Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Pirtobrutinib (Jaypirca)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer.

ID2025_016

08.09.2026

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med “perfekt” helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Jaypirca (pirtobrutinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pirtobrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly. De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Vedkommende har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_016: Pirtobrutinib (Jaypirca) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinease (BTK)-hemmer. En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter.
Legemiddelfirma	Eli Lilly
Preparat	Jaypirca
Virkestoff	Pirtobrutinib
ATC-kode	L01EL05
Aktuell indikasjon	Jaypirca som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer.
Virkningsmekanisme	Pirtobrutinib er en reversibel, ikke kovalent hemmer av signalproteinet Brutons tyrosinkinease (BTK). BTK-signalering er viktig for veksten av B-celler, inkludert abnormale B-celler i pasienter med KLL. Pirtobrutinib blokkerer aktiviteten til BTK og med det bremses utviklingen av sykdommen.
Dosering	200 mg peroralt én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	
Om sykdommen	KLL er den hyppigste forekommende formen for leukemi i den vestlige verden (og Norge) og utgjør nær halvparten av alle leukemitilfellene hos pasienter over 65 år. KLL er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. Ukontrollert vekst av maligne B-lymfocytter vil fortrenge andre viktige blodceller og blodplater, noe som fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. Nærmere 90 % av pasientene diagnostiseres i et tidlig sykdomsstadium, og de er ofte asymptomatiske og ikke behandlingstrengende i denne fasen. Median alder ved diagnosetidspunktet er omtrent 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	I 2025 ble 417 pasienter diagnostisert med KLL i Norge. Den rekrutterte medisinske fageksperten anslår at 50-60 pasienter kan være aktuelle for behandling med pirtobrutinib og DMP legger til grunn 60 pasienter i budsjettberegningene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Basert på innspill fra den rekrutterte medisinske fageksperten, litteratur og norske behandlingsretningslinjer, erfarer DMP at det ikke finnes en etablert behandling for denne pasientgruppen (r/r KLL) i norsk klinisk praksis (dvs. som er dobbeltrefraktære for både kovalent (c)BTK hemmer og BCL2 hemmer (venetoklaks)). Bruk av idelalisib etter BTK-hemmere er lite dokumentert, sannsynligvis grunnet antatt dårlig effekt i denne settingen. BR benyttes også i liten grad. For pasienter med del17p som har progrediert på cBTK-hemmer som monoterapi i første linje forteller fageksperten at pirtobrutinib muligens kan være et alternativ til venetoklaks pluss anti-CD20 (VR) antistoff i 2. linje. DMP legger til grunn at VR kan være en relevant komparator for en mindre andel av pasientpopulasjonen. Litteraturen beskriver også at en andel pasienter ikke får ytterligere behandling, som skyldes mangel på effektive regimer utover i behandlingsforløpet.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosin kinase (BTK)-hemmer
Intervensjon	Pirtobrutinib
Komparator	Utprøvers valg av idelalisib pluss rituksimab (IdelalR) eller bendamustin pluss rituksimab (BR)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	BRUIN CLL-321 som er en randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Lilly og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. DMP har valgt å presentere to analyser som har litt ulik sammensetning av komparatorarmen samt antagelser for behandlingsvarighet (TTD) med pirtobrutinib:

- I **analyse 1** er behandlingsvarighet ubegrenset av PFS i pirtobrutinibarmen i tråd med den kliniske studien. IdelalR og BR legges til grunn med fordeling som i den kliniske studien. Dette ivaretar studiens interne validitet.
- I **analyse 2** begrenses behandlingsvarighet i pirtobrutinibarmen av PFS i tråd med anbefaling i preparatomtalen. Videre legger DMP til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling. DMP vurderer at disse endringene bedre reflekterer norsk klinisk praksis (ekstern validitet), men at andelen som får IdelalR og BR allikevel fortsatt er høyere enn hva som faktisk gis.

For sammensetning av komparatorarmen skiller analysene seg kun med hensyn til kostnader, mens effektdata som inngår i analysen forblir uendret. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Analyse 1	**Pirtobrutinib**	**Utprøvers valg av BR eller IdelalR**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	2 417 802	744 278	1 673 523
Totale QALYs Totale leveår	2,856 3,589	2,307 2,915	0,549 0,674
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**3 048 459** **2 482 460**

Analyse 2	**Pirtobrutinib**	**Utprøvers valg av BR, IdelalR eller ingen behandling**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	2 144 576	646 643	1 497 933
Totale QALYs Totale leveår	2,856 3,589	2,307 2,915	0,549 0,674
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**2 728 607** **2 221 993**

Venetoklaks pluss rituksimab som komparator

DMP har gjennomført en forenklet kostandssammenligning av pirtobrutinib og venetoklaks pluss rituksimab (VR). Gjennomsnittlig totalkostnad i sammenligningen for ett års behandling med pirtobrutinib er ca. 1,3 millioner NOK. Dette er ca. 500 000 NOK (maksimal AUP uten mva.) mer per pasient sammenlignet med kostnadene for ett års behandling med venetoklaks pluss rituksimab.

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av idelalisib pluss rituksimab (IdelalR) eller bendamustin pluss rituksimab (BR) til behandling av pasienter med residiverende eller refraktær (r/r) KLL er undersøkt i den randomisert, kontrollerte, åpne, fase 3 studien BRUIN CLL-321. Studien inkluderte 238 pasienter som var tidligere behandlet med en kovalent BTK (cBTK)-hemmer.

Pasientpopulasjonen i studien er relevant for norsk klinisk praksis. Basert på innspill fra den rekrutterte fageksperten, litteratur og norske behandlingsretningslinjer, erfarer DMP at både IdelalR og BR brukes i svært begrenset grad i norsk klinisk praksis til pasienter med r/r KLL, og at det ikke finnes en etablert behandling for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis (dvs. spesielt pasienter som er dobbeltrefraktære for både cBTK hemmer og BCL2 hemmer). Bruk av idelalisib etter BTK-hemmere er lite dokumentert, sannsynligvis grunnet antatt dårlig effekt i denne settingen. Dette støttes av norske salgstall for idelalisib som er svært lave. BR benyttes også i liten grad, men kan være aktuell for noen få pasienter med mutert IGHV mutasjon uten del(17p)/TP53 mutasjon eller del(11q). Litteraturen beskriver også at en andel pasienter ikke får ytterligere behandling, som skyldes mangel på effektive regimer utover i behandlingsforløpet. Basert på dette, vurderer DMP at effekt fra komparatorarmen i studien kan være en god nok proxy til dagens behandling (for pasienter som er dobbeltrefraktære), som i stor grad er ingen behandling eller IdelalR/BR for noen pasienter. IdelalR, BR og ingen behandling er relevante komparatorer for metoden. Med bakgrunn i dette presenterer DMP to analyser med ulik sammensetting av komparatorarmen (se over).

Median oppfølgingstid i BRUIN CLL-321 studien for PFS var 19,4 måneder for pirtobrutinib-armen og 17,7 måneder for IdelalR/BR-armen. For OS var oppfølgingstiden hhv. 20,4 måneder og 19,2 måneder. Det primære utfallsmålet i studien var PFS vurdert av en uavhengig komité (PFS-IRC), og ved datakutt for analysen var median PFS-IRC 14,0 (95 % KI: 11,2-16,6) måneder i pirtobrutinib-armen og 8,7 (95 % KI: 8,1-10,4) måneder i IdelalR/BR-armen. Hasardratio var 0,536 (95 % KI: 0,385 – 0,746). Median OS var 29,7 måneder (95 % KI: 27,1 - NE) i pirtobrutinib-armen og ikke nådd i IdelalR/BR-armen med en hasardratio på 1,090 (95 % KI: 0,679 - 1,749; p = 0,7202). 38 pasienter (32,0 %) i pirtobrutinib-armen og 32 pasienter (27,0 %) i IdelalR/BR-armen var døde. Pasienter randomisert til komparatorarmen kunne bytte over til behandling med pirtobrutinib ved IRC-bekreftet progresjon. 50 pasienter byttet over til pirtobrutinib og hasardratio etter justering for behandlingsbytte var 0,776 (95 % KI: 0,479–1,258). DMP inkluderer justering for behandlingsbytte i egne analyser.

I DMPs analyse estimeres det at pasienter som behandles med pirtobrutinib i gjennomsnitt får 0,549 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med IdelalR/BR. Pirtobrutinib gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten skjer.

Den rekrutterte medisinske fageksperten vurderer venetoklaks + rituksimab (VR) som en relevant komparator for en mindre andel av pasientpopulasjonen med del17p som har mottatt cBTK-hemmer som monoterapi i første linje. VR er ikke innført i Nye metoder til behandling av pasienter med KLL som tidligere har vært behandlet med BTK-hemmer, men DMP erfarer at kombinasjonen er i utstrakt bruk i denne settingen. Nytten av behandling med pirtobrutinib sammenlignet med VR er ikke kjent.

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene rapportert i BRUIN CLL-321 for pasienter behandlet med pirtobrutinib var lungebetennelse, anemi, nøytropeni, hoste og diaré. 17,2 % i pirtobrutinib-

armen opplevde behandlingsrelaterte uønskede hendelser som førte til permanent seponering av behandlingen, sammenlignet med 34,9 % i komparatorarmen.

Den rekrutterte fageksperten understreker det kliniske behovet for denne metoden. Dette behovet vil øke de neste årene siden det vil være en voksende populasjon av pasienter som vil være dobbeltrefraktære (mot BCL2- og cBTK-hemmer) i tidlige linjer. For disse pasientene er det ingen effektiv behandling i dag og pirtobrutinib vil, ifølge fageksperten, ha en viktig plass i dette landskapet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pirtobrutinib er om lag 108 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, pasientens tidsbruk og transportkostnader, monitorering, uønskede hendelser, livets sluttfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pirtobrutinib er ca. 2,4 millioner NOK i analyse 1 og ca. 2,1 millioner NOK i analyse 2 per pasient (diskontert). Dette er 1,7 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med komparator i analyse 1 og 1,5 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med komparator i analyse 2.

DMP har estimert at merkostnad for pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av BR eller IdelalR i analyse 1 er, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,5 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har estimert at merkostnad for pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av BR, IdelalR eller ingen behandling i analyse 2 er, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

2,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,2 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at KLL for denne populasjonen behandlet med utprøvers valg av IdelalR og BR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,7 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk pirtobrutinib (Jaypirca) ved behandling av KLL vil være om lag 103 millioner NOK i det femte budsjettåret for pasientpopulasjonen som i dag behandles med IdelalR, BR eller ingen behandling, og om lag 8 millioner NOK per år i det femte budsjettåret for pasientpopulasjon som i dag behandles med VR.

Det er lagt til grunn at 60 nye pasienter årlig vil starte behandling med pirtobrutinib (Jaypirca), men siden behandlingsvarigheten er lenger enn ett år, anslår DMP at totalt omtrent 109 pasienter vil få behandling med pirtobrutinib (Jaypirca) i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

I BRUIN CCL-321-studien, som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen, ble pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av IdelalR og BR. Som beskrevet over, erfarer DMP at både IdelalR og BR i liten grad benyttes i aktuelle behandlingssetting i norsk klinisk praksis. For å belyse noe av usikkerheten knyttet til komparator har DMP derfor presentert to analyser med ulik sammensetning av behandlingene i komparatorarmen, og dermed ulike kostnader. Det er allikevel betydelig usikkerhet knyttet til overførbarheten av effektestimatene i komparatorarmen til norsk klinisk praksis og dermed studiens eksterne validitet for norske forhold.

Valg av antagelse for behandlingsvarighet (TTD) har betydelig innvirkning på resultatene. I DMPs analyse 2 er TTD kurven for pirtobrutinib begrenset av PFS, i tråd med preparatomtalens anbefaling om behandling til sykdomsprogresjon. I analyse 1, i tråd med studiedata, er ikke TTD begrenset av PFS, noe som fører til en betydelig økning i IKER.

Overlevelsesdata er umodne i begge armene og det er ingen statistisk signifikant forskjell mellom armene. Lilly har i grunnanalysen inkludert justering for behandlingsbytte, men beskrivelsen av metodikken som er benyttet er svært begrenset og DMP har ikke kunnet validere fremgangsmåten. DMP har forsøkt å innhente ytterligere dokumentasjon fra Lilly, men har ikke mottatt utfyllende beskrivelse av metodikken. Manglende dokumentasjon av metodikken vurderes som en vesentlig svakhet ved dokumentasjonsgrunnlaget. DMP vurderer likevel at en analyse som justerer for behandlingsbytte er den mest rimelige tilnærmingen, spesielt siden det i klinisk praksis i realiteten ikke finnes behandlingsalternativer etter progresjon, bortsett fra stamcelletransplantasjon, som sjelden benyttes. DMP legger til grunn det samme som Lilly, med den usikkerheten det innebærer. Den medisinske fageksperten bekreftet også at PFS-resultatene tilsier at en viss OS-fordel kan forventes.

Selv om punktestimatet for HR etter justering for behandlingsbytte indikerer en behandlingsfordel av pirtobrutinib, inkluderer 95 % konfidensintervallet (0,479–1,258) verdien 1. Det kan derfor ikke utelukkes at det ikke foreligger noen forskjell i effekt mellom armene. Estimatet for behandlingseffekt etter justering for behandlingsbytte vurderes derfor som svært usikkert. For å belyse denne usikkerheten har DMP gjort en scenarioanalyse der HR varieres med ± 20 %. I denne analysen varierer IKER fra om lag 1,8 til 8,2 millioner kroner.

