverket mener dette kan føre til tap av informasjon og bias som ikke er justert for.

Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har gjort en ITC basert på Bucher metoden (23) og velger denne som sin hovedanalyse da de antatte effektmodifiserende faktorene ikke er overbevisende, matchingen til AbbVie leder til tap av informasjon og fordi det er finnes mer oppdaterte publiserte data fra HELIOS. Legemiddelverket brukes disse datakildene for effektinput i analysene: Fraser et al 2018 (12)med supplement for IBR+BR og Seymour et al 2018 for VR (22).

ITC VR versus IBR+BR for PFS:

```
Meta-Analysis: comparing treatments  ven+r  and  br
Exponential Statistic HR = .19
Log statistic ln(HR) = -1.661 and standard error = .168(var = .028)
----------------------------------------
Meta-Analysis: comparing treatments ibr+br  and  br
Exponential Statistic HR= .206
Log statistic ln(HR) = -1.58 and standard error = .13 (var = .017)
----------------------------------------
----------------------------------------
Indirect comparison: ven+r vs ibr+br
Exponential Statistic HR =.922 with CI [ .608, 1.398]
Log statistic ln(HR) = -.081 and standard error =  .212 (var = .045)
Confidence Interval: [-.497, .335]
Heterogeneity statistic ChiSquared: =.145, p-value: = .703
```

ITC VR versus IBR+BR for OS:

```
. indirect ln_os_hr se_ln_os_hr study order, random eff(HR) eform trta( active ) trtb( control )
Meta-Analysis: comparing treatments  ven+r  and  br
Exponential Statistic HR = .5
Log statistic ln(HR) = -.693 and standard error = .266(var = .071)
----------------------------------------
Meta-Analysis: comparing treatments ibr+br  and  br
Exponential Statistic HR= .652
Log statistic ln(HR) = -.428 and standard error = .184 (var = .034)
----------------------------------------
----------------------------------------
Indirect comparison: ven+r vs ibr+br
Exponential Statistic HR =.767 with CI [ .407, 1.445]
Log statistic ln(HR) = -.265 and standard error =  .323 (var = .105)
Confidence Interval: [-.899, .368]
Heterogeneity statistic ChiSquared: =.674, p-value: = .412
```

Legemiddelverkets analyser viser at for PFS og OS er VR ikke dårligere enn IBR+BR med HR PFS 0.992 (95 % KI 0.608-1,398) og HR OS 0.767 (95 % KI 0,407-1,445).

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at VR dermed ikke har dårligere effekt enn IBR+BR for denne pasientpopulasjonen.

Resultater fra ikke-ankret analyse hvor VR sammenlignes med IBR

Under vises resultater i fordeling av variabler og effektiv utvalgsstørrelse etter matching av MURANO mot RESONATE. Pasienter i MURANO som manglet informasjon om del17p mutasjon ble ekskludert først. I tillegg ble pasienter med ECOG>1 og tidligere BCRi behandling utelatt for å matche inklusjonskriteriene i RESONATE. I denne subpopulasjonen fra MURANO (84-87 % av opprinnelig populasjon) beregnet AbbVie en HR for utprøvervurdert PFS [redacted]. AbbVie beregnet deretter bias og forventet PFS i matchet populasjon [redacted] på tilsvarende måte som i den ankrede analysen. Justering av MURANO populasjonen og matchingen reduserte effektiv utvalgsstørrelse med 63 %, som angitt i tabellen under.

Tabell 13 fordeling av effektmodifiserende faktorer før og etter matching og effektiv utvalgsstørrelse etter matching

Effect modifier / prognostic characteristics	BR MURANO Unadjusted (no central lab measurement, prior BCRi, ECOG>1 excluded) (N=164)	VEN+R MURANO Unadjusted (no central lab measurement, prior BCRi, ECOG>1 excluded) (N=169)	BR MURANO Reweighted (N_{eff}=32.5)	VEN+R MURANO Reweighted (N_{eff}=62.0)	IBR RESONATE (N=195)
Age >= 65	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RAI stage III-IV					
Bulky disease=>5cm					
Prior therapy >1					
Chromosome 11Q del					
Chromosome 17P del					
ECOG=1					
[redacted]					
β2-microglobulin>3.5 mg/L					
Prior Purine Analog	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prior AntiCD20					

Relative effektestimater er vist i tabellene under.