Det er også knyttet usikkerhet til den relative effekten mellom pirtobrutinib og komparator i et livstidsperspektiv, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har innvirkning på resultatet i modellen. En alternativ OS-ekstrapolering med Weibull presenteres i en scenarioanalyse og IKER øker da med om lag 200 000 NOK.

Samlet sett medfører usikkerhet knyttet til komparatorarmens eksterne validitet, antagelser for behandlingsvarighet av pirtobrutinib, ekstrapolering av totaloverlevelse og metode for justering for behandlingsbytte at anslagene for den inkrementelle nytten av pirtobrutinib sammenlignet med dagens behandling er svært usikre. Denne usikkerheten er grundig belyst ved at DMP presenterer to analyser samt alternative, plausible scenarioanalyser som viser at IKER påvirkes i betydelig grad.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Sammendrag **4**

Metode 4

Sykdom 5

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 7

Innholdsfortegnelse **10**

Liste over tabeller **12**

Liste over figurer **14**

Logg **15**

Forkortelser **17**

1. Bakgrunn **18**

1.1 Oversikt over oppdraget 18

1.1.1 Intervensjon 18

1.1.2 Oppdragsramme 18

1.2 Kronisk lymfatisk leukemi 19

1.3 Behandling av kronisk lymfatisk leukemi i norsk klinisk praksis 20

1.4 Forventet plassering av pirtobrutinib i behandlingsalgoritmen 22

2. Klinisk evidensgrunnlag **23**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 23

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 24

3. Analysemetode og PICO **25**

3.1 Problemstilling 25

3.2 Helseøkonomisk modell 25

3.3 Pasientpopulasjon 27

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 27

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 29

3.3.3 Norsk klinisk praksis 30

3.3.4 DMPs vurdering 30

3.4 Intervensjon 30

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 30

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 31

3.4.3 DMPs vurdering 32

3.5 Komparator 35

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 35

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen ... 36
3.5.3 DMPs vurdering ... 37
3.6 Kliniske utfallsmål ... 39
3.6.1 Relativ effekt ... 39
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 56
3.6.3 Livskvalitet ... 58
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 62
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 62
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 64
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 64
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser ... 64
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 65
4. Analyseresultater ... 67
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 67
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 67
4.1.2 DMPs analyser ... 68
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 71
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 73
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 73
5. Budsjettberegninger ... 75
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Jaypirca i 2. linje KLL i Norge ... 75
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 75
5.2.1 Kostnadssammenligning mellom Jaypirca og Venclyxto + rituksimab ... 76
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 77
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 77
Referanser ... 79
Appendiks 1: Relevante pågående studier for pirtobrutinib i KLL ... 81
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 86
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet ... 93
Appendiks 4: Kostnader ... 94
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 96
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 97

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 18
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 19
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon, (1)) 24
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. 26
Tabell 5. Baselinekarakteristika, inkludert tidligere behandling for ITT populasjonen i BRUIN-CLL321 studien (kilde: innsendt dokumentasjon og (4)). 27
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 29
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon,(1, 9)) 31
Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av pirtobrutinib i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 32
Tabell 9. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon, (1, 9)) 35
Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av utprøvers valg av behandling i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 37
Tabell 11. Effektresultater fra BRUIN CLL-321 studien for ITT populasjonen, datakutt august 2024 (1). 40
Tabell 12. Framskrivning av PFS-INV i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 42
Tabell 13. Framskrivning av OS i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 48
Tabell 14. Uønskede hendelser (grad 3 og 4) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Lilly). 57
Tabell 15. Nyttevekter brukt i Lillys grunnanalyse (kilde innsendt dokumentasjon) 59
Tabell 16. Nyttevekter og antall målinger og pasienter som ligger til grunn for nyttevekter fra BRUIN CLL-321 (kilde: innsendt dokumentasjon). 59
Tabell 17. Nyttetap knyttet til grad ≥3 bivirkninger (kilde: Lilly) 60
Tabell 18. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 63
Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell) 65
Tabell 20. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PF) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til Lilly (Kilde: Lilly) 66
Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Lillys grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 67
Tabell 22. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Lilly sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs analyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 68
Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 70
Tabell 24. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 70
Tabell 25: Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 basert på maksimal AUP uten mva. 72
Tabell 26. Scenarioanalyser på DMPs analyse 2 basert på maksimal AUP uten mva. 72
Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 73
Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 75
Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Jaypirca og BR, Zydelig eller ingen behandling (Analyse 2). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 76
Tabell 30. Kostnadssammenligning mellom Jaypirca og Venclyxto + rituksimab. Maksimal AUP med/uten mva. 77

Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jaypirca til behandling av KLL mot utprøvers valg av BR, Zydelig + rituksimab eller ingen behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 78
Tabell 32. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jaypirca til behandling av KLL mot VR (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 78
Tabell 33. Dokumentasjon levert av Lilly for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 86
Tabell 34- AIC og BIC verdier for armene samlet – TTD 88
Tabell 35 AIC og BIC verdier for armene samlet – OS (behandlingsbytte justert) 92
Tabell 36. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet 93
Tabell 37. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell 93
Tabell 38. Regresjonskoeffisienter fra lineær mixed modellen basert på data fra BRUIN-CLL-321 (kilde: Lilly) 93
Tabell 39. Enhetskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Lillys grunnanalyse 94
Tabell 40. Legemiddelkostnader for Venclyxto (venetoklaks) + rituksimab i budsjettberegningene. Priser med maksimal AUP uten mva. 95

Liste over figurer

Figur 1. Partitioned survival model, kilde: Lilly. 26
Figur 2. Firmaets grunnanalyse for pirtobrutinib-armen: TTD ekstrapolert med uavhengig Gompertz (oransje linje) og PFS-INV ekstrapolert med uavhengig gamma (rød linje, se kapittel 3.6.1.1). TTD er begrenset med PFS. 32
Figur 3. DMPs analyse for pirtobrutinib-armen: TTD ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (oransje linje) og PFS-IRC ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (rød linje, se kapittel 3.6.1.1). Analyse 1: TTD er ikke begrenset med PFS. Analyse 2: TTD er begrenset med PFS. 34
Figur 4. Firmaets grunnanalyse for komparatorarmen: TTD ekstrapolert med uavhengig Gompertz (lyseblå linje) og PFS-INV ekstrapolert med uavhengig gamma (mørkeblå linje, se kapittel 3.6.1.1). 37
Figur 5. DMPs analyse for komparatorarmen: TTD ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (lyseblå linje) og PFS-IRC ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (mørkeblå linje, se kapittel 3.6.1.1). 39
Figur 6. Kaplan-Meier plot av PFS-IRC i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon). 41
Figur 7. Kaplan-Meier plot av PFS-INV overlevelse i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon). 41
Figur 8. Tilpasningen av uavhengige parametriske modeller til PFS-INV. BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024. 43
Figur 9. Firmaets grunnanalyse for PFS: uavhengig gamma i begge armer, basert på PFS-INV fra BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024. 43
Figur 10. Tilpasningen av uavhengige parametriske modeller til PFS-IRC. BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024. 45
Figur 11. DMPs analyse for PFS: uavhengig generalisert gamma i begge armer, basert på PFS-IRC fra BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024. 46
Figur 12. Kaplan-Meier plott av totaloverlevelse i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon). 47
Figur 13. KM kurver før og etter justering av behandlingsbytte med TSE-metoden (1). 48
Figur 14. Lillys grunnanalyse for OS: komparatorarmen modellert med HR fra TSE-metoden brukt på pirtobrutinib-armen som ble parametrisert med gamma-funksjonen. 49
Figur 15. DMPs scenarioanalyse for OS: komparatorarmen modellert med HR fra TSE-metoden brukt på pirtobrutinib-armen som ble parametrisert med Weibull- funksjonen. 51
Figur 16. OS fra starten av neste behandlingslinje (alle pasienter ovenfor; undergrupper etter behandlingshistorikk nedenfor), se detaljer i (13). 52
Figur 17. Subgruppeanalyse av PFS-IRC basert på demografi (ITT populasjon) (1). 53
Figur 18. Subgruppeanalyse av PFS-IRC basert på tidligere behandling (1). 54
Figur 19. Subgruppeanalyser av PFS-IRC basert på sykdomskarakteristika (1). 55
Figur 20. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D-5L nytteverdier over tid ved baseline og ved planlagte besøk opptil uke 121 (kilde: Lilly) 58
Figur 21. Log-kumulativt hasardplott – TTD 86
Figur 22. Schoenfeld residualplott – TTD 87
Figur 23. Quantile-Quantile-plott – TTD 87
Figur 24 Log-kumulativt hasardplott- PFS-IRC 89
Figur 25 Schoenfeld residualplott – PFS-IRC 90
Figur 26 Quantile-quantile-plott. PFS-IRC. 90
Figur 27 Smoothed hasardfunksjon og parametriske funksjoner- PFS-IRC 91

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	28.03.2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	28.04.2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13.11.2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	10.10.2025
Saken tildelt saksutreder(e)	19.11.2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	28.01.2026
Rapport ferdigstilt	08-09-2026
Total tid hos DMP[1]	299 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	147 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**152 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	6 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

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

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Anne Jorunn Stokka	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder
I arbeidet med denne rapporten har DMP benyttet kunstig intelligens (KI) som et verktøy i enkelte deler av arbeidet. Vi har brukt KI til å forbedre tekst og oversettelser. Bruken av KI har bidratt til å effektivisere metodevurderingsprosessen. Alle resultater generert av KI er kontrollert og godkjent av fagpersoner. Dette inkluderer kontroll av datakvalitet, vurdering av innholdets nøyaktighet, samt språklig og faglig kvalitetssikring. DMP mener det er helt nødvendig at fagpersoner følger opp bruken av KI. Det sikrer at resultatene er riktige, pålitelige og etterprøvbare. Dette er et grunnleggende prinsipp for alt vårt arbeid der KI benyttes		

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaikes informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCL-2	B-celle lymfom-2
BIC	Bayesiansk informasjonskriterium
BR	Bendamustin pluss rituksimab
BTK	Brutons tyrosinkinease
cBTK	Kovalent Brutons tyrosinkinase
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
HR	Hasardratio
Idelal/R	Idelalisib pluss rituksimab
IGHV	Immunoglobulin variabel region tungkjede
iwCLL	*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
INV-PFS	Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver
IPCW	*Inverse probability censoring weighting*
IRC-PFS	Progresjonsfri overlevelse vurdert av uavhengig komité
ITT	*Intention-to-treat*
KLL	Kronisk lymfatisk leukemi
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
R/R	Residiverende/refraktær
TSE	*Two-stage estimation*

TTD	*Time-to-discontinuation* (behandlingsvarighet)
TTNT	Tid til neste behandling

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at pirtobrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen (indikasjonsutvidelse). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Pirtobrutinib (Jaypirca)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Jaypirca som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for pirtobrutinib	Jaypirca som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært mantelcellelymfom (MCL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosinkinease (BTK)-hemmer, ID2023_008, besluttet ikke innført.
Virkningsmekanisme	Pirtobrutinib er en reversibel, ikke kovalent hemmer av signalproteinet BTK. BTK-signalering er viktig for veksten av B-celler, inkludert abnormale B-celler i pasienter med KLL. Pirtobrutinib blokkerer aktiviteten til BTK og med det bremses utviklingen av sykdommen.
Dosering ved relevant indikasjon	200 mg peroralt én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Pirtobrutinib har betinget markedsføringstillatelse (1). Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk utvidet MT 28.03.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_016: Pirtobrutinib (Jaypirca) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har blitt behandlet med en Brutons tyrosin kinase (BTK)-hemmer	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, kostnadssammenstilling, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	Kapittel 3.3
Intervensjon	Pirtobrutinib	Kapittel 3.4
Komparator	Pasienter som er dobbeltrefraktære for både kovalent (c)BTK- og BCL2 hemmer Analyse 1 (CUA): Utprøvers valg av idelalisib pluss rituksimab (IdelalR) eller bendamustin pluss rituksimab (BR) Analyse 2 (CUA): IdelalR, BR eller ingen behandling Pasienter med del17p som har progrediert på cBTK-hemmer Venetoklaks pluss rituksimab er belyst i en kostnadssammenstilling	Kapittel 3.5
Utfallsmål	OS, INV-PFS, TTD, EQ-5D (QALYs), uønskede hendelser (AE), ressursbruk	Kapittel 3.6

Innsendt dokumentasjon baserer seg på den pivotale fase 3 studien BRUIN CLL-321 som sammenlignet effekt og sikkerhet av pirtobrutinib med utprøvers valg av behandling (IdelalR eller BR) i pasienter med residiverende eller refraktær KLL som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer. Studien presenteres i sin helhet i kapittel 2.

1.2 Kronisk lymfatisk leukemi

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er den hyppigste forekommende formen for leukemi i den vestlige verden (og Norge) og utgjør nær halvparten av alle leukemitilfellene hos pasienter over 65 år (2). KLL er en saktevoksende malign blodkreftsykdom som er karakterisert ved et høyt antall B-celler. Sykdommen utvikler seg fra en monoklonal B-lymfocytose som ofte er påvisbar i mange år før den manifesterer seg. I starten begrenser KLL seg til lymfeknuter og annet solid lymfevev. Etter hvert vil kreftcellene infiltrere beinmargen og antallet maligne, ikke-funksjonelle B-lymfocytter i blodet øker. Den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenger andre blodceller og blodplater, noe som fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens.