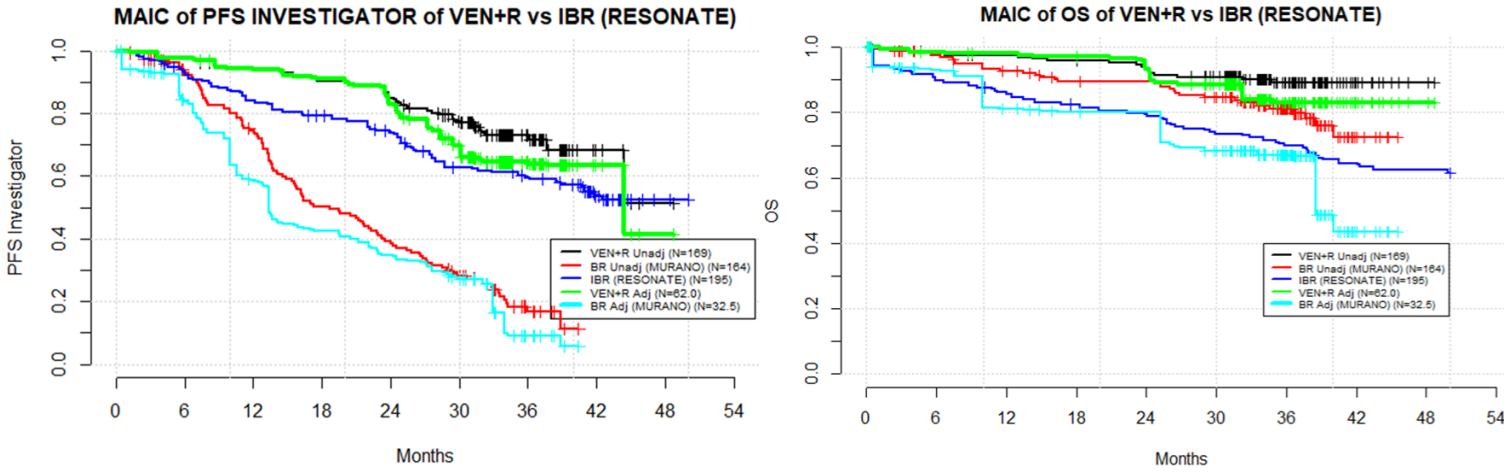
Tabell 14 Relativ behandlingseffekt for VR vs. IBR

	VEN+R vs. BR MURANO HR (95 % CI)	IBR vs. OFA RESONATE HR (95 % CI)	VEN+R vs. IBR (Ikke-ankret ITC) HR (95 % CI)
UNADJUSTED			
PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS			
ADJUSTED			
PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS			

Tabell 15 Relativ behandlingseffekt for tumorrespons for VR vs. IBR

	VEN+R MURANO	IBR RESONATE	BR MURANO	OFA RESONATE
CR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ORR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
UNADJUSTED				
	VEN+R vs. IBR RR (95 % CI)		**VEN+R vs. IBR Forskjell (95 % CI)**	
CR	[redacted]		[redacted]	
PR	[redacted]		[redacted]	
ORR	[redacted]		[redacted]	
ADJUSTED				
	VEN+R vs. IBR RR (95 % CI)		**VEN+R vs. IBR Forskjell (95 % CI)**	
CR	[redacted]		[redacted]	
PR	[redacted]		[redacted]	
ORR	[redacted]		[redacted]	

KM kurver for PFS og OS for ujusterte og matchede data er vist under.