KLL er kronisk, og i 2025 ble 417 pasienter diagnostisert med KLL/småcellet lymfocytært lymfom (SLL) i Norge (3). Nærmere 90 % av pasientene diagnostiseres i et tidlig sykdomsstadium, og de er ofte asymptomatiske og ikke behandlingstrengende i denne fasen. Median alder ved diagnosetidspunktet er ca. 72 år og om lag 45 % av pasientene er under 70 år, 18 % under 60 år og 26 % over 80 år. Sykdommen ses hyppigere hos menn enn kvinner.

Cytogenetiske avvik

Familiær disposisjon for lymfoproliferativ sykdom er den eneste veldokumenterte risikofaktoren for å få KLL. Ved diagnose har ca. 70-80 % av alle KLL-pasienter cytogenetiske avvik hvor noen er forbundet med dårligere prognose:

- KLL med umutert immunoglobulin variabel region tungkjede (IGHV) gen er forbundet med vesentlig dårligere prognose enn KLL med mutert IGHV gen.
- Del(11q) er relatert til relativt dårlig prognose ved behandling med kjemoimmunterapi, men avviket er vist å ha mindre/ingen betydning ved behandling med signalveishemmere.
- Del(17p)/TP53 responderer dårlig på kjemo(immun)terapi og er forbundet med kort overlevelse også ved behandling med signalveishemmere. Handlingsprogrammet (2) referer til at omtrent 5-10 % av KLL pasientene har avvik i del(17p)/TP53.

Cytogenetiske avvik tilkommer ofte utover i sykdomsforløpet og cytogenetisk diagnostikk bør gjentas før oppstart av hver ny behandlingslinje.

1.3 Behandling av kronisk lymfatisk leukemi i norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av pasienter med KLL i norsk klinisk praksis er beskrevet i Handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste faglige oppdatering for KLL mars 2026 (2).

Pasienter med behandlingstrengende og tidligere ubehandlet KLL
Det er de siste årene blitt innført flere nye behandlingsregimer for ubehandlet KLL og disse er beskrevet i Handlingsprogrammet.

Det anbefales å velge type behandling basert på sykdomsrelaterte risikofaktorer og pasientrelaterte risikofaktorer og Handlingsprogrammet anbefaler følgende målrettete regimer som førstelinjebehandling til tidligere ubehandlet KLL:

- **Pasienter uten del(17p) eller TP53-mutasjon:**
  - Alternativ 1: Kombinasjon av venetoklaks (B-celle lymfom 2 (BCL2)-hemmer) og Anti-CD20-antistoff i 12 måneder (evidensgrad A).
  - Alternativ 2: Kombinasjon av BCL2-hemmer og kovalent (c) BTK hemmer i 15 måneder (evidensgrad A).
- **Pasienter med del(17p) eller TP53-mutasjon:**
  - Kontinuerlig behandling med cBTK-hemmer (evidensgrad A)
  - Alternativ ved kontraindikasjon eller manglende gjennomførbarhet: Tidsbegrenset målrettet behandling (se over) med BCL2-hemmer + BTK-hemmer eller BCL2-hemmer + anti-CD20-antistoff (evidensgrad A)
- **Hvis BCL2-hemmer (venetoklaks) ikke kan brukes:**
  - For de med dårlig funksjonsstatus eller umutert IGHV gen anbefales kontinuerlig BTK hemmer.
  - For de med god funksjonsstatus og mutert IGHV gen og uten del(17p)/TP53 mutasjon eller del11q anbefales kjemoimmunterapi.

Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget kommenterer at kjemoterapi er i liten eller ingen grad i bruk lenger i første linje. For behandlingstrengende pasienter i 1. linje har fageksperten grovt estimert at omtrent 60-70 % vil kunne være aktuelle for tidsbegrenset behandling med cBTK-hemmer pluss venetoklaks, 10-15 % vil kunne være aktuelle for venetoklaks pluss anti-CD20-antistoff og omtrent 20 % vil være aktuelle for kontinuerlig behandling med cBTK hemmer som monoterapi. I tillegg kommer pasienter med 17p-delesjon/TP53 mutasjon som også vil bli behandlet med kontinuerlig cBTK-hemmer som monoterapi, omtrent 10-20 %. Sistnevnte gruppe har hatt tilgang på BTK-hemmer i første linje en god stund og denne behandling er godt etablert, men for den resterende pasientpopulasjonen forteller fageksperten at det fortatt er «oppstartsfase» av disse nye målrettete regimene. Det betyr også at det i de kommende årene vil være en voksende populasjon av pasienter i tidlig linje som vil bli refraktære mot både

cBTK-hemmer og BCL2-hemmer (venetoklaks), og her er det per i dag et udekket klinisk behov ifølge fageksperten.

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

Behandling av residiverende eller refraktær (r/r) KLL
Ved residiv bør behandlingen først starte når pasienten har symptomer. Mange pasienter med residiv kan følges i en lengre periode uten å trenge behandling. Frem til nylig innføring av flere målrettede behandlinger i 1. linje, var ulike kjemoterapiregimer standard behandling for pasienter uten 17p-delesjon/ TP53-mutasjon eller 11q-delesjon. I denne settingen har både venetoklaks og cBTK-hemmer hatt en plass ved r/r KKL, men disse vil som beskrevet over, enkeltvis eller i kombinasjon, i stor grad flyttes frem til 1. linje.

Ifølge den rekrutterte medisinske fageksperten vil behandlingsvalg ved residiv blant annet avhenge av tidligere gitt behandling, respons og remisjonsvarighet. Ved symptomatisk residiv mer enn 3 år etter tidsbegrenset behandling kan det være aktuelt å gjenta primærbehandling, mens ved symptomatisk residiv innen 3 år etter tidsbegrenset behandling eller ikke respons på behandling, bør behandlingsregimet endres uavhengig av førstelinjebehandling.

Handlingsprogrammet beskriver følgende anbefalte behandlinger for 2. (og senere) linjer for pasienter som har blitt behandlet med en cBTK-hemmer i første (tidligere) linje:

- Venetoklaks (BCL2-hemmer) + anti-CD20 antistoff inntil 24 måneder
- Kontinuerlig behandling med BTK-hemmer
- Kjemoimmunterapi (BR) til de med mutert *IGHV*-gen uten *del(17p)/TP53* mutasjon hvis kontraindikasjon mot BCL2-hemmer
- I tillegg nevner Handlingsprogrammet idelalisib (PI3KI) i kombinasjon med anti-CD20 antistoff som et alternativ hvis cBTK-hemmer er seponert pga bivirkning/intoleranse

FCR som behandling ved tilbakefall er ikke anbefalt pga. økt risiko for toksisitet og sekundær myeloid (og annen) malignitet (evidensgrad B).

Som beskrevet over har den medisinske fageksperten spilt inn at majoriteten av pasientene (60-70 %) vil motta tidsbegrenset kombinasjonsbehandling med cBTK- og BCL2-hemmer i første linje i norsk klinisk praksis. Både fageksperten og Handlingsprogrammet beskriver at utfordringen nå når cBTK hemmer og BCL2 hemmer etableres som kombinasjonsbehandling i første linje eller, for noen pasienter, sekvensielt i 1. og 2. linje, er at det er ingen effektiv og etablert behandling for disse pasientene (dobbeltrefraktære) i senere linjer. Unntaket er de med mutert IGHV uten del(17p)/TP53 mutasjon eller del(11q) (lavrisikogruppe) som kan behandles med kjemoimmunterapi (hovedsakelig BR), men ifølge fagenseperten benyttes allikevel BR i liten grad. Idelalisib vil i praksis da være eneste gjenværende alternativ for påfølgende målrettet behandling, men fageksperten angir at denne er svært lite brukt i norsk klinisk praksis. Idelalisib angriper BCR-signalveien og brukes som regel ikke hvis pasienten er resistent for eller progredierer på cBTK-hemmer. Usikkerhet knyttet til påfølgende behandling bekreftes i artikkelen som presenterer den pivotal studien BRUIN CLL-321 som ligger til grunn for denne metodevurderingen(4): «*Retrospective data suggested that outcomes are poor in subsequent lines of therapy post-cBTKi, and definitive data are needed to help guide treatment decisions. Studies supporting the use of idelalisib, bendamustine, and venetoclax in R/R CLL/SLL were conducted almost exclusively in BTK inhibitor-naïve populations".* ESMO sine retningslinjer for behandling av KLL (5) anbefaler derimot idelalisib i denne settingen: «*Relapsed patients after prior treatment with a BTKi, who are refractory to both BTKis and BCL2is, should be considered for treatment with the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor idelalisib plus rituximab».*

Den svært begrensede bruken og anbefaling av idelalisib til disse pasientene bekreftes av lave salgstall for Zydelig (idelalisib): totalt 3 pakninger tilsvarende 3 måneders forbruk i 2024 med en økning til 19 pakninger tilsvarende totalt 19 måneders forbruk i 2025 fordelt på indikasjon i relevant pasientpopulasjon (innført i 2015) og indikasjon til behandling av follikulært lymfom (innført i 2015) (salgstall hentet fra Farmalogg.no).

Konklusjonen fra fageksperten er at det per i dag, med nye målrettete behandlinger i tidlige (1.) linjer (cBTK- og BCL2-hemmer), egentlig ikke er noen effektiv behandling som er tilgjengelig for den aktuelle pasientgruppen som er dobbelteksponert/dobbelrefraktær (cBTK- og BCL2-hemmer). Unntaket er hvis residiv kommer senere enn tre år etter målrettet behandling. For disse pasientene kan primærbehandling gjentas.

I tillegg kommenterer fageksperten at alle som progredierer på cBTK-hemmer er å anse som høyrisikopasienter – blant disse er de med del17p og/eller de med kompleks karyoptype som har høyest risiko. Fagmiljøet sin anbefaling for disse pasientene er å vurdere allogen stamcelletransplantasjon (for dem under 70) hvis det ikke foreligger betydelig komorbiditet. Fageksperten har spilt inn at pirtobrutinib kan være aktuell som bro til ASCT hvis den blir innført. Der er i dag søkt unntaksordningen for noen få pasienter til denne bruken.

1.4 Forventet plassering av pirtobrutinib i behandlingsalgoritmen

Pirtobrutinib er en ikke-kovalent BTK-hemmer som har vist i kliniske studier å ha effekt også etter behandling med en kovalent BTK hemmer (cBTK-hemmer: akalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib) (4).

Den rekrutterte fageksperten mener at anbefalingen for pirtobrutinib, dersom denne blir innført, sannsynligvis vil omfatte pasienter som er dobbeltrefraktære (dvs. refraktær til både BCL2- og cBTK-hemmer) og eventuelt dobbelteksponerte (med intoleranse/kontraindikasjon for BCL2-hemmer og/eller cBTK-hemmer) samt eventuelt de med del17p som progredierer på cBTK-hemmer.

Fageksperten har spilt inn at for pasienter som progredierer under behandling med BCL2-hemmer i kombinasjon med cBTK-hemmer og progredierer i løpet av 3 år så vil pirtobrutinib være aktuell behandling i andre linje, dersom denne innføres. I denne settingen vil det ikke være aktuelt å rebehandle med cBTK hemmer. I tillegg vil det akkumulere noen pasienter som har fått cBTK-hemmer og venetoklaks sekvensielt, for denne populasjonen vil pirtobrutinib være aktuell i tredje linje.

Utover BR og idelalisib som gis i noen få tilfeller til denne pasientgruppen (dobbel-refraktær), er det ingen etablert behandling i norsk klinisk praksis som vil forskyves eller fortrenges siden det, som diskutert over, per i dag ikke finnes noen effektiv standardbehandling for disse pasientene.

For pasienter med del17p som har progrediert på cBTK-hemmer som monoterapi i første linje forteller fageksperten at pirtobrutinib muligens kan være et alternativ til venetoklaks pluss anti-CD20 (VR) antistoff i 2. linje. DMP legger til grunn at VR kan være en relevant komparator for en mindre andel av pasientpopulasjonen. VR er ikke innført i Nye metoder til behandling av pasienter med KLL som tidligere har vært behandlet med BTK-hemmer, men DMP erfarer at kombinasjonen er i utstrakt bruk i denne settingen og derfor også er en relevant komparator. Det pågår en revurdering av metoden (ID2019_096).

Den rekrutterte fageksperten understreker det kliniske behovet for denne metoden. Dette behovet vil øke de neste årene siden det vil være en voksende populasjon av pasienter som vil være dobbeltrefraktære (mot BCL2- og cBTK-hemmer). For disse pasientene er det ingen effektiv behandling i dag og pirtobrutinib vil, ifølge fageksperten, ha en viktig plass i dette landskapet.

DMPs vurdering og konklusjon om komparator
I den kliniske studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen var utprøvers valg av IdelalR og BR komparator, men DMP erfarer at dette er behandlinger som brukes i svært begrenset grad i norsk klinisk praksis.

Basert på innspill fra den rekrutterte fageksperten, litteratur og norske behandlingsretningslinjer, erfarer DMP at det ikke finnes en etablert behandling for denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis (dvs. spesielt pasienter som er dobbeltrefraktære for både cBTK hemmer og BCL2 hemmer). Bruk av idelalisib etter BTK-hemmere er lite dokumentert, sannsynligvis grunnet antatt dårlig effekt i denne settingen (4, 6). Dette støttes av norske salgstall for idelalisib som er svært lave. BR benyttes også i liten grad, men kan være aktuell for noen få pasienter med mutert IGHV mutasjon uten del(17p)/TP53 mutasjon eller del(11q). Litteraturen beskriver også at en andel pasienter ikke får ytterligere behandling, som skyldes mangel på effektive regimer utover i behandlingsforløpet.

I den kliniske studien (BRUIN-CLL-321, kap. 2) som ligger til grunn for metodevurderingen besto komparatorarmen av utprøvers valg av IdelalR eller BR. Basert på den svært begrensede effekten av IdelalR som beskrives i litteraturen i denne settingen og erfaring fra klinisk praksis, samt at BR er lite brukt, vurderer DMP at effekt fra komparatorarmen i studien kan være en god nok proxy til dagens behandling (for pasienter som er dobbeltrefraktære), som i stor grad er ingen behandling eller IdelalR/BR for noen pasienter. IdelalR, BR og ingen behandling er relevante komparatorer for metoden. Valg av komparatorsammensetning vil påvirke kostnader noe.

Venetoklaks + rituksimab (VR) anses som en relevant komparator for en mindre andel av pasientpopulasjonen som har mottatt cBTK-hemmer som monoterapi i første linje. Dette er adressert i kapittel 5.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Eli Lilly har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: innsendt dokumentasjon, (1))

BRUIN CLL-321	
Studie ID	NCT04666038
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie
Studielokasjon	Global (24 land, totalt 232 lokasjoner)
Populasjon	Voksne pasienter med residiverende eller refraktær (r/r) KLL eller SLL som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer. Viktige inklusjonskriterier: • Bekreftet behandlingstrengende KLL/SLL i tråd med iwCLL* 2018 kriteria. • Kjent 17p-delesjonsstatus • Tidligere behandlet med kovalent BTK-hemmer • ECOG 0-2 Viktige eksklusjonskriterier: • Kjent eller mistanke om Richters syndrom • Kjent eller mistanke om involvering av sentralnervesystemet (CNS) • Tidligere behandling med ikke-kovalent BTK-hemmer Studiedeltagerne ble stratifisert etter 17p delesjonsstatus (ja/nei) og tidligere behandling med venetoklaks (ja/nei). N = 238 (ITT)
Intervensjon	Pirtobrutinib, 200 mg peroralt én gang daglig. Behandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Utprøvers valg av: - Idelalisib (150 mg peroralt to ganger daglig på dag 1-28 i en 28 dagers syklus) i kombinasjon med rituksimab (375 mg/m^2 IV på dag en i syklus 1 deretter 4 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 2. uke og 3 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 4. uke, totalt 8 infusjoner). Idelalisib gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet. eller - Bendamustin (70 mg/m^2 IV på dag 1 og 2 i en 28-dagers syklus i inntil seks sykluser) i kombinasjon med rituksimab (375 mg/m^2 IV på dag 1 i syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6). Totalt 6 sykluser. Pasienter kunne bytte over til pirtobrutinib ved IRC vurdert PFS.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse vurdert av uavhengig komité (IRC-PFS)
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS) Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver (INV-PFS) Tid til neste behandling (TTNT)
Observasjonstid	Median 19,4 måneder i intervensjonsarmen og 17,7 måneder i komparatorarmen.
Datakutt	Første datakutt: 29.08.2023 Nåværende datakutt: 29.08.2024 Endelig og siste analyse planlagt august 2028

**International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*

Relevante pågående studier

Relevante pågående studier er listet under, sammen med foreløpige resultater hvor dette foreligger. Mer detaljert beskrivelse av studiene finnes i Appendiks 1.

- BRUIN CLL-322: Fase 3 studie av pirtobrutinib i kombinasjon med venetoklaks og rituksimab sammenlignet med venetoklaks og rituksimab i pasienter med KLL/SLL som har mottatt tidligere behandling for sykdommen.
  Ingen resultater.

- BRUIN-CLL-314: Fase 3 studie av pirtobrutinib sammenlignet med ibrutinib i pasienter med KLL/SLL (7).
  Studien viser at det primære utfallsmålet som var non-inferiority (ikke underlegenhet) for ORR, var statistisk signifikant. I tillegg ble det rapportert en numerisk høyere ORR på 87,0 % (95 % KI: 82,9–90,4) for pirtobrutinib mot 78,6 % (95 % KI: 73,7–82,9) for ibrutinib i ITT populasjonen. Det samme ble observert i R/R-populasjonen, med en ORR på 84,0 % (95 % KI 78,5–88,6) for pirtobrutinib mot 74,8 % (95 % KI 68,5–80,4) for ibrutinib.

- BRUIN CLL-313: Fase 3 studie av pirtobrutinib sammenlignet med bendamustin pluss rituksimab (BR) i pasienter med tidligere ubehandlet KLL/SLL (8).
  De første rapporterte resultatene viser en positiv trend i favør av pirtobrutinib for både PFS og OS. Ved en median oppfølgingstid på 28 måneder var PFS raten 93,4 % for pirtobrutinib versus 70,7 % for BR.

DMPs vurdering

BRUIN CLL-321 ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av pirtobrutinib, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er akseptabel, men mindre relevant for norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4 og 3.5 for diskusjon. DMP vurderer at data fra BRUIN CLL-321 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse, men det er knyttet større utfordringer til relevans av komparator i studien og de foreliggende dataene som tillot behandlingsbytte til pirtobrutinib i komparatorarmen. Dette utfordrer etablering av pålitelige estimater for relativ effekt og presenteres og drøftes i kapittel 3.6. I tillegg er det samlet inn svært lite data på livskvalitet etter progresjon. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

Det er flere pågående studier med pirtobrutinib som etter hvert, dersom de blir godkjent og innført, kan påvirke plassering av pirtobrutinib i behandlingsalgoritmen for KLL.

3. Analysemetode og PICO

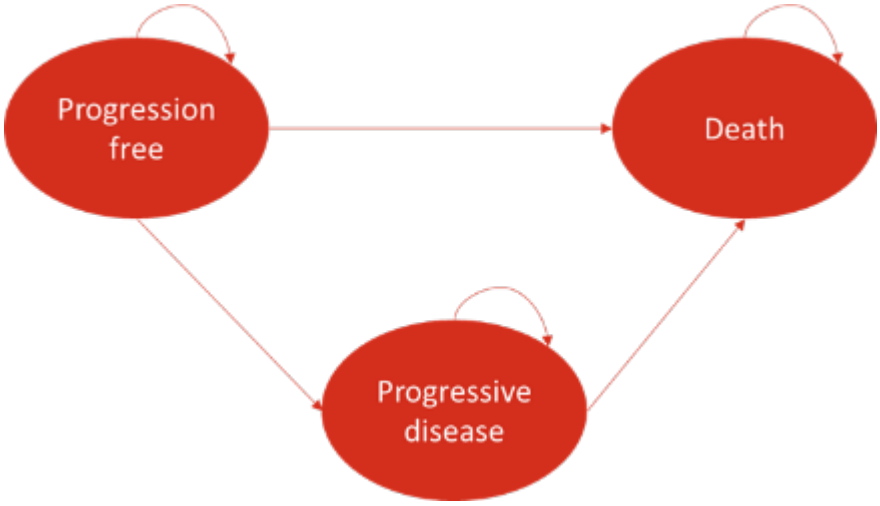
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av pirtobrutinib, har Lilly levert en kostnad-per-QALY analyse hvor pirtobrutinib sammenlignes med utprøvers valg av IdelalR eller BR til behandling av pasienter med r/r KLL som tidligere har blitt behandlet med en kovalent BTK-hemmer. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av sykdommen.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved r/r KLL:

- *Progresjonsfri overlevelse (PF)*: Alle pasientene er i denne tilstanden ved modellstart. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten pirtobrutinib eller utprøvers valg av IdelalR eller BR. Andelen pasienter over tid i denne tilstanden informeres av PFS-kurven.
- *Progrediert sykdom (PD)*: I dette stadiet har pasienten opplevd progresjon av sykdommen, og har avsluttet den opprinnelige behandlingen. Andelen pasienter over tid i PD kommer fra forskjellen mellom OS- og PFS-kurven.
- *Død*: I dette stadiet er pasienten død. Pasientene kan forflyttes til denne absorberende tilstanden fra de to helsetilstandene over. Denne helsetilstanden er bestemt av totaloverlevelseskurven (OS-kurven) for pasienter som har dødd av KLL eller andre årsaker. For å ta hensyn til dødsfall av andre årsaker, er OS-estimatene korrigert for bakgrunnsdødelighet.



Figur 1. Partitioned survival model, kilde: Lilly.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata for PFS fra BRUIN CLL-321-studien og for OS er følgende data tilgjengelig i modellen (se Kapittel 3.6.1.2): ITT-data fra BRUIN CLL-321-studien og data justert for behandlingsbytte. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PF, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, generalisert gamma, lognormal, loglogistisk, Gompertz, gamma. I tillegg, er det mulig å velge splinemodeller (Weibull) med en, to eller tre knuter (kun for PFS).

Lilly sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra BRUIN CLL-321-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

DMPs vurdering
Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Lilly. Modellen i Excel er transparent og fleksibel, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom.

Når det gjelder tidshorisonten, er det «livstid» som er brukt i Lillys grunnanalyse som tilsvarer omtrent 76 år etter modellstart. Modellen har også mulighet for å velge kortere tidshorisont på 15, 10, 5 eller 1 år. Gitt at alternativene er for korte og de alle fleste er døde etter 34 år når «livstid» er valgt i modellen, legger DMP til grunn den samme tidshorisonten som Lilly.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen kan legges til grunn for å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av pirtobrutinib, for pasienter med KLL.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde på 28 dager er rimelig. Tidshorisont er for lang, men akseptabel. Lilly har levert begrenset med dokumentasjon til å vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter, se kapittel 3.6.1.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra den pivotale, fase 3 studien BRUIN-CLL321. Baseline karakteristika for ITT populasjonen, som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen, er presentert i tabellen under. Studiedeltagerne ble stratifisert etter 17p delesjonsstatus (ja/nei) og tidligere behandling med venetoklaks (BCL2-hemmer) (ja/nei).

Tabell 5. Baselinekarakteristika, inkludert tidligere behandling for ITT populasjonen i BRUIN-CLL321 studien (kilde: innsendt dokumentasjon og (4)).

Karakteristika	Pirtobrutinib (n = 119)	IdelalR/BR (n = 119)
Median alder, år (spenn)	66 (42-90)	68 (42-85)
Mann, n (%)	83 (70)	83 (70)
Region, n (%)		
Nord Amerika	24 (20)	39 (33)
Europa	76 (64)	63 (53)
Asia	14 (12)	15 (13)
Australia	5 (4)	2 (2)

Histologi, n (%)		
KLL	109 (92)	108 (91)
SLL	10 (8)	11 (9)
Rai stadium, n (%)		
0-II	58 (51)	62 (53)
III-IV	56 (49)	54 (47)
ECOG PS, n (%)		
0	51 (43)	50 (42)
1	56 (47)	64 (54)
2	12 (10)	5 (4)
Bulky sykdom (lymfeknute), n (%)		
<5 cm	67 (56)	53 (45)
≥5 cm	48 (40)	59 (50)
≥10 cm	14 (12)	18 (15)
Antall målbare lesjoner ved baseline	4 (3)	7 (6)
Høyrisiko molekylærgenetiske avvik, n/n tilgjengelige (%)		
TP53 mutasjon	36/97 (37)	30/94 (32)
17p delesjon	39/111 (35)	43/112 (38)
17p delesjon og/eller *TP53* mutasjon	51/94 (54)	53/98 (54)
IGHV umutert	90/97 (93)	74/93 (80)
11q delesjon	19/101 (19)	25/99 (25)
Kompleks karyotype	53/74 (44,5)	44/75 (37)
Molekylære karakteristikker, n/n tilgjengelige (%)		
BTK C481S	37/99 (37)	36/94 (38)
PLCγ2*	15/99 (15)	11/94 (12)
β2 mikroglobulin, n (%)		
≤3.5 mg/L	27 (23)	39 (33)
>3.5 mg/L	89 (75)	77 (65)

Antall tidligere linjer med systemisk behandling, median (spenn)	3 (1-13)	3 (1-11)
Tidligere behandling, n (%)		
Venetoklaks	60 (50,4)	60 (50,4)
Kovalent BTK hemmer	119 (100)	119 (100)
Ibrutinib	100 (84)	106 (89)
Akalabrutinib	17 (14)	20 (17)
Zanubrutinib	10 (8)	7 (6)
Andre	5 (4)	3 (3)
>1 tidligere kovalent BTK hemmer	17 (14)	18 (15)
BCL2 hemmer	60 (50)	62 (52)
Kjemoterapi	81 (68)	83 (70)
Anti-CD20 antistoff	86 (72)	83 (70)
PI3K agent	11 (9)	11 (9)
Immunomodulator	2 (2)	3 (3)
Autolog stamcelletransplantasjon	1 (1)	0 (0)
Allogen stamcelletransplantasjon	2 (2)	1 (1)
Årsak til avsluttet behandling med tidligere kovalent BTK hemmer n (%)		
Progresjon	85 (71)	87 (73)
Toksisitet	20 (17)	22 (18)
Annet	14 (12)	8 (7)

* Phosphatidylinositol-specific phospholipase

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen som tidligere har blitt behandlet med en kovalent BTK-hemmer, dvs. ITT i BRUIN CLL-321-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	67	Gjennomsnitt i klinisk studie BRUIN CLL-321
Andel kvinner (%)	30,3 %	Median i klinisk studie BRUIN CLL-321
Kroppsareal (m^2)	1,92	Gjennomsnitt i klinisk studie BRUIN CLL-321

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Gjennomsnittsalderen for pasienter med r/r KLL som har blitt behandlet med en cBTK hemmer i norsk klinisk vil ifølge den medisinske fageksperten være rundt 70 år.
Etter at flere nye behandlingsregimer har blitt innført til behandling av ubehandlet KLL (se kapittel 1.3) så vil de fleste pasientene som er aktuell for behandling med pirtobrutinib ha mottatt både kovalent BTK- og BCL2-hemmer (venetoklaks), enten i kombinasjon eller i sekvens. Fageksperten anslår at majoriteten av pasientene (60-70 %) vil motta tidsbegrenset kombinasjonsbehandling med cBTK- og BCL2-hemmer i første linje i norsk klinisk praksis (kapittel 1.3).