Figur 10 KM kurver for PFS (venstre) og OS (høyre) for ujusterte og matchede data

AbbVie henviser til en publisert indirekte sammenlikning av RESONATE og HELIOS som konkluderte at å legge til BR til IBR ikke forbedret PFS eller OS sammenliknet med IBR monoterapi (6). Basert på denne analysen kan IBR likestilles med IBR+BR mhp på PFS og OS.

AbbVie konkluderer med at VR er likeverdig med IBR for de undersøkte endepunktene.

Legemiddelverkets vurdering av ITC VR vs IBR

Legemiddelverket mener analysen gjennomført av AbbVie er grundig og transparent, og den ser ut til å være gjort i henhold til anbefalt litteratur. AbbVies beregnede forventede HR for HELIOS matchet MURANO populasjon var [redacted] som gir et dårligere resultat enn det analysen faktisk gav [redacted] Det er også flere usikkerhetsmomenter ved analysen.

Den svært store reduksjonen i effektiv utvalgsstørrelse etter matching (65 %) gjør resultatene usikre og vanskelig å tolke. Årsaken skyldes at svært mange variabler er matchet for fordi de var antatte effektmodifiserende faktorer. En ikke-ankret indirekte sammenlikning har svært strenge antagelse om inklusjon av alle prognostiske og effektmodifiserende faktorer. Denne antagelsen er ikke mulig å oppfylle. Legemiddelverket mener at den svært liberale p-verdien på 0,25 kan være for liberal for seleksjon av mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer og har resultert i at for mange variabler (multiplisitetsproblem) er inkludert tilfeldig og med svært stor reduksjon i effektiv utvalgsstørrelse. Basert på subgruppeanalysene fra RESONATE og MURANO samt publisert litteratur er det ikke tydelig evidens for hvilke faktorer som er effektmodifiserende. Også i denne analysen er det bekymring for at antall tidligere behandlingslinjer har betydning og at variabelhåndteringen ifb med matchingen gitt tap av informasjon. Til tross for matchingen, kan det fortsatt være betydelig ubalanse mellom ekskluderte variabler og umålte variabler. Dette kan potensielt gi bias i analysene og gi ikke plausible effektestimater. Kritereien for seleksjon av variabler har også blitt valgt basert på PFS, men anvendes også for MAIC på OS. Ytterligere usikkerhet er knyttet til at i RESONATE kunne pasientene i komparatorarmen bytte behandling til IBR ved progresjon noe som trolig gir bias i OS estimatet fra studien. Byrd et al (24) har presentert sensitivitetsanalyse for OS hvor dette er korrigert for ved RPSFTM. AbbVies oppgitte OS estimat for IBR ser ut til å være det korrigerte OS estimatet.

De usikkerhetsmomentene Legemiddelverket har beskrevet gjør at den ikke-ankrede MAIC analysen av VR vs IBR ikke kan vurderes. Legemiddelverket kan derfor ikke vurdere om VR ikke er dårligere enn IBR.

Studien til Hillmen et al 2015 (6) sammenliknet IBR monoterapi med IBR+BR ved en indirekte sammenlikning av RESONATE og HELIOS. Metoden som er anvendt i denne studien er ufullstendig beskrevet, og Legemiddelverket kan ikke vurdere denne fullstendig. Gitt ulikheter mellom pasientpopulasjonene i HELIOS og RESONATE konkluderer forfatterne av studien med at IBR+BR ikke gir bedre PFS og OS sammenliknet med IBR monoterapi.

VR kan sannsynligvis ansees som ikke dårligere enn IBR+BR, se avsnitt Legemiddelverkets analyse over. Legemiddelverket har ikke gjort egne analyser for sammenlikning av VR vs. IBR.

APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon - Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon - Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for ”time trade off”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for ”standard gamble”, og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1+r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Firma har hatt rapporten til gjennomlesing og har hatt anledning til å levere sine kommentarer i eget vedlegg. Firma har opplyst at de ikke har noen kommentarer til et slikt vedlegg.