3.3.4 DMPs vurdering

Den rekrutterte medisinske fageksperten bekrefter at pasientpopulasjonen i BRUIN CLL-321 i all hovedsak er overførbar og relevant for norsk klinisk praksis, men kommenterer, og som tidligere diskutert, at komparator er lite relevant for norske forhold.

Fageksperten har spilt inn at i norsk klinisk praksis så vil pirtobrutinib i all hovedsak være aktuell behandling for pasienter som er refraktære for både cBTK hemmer og BCL2 hemmer. Dette er til forskjell fra studien hvor omtrent 50 % av pasientene i begge armer var BCL2 naïve. Subgruppeanalyser viser at tidligere behandling med venetoklaks ikke påvirker det relative effektestimatet i særlig grad (se kapittel 3.6.1.4) og DMP mener det er naturlig at hele studiepopulasjonen legges til grunn i analysene, i tråd med Lilly sin grunnanalyse.

Median antall tidligere behandlingslinjer i studien var 3 (spenn: 1-13) hvor 57 % av pasientene hadde mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer. Blant annet hadde 70 % av deltagerne i begge armene blitt behandlet med kjemoterapi i tidligere linjer. Den rekrutterte fageksperten kommenterer at type behandling kan avvike noe. Kjemoterapi er i liten eller ingen grad i bruk lenger i første linje i norsk klinisk praksis etter innføring av flere målrettete behandlinger med BCL2- og cBTK-hemmer. DMP kan ikke utelukke at tidligere behandling, type og linjer kan ha påvirket det relative effektestimatet. Ellers er det noen forskjeller i IGHV-mutasjonsstatus og 17p-delesjon mellom armene, men DMP vurderer at det er lite sannsynlig at dette har resultert i store utslag på det relative effektestimatet.

Alder i studien er noe lavere enn gjennomsnittsalder ved diagnose i norsk klinisk praksis, som er omtrent 72 år. Fageksperten kommenterer at den aktuelle pasientpopulasjonen sannsynligvis vil bestå av litt yngre pasienter (anslår 65-70 år), dvs. pasienter som har overlevd tidligere behandlinger. Basert på dette og for å ivareta intern validitet vurderer DMP at alder fra studien er representativ og legger til grunn samme median alder ved behandlingsstart som i studien og i innsendt helseøkonomisk analyse, dvs. 67 år. Denne alderen legges også til grunn i beregning av alvorlighet (se Kapittel 4.2).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger i den helseøkonomiske analysen til grunn de samme variablene for pasientpopulasjonen som Lilly i sin grunnanalyse.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med pirtobrutinib i BRUIN CLL-321 studien, innsendt i helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon,(1, 9))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	200 mg én gang daglig.	Pirtobrutinib 200 mg én gang daglig.	Det antas at pirtobrutinib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 200 mg én gang daglig.
Administrasjonsform	Peroralt	Peroralt	Peroralt
Behandlingsvarighet	Til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I henhold til studieprotokollen kunne pasienter fortsette å motta pirtobrutinib etter sykdomsprogresjon dersom utprøver mente at behandlingen fortsatt ga fordeler for pasienten. Median varighet i studien var 15,05 (spenn: 0,1-33,4) måneder.	TTD-data framskrevet med Gompertz-funksjon og er begrenset av PFS. Median i hht. framskrivning 15,5 måneder	Antatt til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	Gjennomsnittlig daglig dose var 189,6 mg, RDI 94,8 %	100 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke rapportert		Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering eller samtidig behandling.
Påfølgende behandling	25 pasienter mottok ≥ 1 linje påfølgende behandling. Fordeling av påfølgende behandling: Kovalent BTK hemmer 2,1 % BCL-2 hemmer 28 % (26 % venetoklaks) Kjemoterapi 10,6 % Rituksimab 31,9 % Idelalisib 14,9 % CAR-T 4,3 % Annen systemisk behandling 8,5 %	Ikke inkludert	Den medisinske fageksperten vurderer at det er få eller ingen tilgjengelige påfølgende behandlinger til pasienter som allerede har blitt behandlet med både BCL2- og cBTK-hemmer og ytterligere en behandlingslinje.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

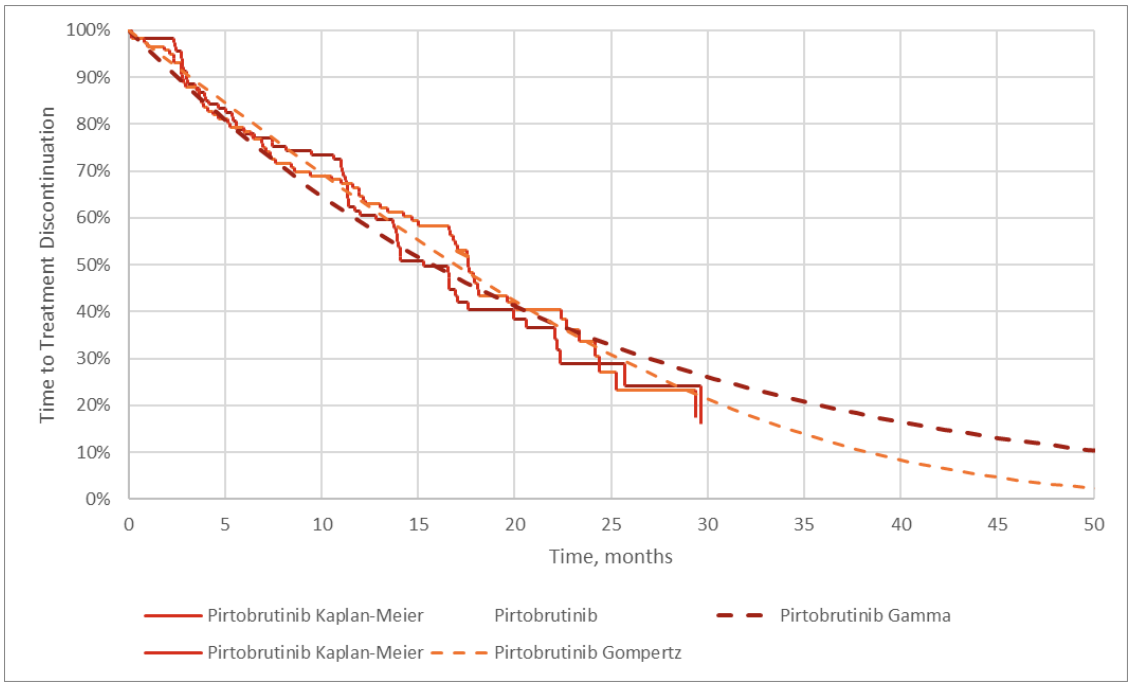
Ved datakutt 29.08.2024 var 46 (38,7 %) pasienter fortsatt på behandling med pirtobrutinib. Tabell 7 viser hvilke undersøkelser Lilly har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for pirtobrutinib utover den observerte studieperioden:

Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av pirtobrutinib i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Lilly sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av Gompertz funksjon. TTD er begrenset av PFS.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 2.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC ble levert for avhengig modellering, se Appendiks 2.

I henhold til protokollen i BRUIN-CLL-321-studien kunne pasienter fortsette å motta pirtobrutinib etter sykdomsprogresjon dersom utprøver mente at behandlingen fortsatt ga fordeler for pasienten. Den helseøkonomiske modellen inkluderer et valg som enten tillater at TTD overstiger PFS, eller som begrenser TTD til å være lik eller mindre enn PFS. I Lillys grunnanalyse er det ikke tillatt at TTD overstiger PFS.

Lilly valgte uavhengig Gompertz for å modellere behandlingsvarighet over tidshorisonten i den økonomiske modellen (Figur 2). Gompertz ble valgt på grunn av den beste matematiske tilpasningen og klinisk plausibilitet (merk at den matematiske tilpasningen er basert på fellestilpassede (dvs. avhengige) funksjoner).



Figur 2. Firmaets grunnanalyse for pirtobrutinib-armen: TTD ekstrapolert med uavhengig Gompertz (oransje linje) og PFS-INV ekstrapolert med uavhengig gamma (rød linje, se kapittel 3.6.1.1). TTD er begrenset med PFS.

3.4.3 DMPs vurdering

Pirtobrutinib er en ikke-kovalent BTK hemmer som er vist i kliniske studier å ha effekt også etter behandling med en kovalent BTK hemmer (dvs. akalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib).

DMP legger til grunn, som Lilly, en RDI på 100 % i de to analysene.

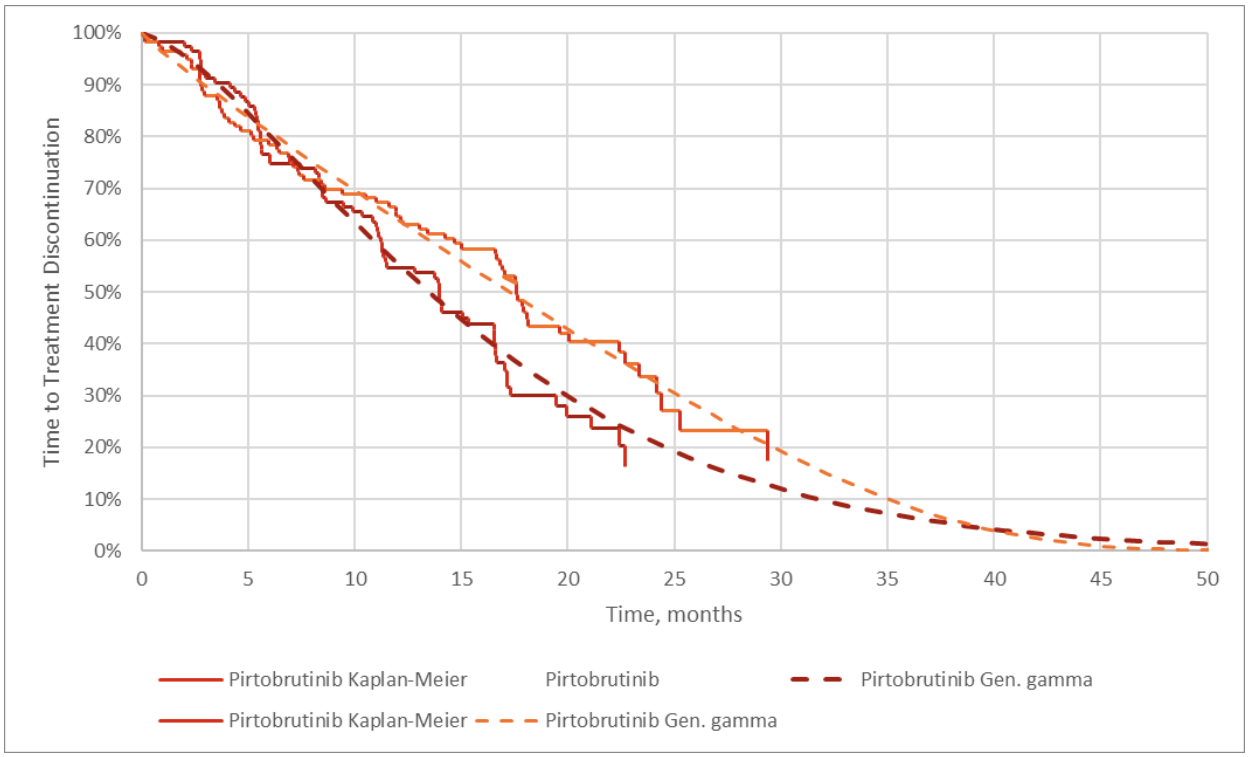
Lilly har ikke inkludert påfølgende behandling i sin grunnanalyse med begrunnelse i at det er det uklart hvilke behandlinger pasienter mottar i norsk klinisk praksis etter tilbakefall på både BCL2-hemmer og en kovalent BTK hemmer i tillegg til en påfølgende behandlingslinje, enten det er pirtobrutinib eller dagens standardbehandling. Den rekrutterte medisinske fageksperten vurderer som Lilly, at det er få eller ingen tilgjengelige alternativer for påfølgende behandlingslinjer. Samtidig kommenterer den medisinske fageksperten at erfaring tilsier at de fleste pasientene ved progresjon på kovalent BTK-hemmer trenger behandling og at det samme mest sannsynlig vil være tilfelle for pirtobrutinib. DMP vurderer, basert på dette, at det mest riktige i denne metoden er å ikke inkludere kostnader til påfølgende behandling i analysene, i tråd med Lilly sin grunnanalyse.

Lilly valgte å begrense TTD med PFS, noe som betyr at TTD ikke kan være større enn PFS på noe tidspunkt. Lilly hevder at dette er i tråd med klinisk praksis. Som vist i Figur 2, vil en slik tilnærming føre til totalt sett kortere modellert TTD enn PFS. Dette er i motsetning til studien BRUIN-CLL-321 som tillot videreføring av studiebehandling etter progresjon vurdert av IRC, dersom utprøver vurderte at pasienten fortsatt hadde klinisk nytte av behandlingen. I pirtobrutinib-armen fortsatte 38,6 % av pasientene behandlingen etter IRC-vurdert progresjon. Til sammenligning gjaldt dette kun én pasient (1,5 %) i IdelalR/BR-armen. DMP bemerker imidlertid at ifølge preparatomtalen skal behandlingen fortsette til sykdomsprogresjon/uakseptabel toksisitet (9). For å belyse hvordan valg av ulike antagelser for TTD innvirker på resultatet (IKER) presenterer DMP to analyser:

- I **analyse 1** er TTD ubegrenset av PFS for å ivareta intern validitet fra studien.
- I **analyse 2** er TTD begrenset av PFS, i tråd med anbefaling i preparatomtalen.

IKER er betydelig høyere i analyse 1 sammenlignet med analyse 2.

Generalisert gamma velges fremfor gamma på grunn av den bedre visuelle passformen og en kortere ekstrapoleringshale.



Figur 3. DMPs analyse for pirtobrutinib-armen: TTD ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (oransje linje) og PFS-IRC ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (rød linje, se kapittel 3.6.1.1). Analyse 1: TTD er ikke begrenset med PFS. Analyse 2: TTD er begrenset med PFS.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i all hovedsak til grunn det samme som Lilly, men endrer parametrisering av TTD fra uavhengig Gompertz til uavhengig generalisert gamma.

DMP presenterer to analyser med ulik antagelse for TTD:

- I **analyse 1** er TTD ubegrenset av PFS som ivaretar intern validitet fra studien.
- I **analyse 2** er TTD begrenset av PFS, i tråd med anbefaling i preparatomtalen (ivaretar ekstern validitet).

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon, (1, 9))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Fordeling av type behandling	Idelalisib + rituksimab 68,9 % Bendamustin + rituksimab 31,1 %	Idelalisib + rituksimab 68,9 % Bendamustin + rituksimab 31,1 %	Det er få pasienter som får IdelalR og BR, men det er heller ingen annen etablert behandling for disse pasientene.
Dosering	<u>IdelalR</u> Idelalisib 150 mg to ganger daglig på dag 1-28 i en 28 dagers syklus) i kombinasjon med rituksumab 375 mg/m^2 på dag en i syklus 1 deretter 4 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 2. uke og 3 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 4. uke, totalt 8 infusjoner. <u>BR</u> Bendamustin 70 mg/m^2 på dag 1 og 2 i en 28-dagers syklus i inntil seks sykluser i kombinasjon med rituksimab 375 mg/m^2 på dag 1 i syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6. Totalt 6 sykluser.	<u>IdelalR</u> Idelalisib 150 mg to ganger daglig. Rituksimab 375 mg/m^2 på dag en i syklus 1 deretter 4 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 2. uke og 3 infusjoner med 500 mg/m^2 hver 4. uke, totalt 8 infusjoner. <u>BR</u> Bendamustin 70 mg/m^2 på dag 1 og 2 i en 28-dagers syklus i inntil seks sykluser. Rituksimab 375 mg/m^2 på dag 1 i syklus 1, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 i syklus 2-6. Totalt 6 sykluser.	Anbefalt dosering av idelalisib iht. preparatomtalen er 150 mg to ganger daglig. Handlingsprogrammet beskriver 70 mg/m^2 bendamustin på dag 1 og 2 ved residivbehandling, med ny kur hver 28. dag. Anbefalt doseringen av rituksimab iht. preparatomtalen er 375 mg/m^2 administrert på dag 0 av første behandlingssyklus, deretter 500 mg/m^2 på dag 1 av hver påfølgende syklus i totalt 6 sykluser. Fageksperten oppgir at idelalisib er lite brukt i denne behandlingssettingen i norsk klinisk praksis.
Administrasjonsform	Idelalisib: peroralt Rituksimab og bendamustin: intravenøst	Idelalisib: peroralt Rituksimab og bendamustin: intravenøst	Idelalisib: peroralt Rituksimab og bendamustin: intravenøst
Behandlingsvarighet	Median for IdelalR: 7,08 (spenn 0,3-29) måneder for idelalisib 5,49 (spenn: 0,92-6,9) for rituksimab Median for BR: 4,73 (spenn: 0,92-12,19) måneder for bendamustin 4,7 måneder for rituksimab Hentet fra studien	Behandlingsvarighet følger TTD-kurven fra BRUIN-CLL-321 ekstrapolert med Gompertz-funksjon. Median i hht. framskrivning ca. 6 måneder. Behandlingsvarighet er begrenset til 6 sykluser for bendamustin og rituksimab.	Idelalisib gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Rituksimab gis i inntil seks sykluser BR: Inntil seks sykluser
Relativ doseintensitet (%)	Ikke oppgitt	100 %	Ikke kjent

Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ikke oppgitt	Ikke inkludert	Preparatomtalen angir ingen spesifikk premedisinering eller samtidig behandling.
Påfølgende behandling	50 pasienter byttet over til pirtobrutinib iht. protokoll ved bekreftet PD (disse er ikke med i fordelingen under). 15 pasienter mottok ≥ 1 linje med påfølgende behandling. Fordeling av påfølgende behandling: Kovalent BTK hemmer 7,7 % Ikke-kovalent BTK-hemmer 23 % (pirtobrutinib 19,2 %*) BCL-2 hemmer 7,8 % (4 % venetoklaks) FCR 19,2 % Rituksimab 15,4 % Lenalidomid 3,8 % CAR-T 3,8 % Stamcelletransplantasjon 11,5 % (3,8 % Allo-SCT) Annen systemisk behandling 7,6 %	Ikke inkludert i Lillys grunnanalyse	Den medisinske fageksperten vurderer at det er få eller ingen tilgjengelige påfølgende behandlinger til pasienter som allerede har blitt behandlet med både BCL2- og cBTK-hemmer og ytterligere en behandlingslinje.

*Dette inkluderer ikke de som offisielt byttet over iht til protokoll.

<u>Behandlingsbytte til pirtobrutinib etter dokumentert progresjon</u>
I henhold til studieprotokollen var det tillatt med behandlingsbytte over til å motta pirtobrutinib i komparatorarmen, men kun når en pasient trengte behandling i henhold til iwCLL-kriteriene og vurdert av en uavhengig blindet komite (IRC). 50 pasienter i IdelalR/BR-armen mottok pirtobrutinib kort tid etter dokumentert progresjon (se kapittel 3.6.1.2).

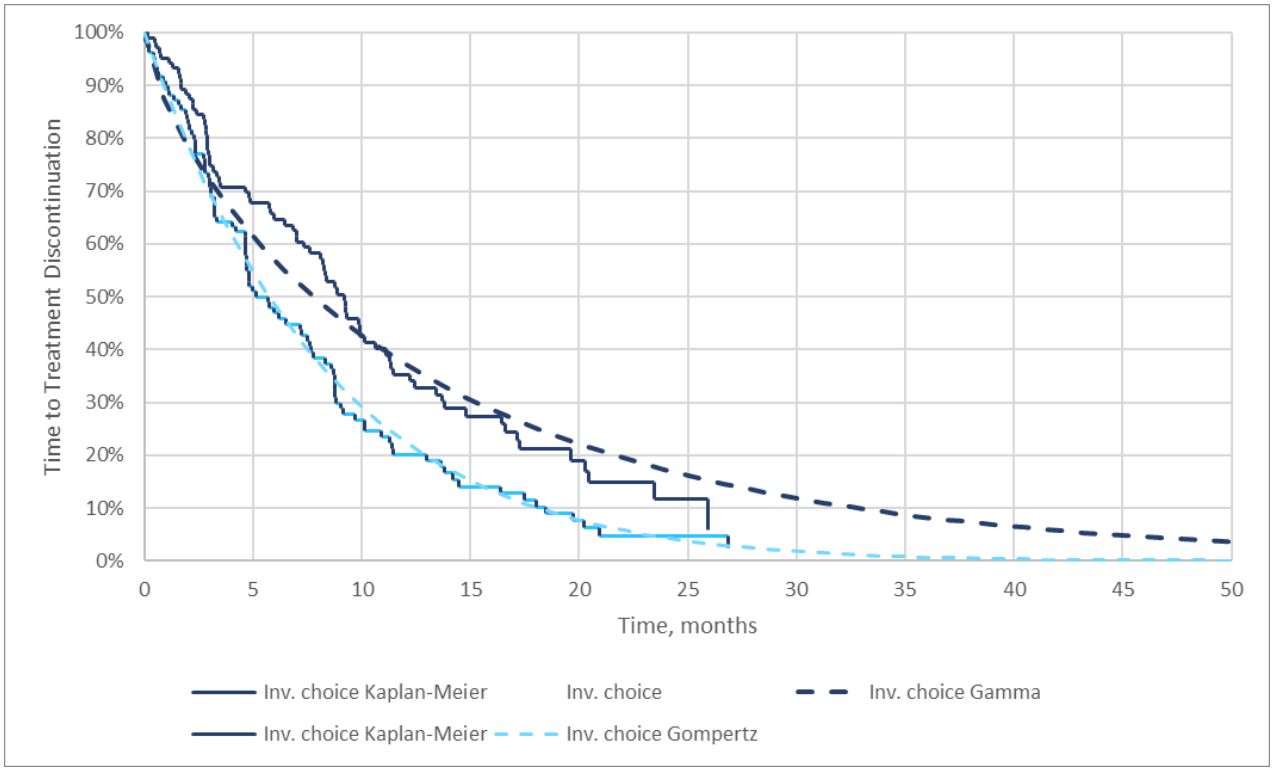
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 29-08-2024 var 5 (4,2 %) av 77 pasienter fortsatt på behandling med IdelalR, mens for BR var ingen pasienter igjen på behandling og 17 (14,3 %) hadde fullført behandlingen. Tabell 9 viser hvilke undersøkelser Lilly har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for utprøvers valg av behandling utover den observerte studieperioden:

Tabell 10. Framskrivning av behandlingsvarighet av utprøvers valg av behandling i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Lilly sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av Gompertz funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 2.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	Antatt å følge lignende form som PFS-kurven, grunnet en behandling inntil progresjon-intensjon. Deretter vurdering av visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks 2.

Lilly valgte uavhengig Gompertz for å modellere varighet av behandling over tidshorisonten i den økonomiske modellen (Figur 2). Gompertz ble valgt på grunn av den beste matematiske tilpasningen og klinisk plausibilitet (merk at den matematiske tilpasningen er basert på fellestilpassede (dvs. avhengige) funksjoner.



Figur 4. Firmaets grunnanalyse for komparatorarmen: TTD ekstrapolert med uavhengig Gompertz (lyseblå linje) og PFS-INV ekstrapolert med uavhengig gamma (mørkeblå linje, se kapittel 3.6.1.1).

3.5.3 DMPs vurdering

Utprøvers valg av BR og IdelalR, komparator i den kliniske studien som ligger til grunn for MT og metodevurderingen, er tilgjengelige i norsk klinisk praksis. DMP erfarer, basert på innspill fra en medisinsk

fagekspert at disse er lite i bruk. Dette er diskutert i kapittel 1.3 og 1.4 hvor DMP konkluderte med, basert på innspill fra en medisinsk fagekspert, at det heller ikke finnes andre egnete behandlinger for denne pasientpopulasjonen. I mangel på alternativer velger derfor DMP å legge til grunn ulik sammensetting av komparatorarmen i analyse 1 og analyse 2. Det modelleres ikke ulik effekt i de to analysene, og forskjellen er kun mhp. kostnader:

- I **analyse 1** legges IdelalR og BR til grunn med fordeling som i den kliniske studien, for å ivareta intern validitet.
- I **analyse 2** legger DMP til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling. Denne fordelingen vurderer DMP bedre reflekterer norsk klinisk praksis (ekstern validitet), men at andelen som får IdelalR og BR allikevel fortsatt er høyere enn hva som faktisk gis.

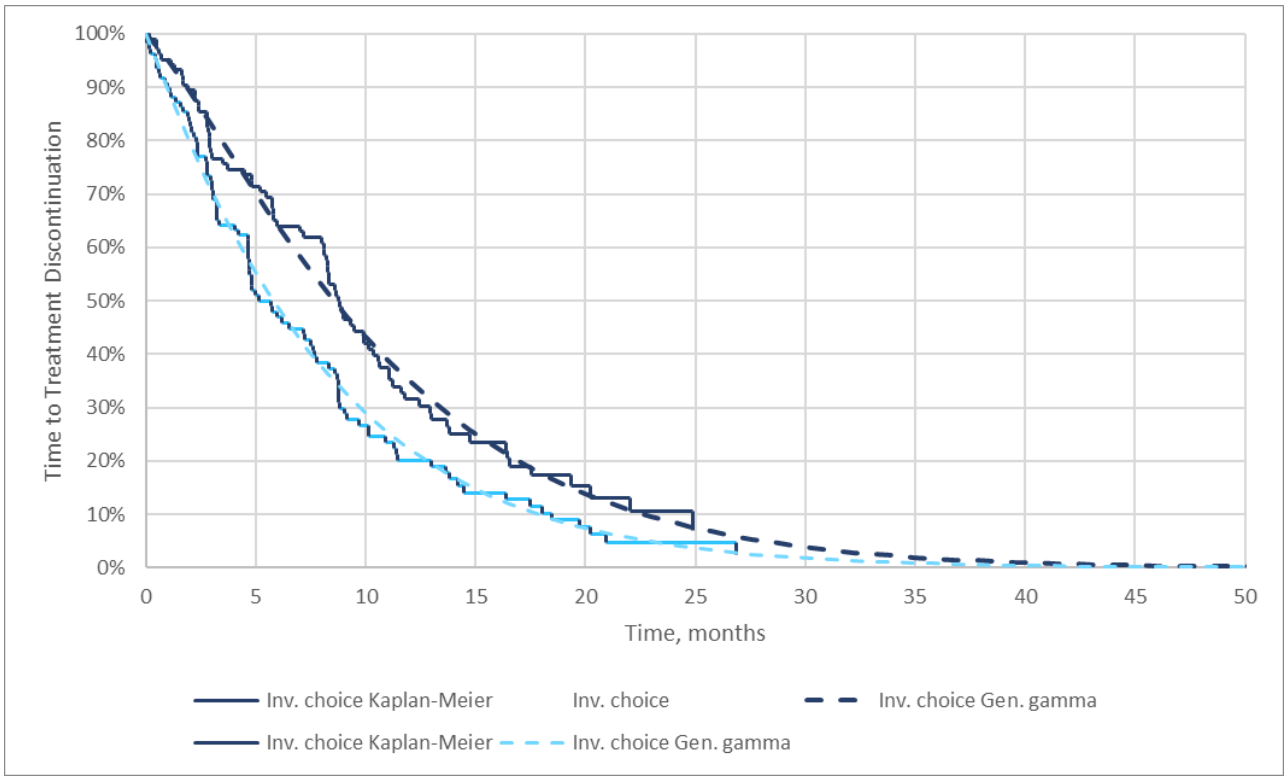
Disse to analysene belyser kostnader knyttet til to ulike sammensetninger av behandlinger i komparatorarmen, men DMP understreker at det allikevel er knyttet stor usikkerhet til de faktiske forholdene i norsk klinisk praksis. Usikkerheter i analysen og overførbarhet til norsk klinisk praksis diskuteres i kapittel 3.6 og 3.7.

Lilly har, som for intervensjonsarmen, ikke inkludert påfølgende behandling i sin grunnanalyse med begrunnelse i at det er uklart hvilke behandlinger pasienter mottar i norsk klinisk praksis etter tilbakefall på dagens tilgjengelige behandlinger. Den rekrutterte medisinske fageksperten vurderer som Lilly at det er få eller ingen tilgjengelige alternativer for påfølgende behandlingslinjer. DMP vurderer, basert på dette og i tråd med det som ble vurdert for intervensjonsarmen, at det i denne saken er hensiktsmessig å ikke inkludere kostnader til påfølgende behandling i DMP sine analyser.

I komparatorarmen var det tillatt med behandlingsbytte over til pirtobrutinib. 50 pasienter byttet behandling og dette diskuteres i kapittel 3.6.1.2. I tillegg mottok 19 pasienter pirtobrutinib i en etterfølgende behandlingslinje, men ikke etter gjeldende protokoll for behandlingsbytte.

TTD er mye kortere enn PFS, og er som forventet gitt det begrensede antallet sykluser for BR. I tillegg var behandlingsseponering hyppigere i komparatorarmen. Hovedårsakene til behandlingsseponering var progresjon (31,1 %), bivirkninger (21,0 %), utprøvers beslutning (13,4 %) og død (6,7 %) (1). I modellen påvirker ekstrapolert TTD hovedsakelig kostnadene for idelalisib, siden kostnader for bendamustin og rituksimab er begrenset til 6 sykluser.

DMP velger å ekstrapolere TTD med generalisert gamma (Figur 5) fremfor Gompertz på grunn av den gode visuelle tilpasningen og konsistens med TTD-ekstrapolering i pirtobrutinib-armen.



Figur 5. DMPs analyse for komparatorarmen: TTD ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (lyseblå linje) og PFS-IRC ekstrapolert med uavhengig generalisert gamma (mørkeblå linje, se kapittel 3.6.1.1).

DMPs konklusjon om komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Lilly, men endrer parametrisering av TTD fra uavhengig Gompertz til uavhengig generalisert gamma.

DMP presenterer to analyser med ulike fordelinger av behandlingsregimer i komparatorarmen:

- I **analyse 1** legges IdelalR og BR til grunn med fordeling som i den kliniske studien for å ivareta intern validitet.
- I **analyse 2** legger DMP til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling. Denne fordelingen vurderer DMP bedre reflekterer norsk klinisk praksis (ekstern validitet), men at andelen som får IdelalR og trolig BR nok fortsatt er høyere enn hva som er faktisk gis. Relativ effekt modelleres likt som i analyse 1, kun kostnader i komparatorarmen er justert.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av IdelalR eller BR er basert på resultater for ITT populasjonen fra den randomiserte fase 3 studien BRUIN CLL-321. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata som inngår i den helseøkonomiske analysen var 29. august 2024, som er det siste tilgjengelige datakuttet. Median oppfølgingstid for PFS var da 19,4 måneder for pirtobrutinib-armen og 17,7 måneder for IdelalR/BR-armen. For OS var oppfølgingstiden hhv. 20,4 måneder og 19,2 måneder.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Primærendepunktet var PFS vurdert av en uavhengig komité (PFS-IRC),

men Lilly har benyttet PFS vurdert av utprøver (PFS-INV), som er et sekundært utfallsmål, i sin grunnanalyse. Både PFS-IRC og PFS-INV er tilgjengelige valg i modellen.

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

Tabell 11. Effektresultater fra BRUIN CLL-321 studien for ITT populasjonen, datakutt august 2024 (1).

	Pirtobrutinib-arm (n = 119)	**IdelalR/BR-arm (n = 119)**
Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av IRC (PFS-IRC) (primært endepunkt)		
Antall hendelser, n (%)	74 (62,2)	79 (66,4)
Median (95 % KI), måneder	14,0 (11,2 – 16,6)	8,7 (8,1 – 10,4)
Hasard ratio (95 % KI)	0,536 (0,385 – 0,746)	
P-verdi	p = 0,0002	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av utprøver (PFS-INV)		
Antall hendelser, n (%)	69 (58,0)	77 (64,7)
Median (95 % KI), måneder	15,3 (12,8 – 19,9)	9,2 (7,3 – 10,6)
Hasard ratio (95 % KI)	0,475 (0,338 – 0,669)	
P-verdi	p <0,0001	
Objektiv respons rate vurdert av IRC		
ORR; partiell respons (PD) eller bedre, n (%)	58 (48,7)	46 (38,7)
(95 % KI)	39,5 – 58,1	29,9 – 48,0
Stratifisert p-verdi	p = 0,1100	

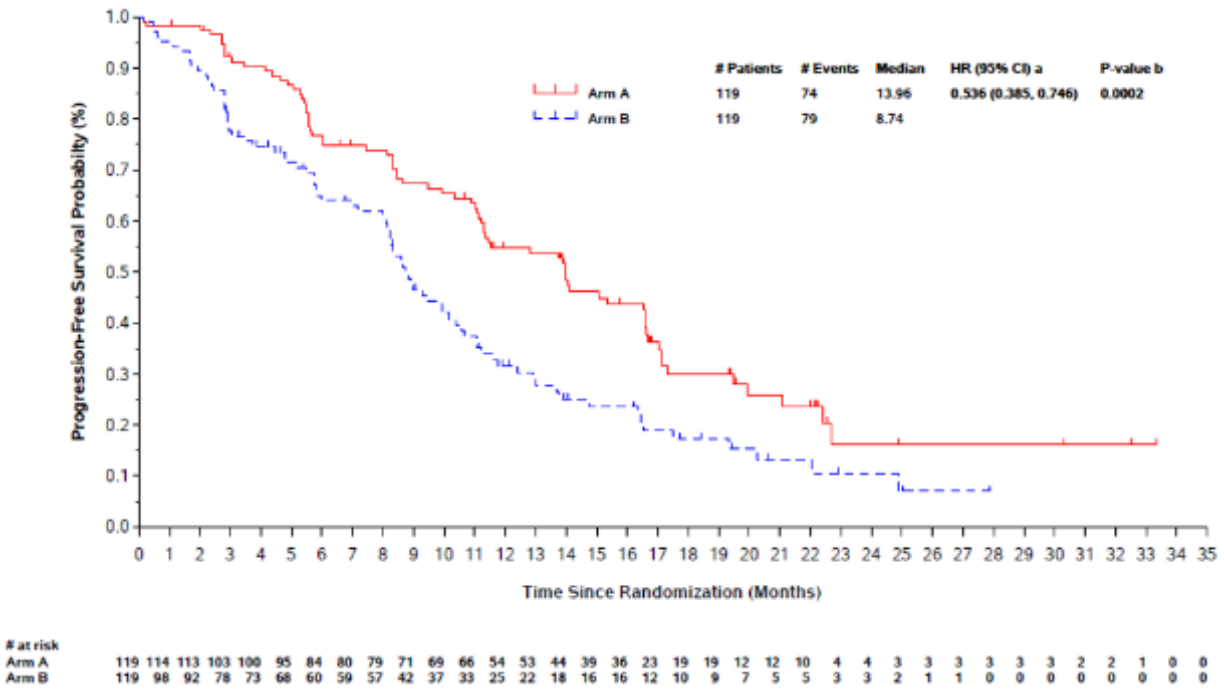
OS analysen kan ha blitt forstyrret av de 50 av 119 pasientene som byttet over fra standardbehandling til pirtobrutinib i komparatorarmen, og analysen inkluderer justering for behandlingsbytte. OS-dataene er derfor ikke inkludert i tabellen over og presenteres i sin helhet i delkapittel 3.6.1.2 under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

PFS vurdert av en uavhengig komité (PFS-IRC)

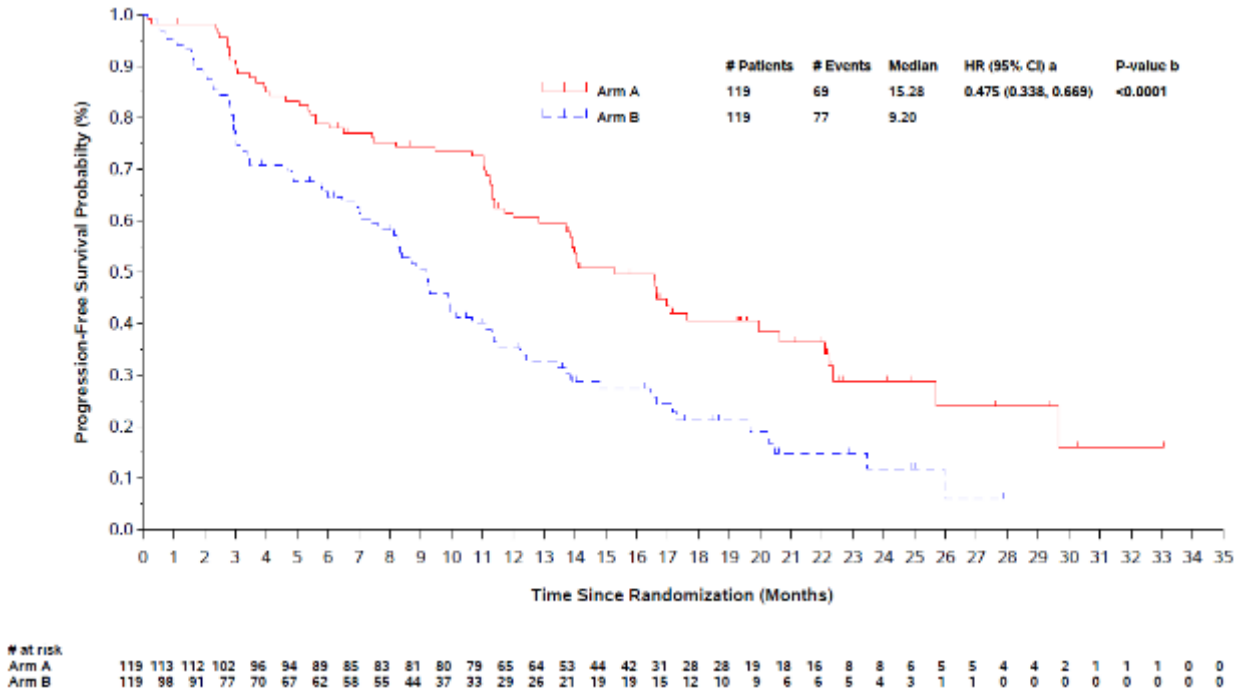
Ved median oppfølgingstid på 19,4 måneder i intervensjonsarmen og 17,7 måneder i komparatorarmen var hasardratio 0,536 (95 % KI: 0,385 – 0,746). 74 (62,2 %) pasienter i pirtobrutinib-armen og 79 (66,4 %) pasienter i IdelalR/BR-armen hadde en rapportert PFS hendelse. Median PFS var 14,0 (95 % KI: 11,2-16,6) måneder i pirtobrutinib-armen og 8,7 (95 % KI: 8,1-10,4) måneder i IdelalR/BR-armen.



Figur 6. Kaplan-Meier plot av PFS-IRC i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon).

PFS vurdert av utprøver (PFS-INV)

Ved median oppfølgingstid på 19,4 måneder i intervensjonsarmen og 17,7 måneder i komparatorarmen var hasardratio 0,475 (95 % KI: 0,338 – 0,669). 69 (58 %) pasienter i pirtobrutinib-armen og 77 (64,7 %) pasienter i IdelalR/BR-armen hadde en rapportert PFS hendelse. Median PFS var 15,3 (95 % KI: 12,8-19,9) måneder i pirtobrutinib-armen og 9,2 (95 % KI: 7,3 -10,6) måneder i IdelalR/BR-armen.



Figur 7. Kaplan-Meier plot av PFS-INV overlevelse i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 59 % og 65 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd PFS-INV hendelse. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser Lilly har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS-INV utover den observerte studieperioden.

Tabell 12. Framskrivning av PFS-INV i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

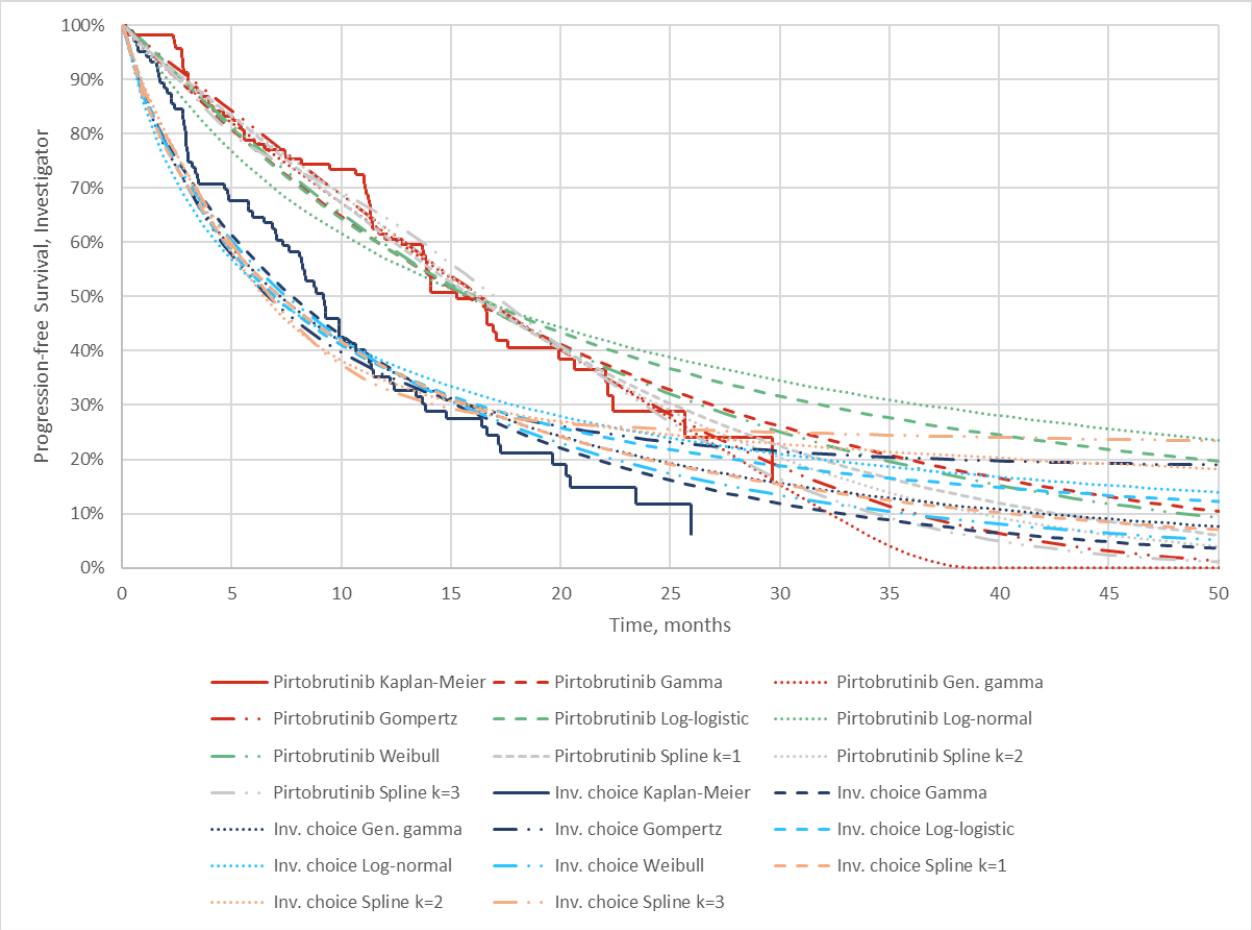
Lilly sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 2.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plottene er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	Klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg. AIC, BIC ble levert for avhengig modellering.

Følgende modeller ble brukt for å tilpasse dataene: eksponentiell, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistisk, gamma, generalisert gamma og fleksibel spline-basert Weibull med én, to eller tre knuter. Modellene ble tilpasset både med og uten behandling som kovariat (dvs. avhengige og uavhengige modeller).

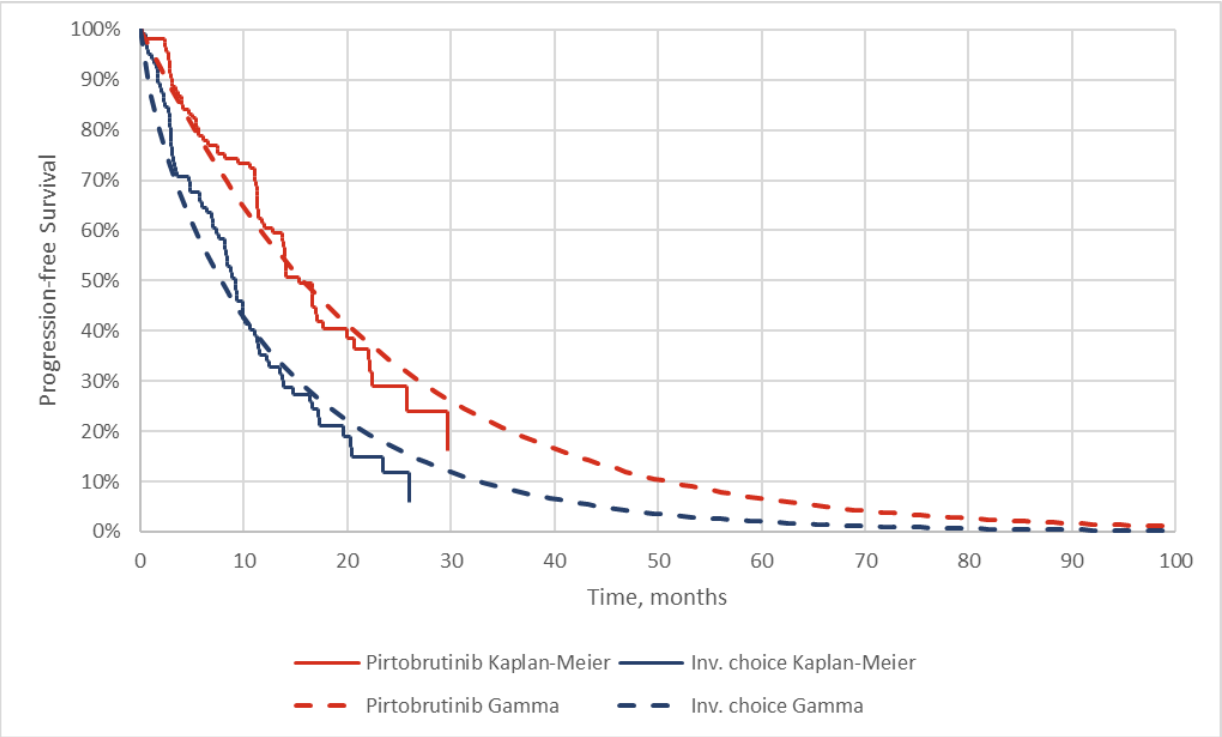
Statistiske tester og diagnostiske hasardplott (f.eks. log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld-residualer) ga inkonsistente vurderinger av proporsjonal hasard (PH). Plottene tydet generelt på ikke-proporsjonalitet, mens de statistiske testene ikke kunne forkaste nullhypotesen om proporsjonalitet på grunn av ikke-signifikante resultater. Gitt denne inkonsistensen ble uavhengige modeller foretrukket, mens modeller med behandling som kovariat samt eksponentielle modeller, som antar konstante hasarder, ble forkastet.

De resterende modellene ble vurdert med hensyn til goodness-of-fit ved hjelp av AIC, BIC og visuell tilpasning til de empiriske Kaplan-Meier (KM)-dataene.

Lilly valgte gammafordelingen basert på klinisk plausibilitet. Den modellerte PFS etter 40 måneder er 16% for pirtobrutinib og 6% for komparator. Den parametriske tilpasningen av alle funksjoner til KM-dataene er presentert i Figur 8. Ekstrapoleringen med gamma er presentert i Figur 9.



Figur 8. Tilpasningen av uavhengige parametriske modeller til PFS-INV. BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024.



Figur 9. Firmaets grunnanalyse for PFS: uavhengig gamma i begge armer, basert på PFS-INV fra BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024.

DMPs vurdering

Som tidligere beskrevet og diskutert er studiekomparatorene BR og IdelalR lite relevante for norsk klinisk praksis i denne settingen, noe som fører til usikkerhet knyttet til overførbarheten av det relative effektestimatet for PFS i studien til norske forhold. Dette diskuteres mer under utfallsmålet totaloverlevelse.

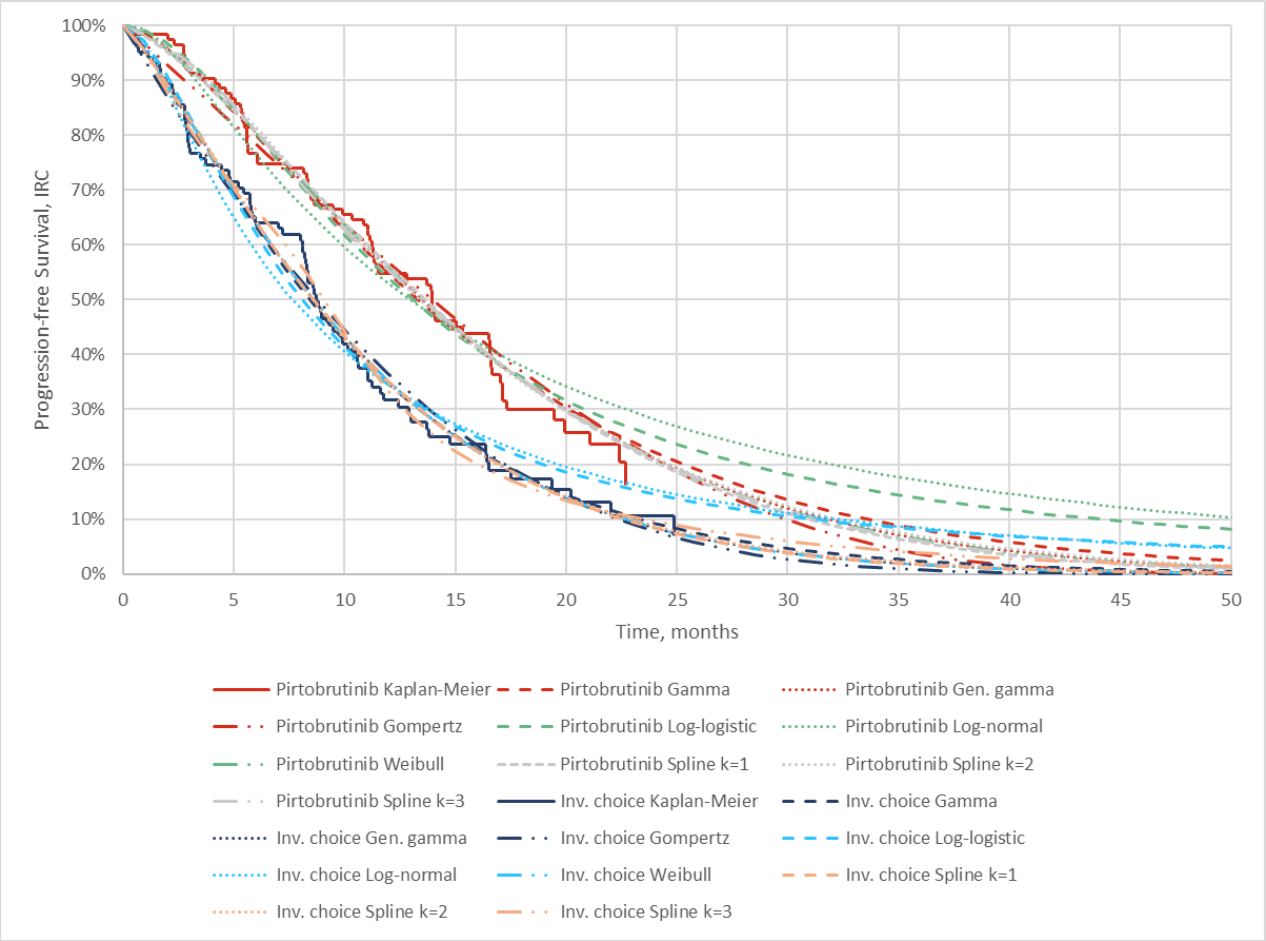
PFS data er ganske modne og median PFS er nådd i begge armene for både PFS-INV og PFS-IRC. Det er alt i alt god overenstemmelse mellom PFS-INV og PFS-IRC dataene, men HR er noe lavere for PFS-INV (0,475 vs. 0,536). Lilly valgte å modellere PFS vurdert av utprøver (PFS-INV) i grunnanalysen fordi de anser dette som mer representativt for klinisk praksis. Ettersom BRUIN CLL-321 var en åpen studie med det primære endepunktet PFS vurdert av en blindet uavhengig komité (PFS-IRC), mener DMP at ekstrapolering av PFS basert på vurderingen fra uavhengig komité gir mindre skjevhet. PFS-IRC var også sekundær baseline (dvs. baseline ved progresjon) for behandlingsbytte (se diskusjon i kapittel 3.6.1.2).

Lilly valgte gammafunksjonen basert på kliniske plausibilitet, heller enn den matematiske og visuelle tilpasningen. Lilly spesifiserer imidlertid ikke hva vurderingen av klinisk plausibilitet er basert på. PFS-IRC KM-data er relativt modne (med henholdsvis 62 % og 66 % hendelser i intervensjonsarmen og komparatorarmen), så valget av parametriske funksjoner bør i stor grad baseres på tilpasningen til de empiriske dataene.

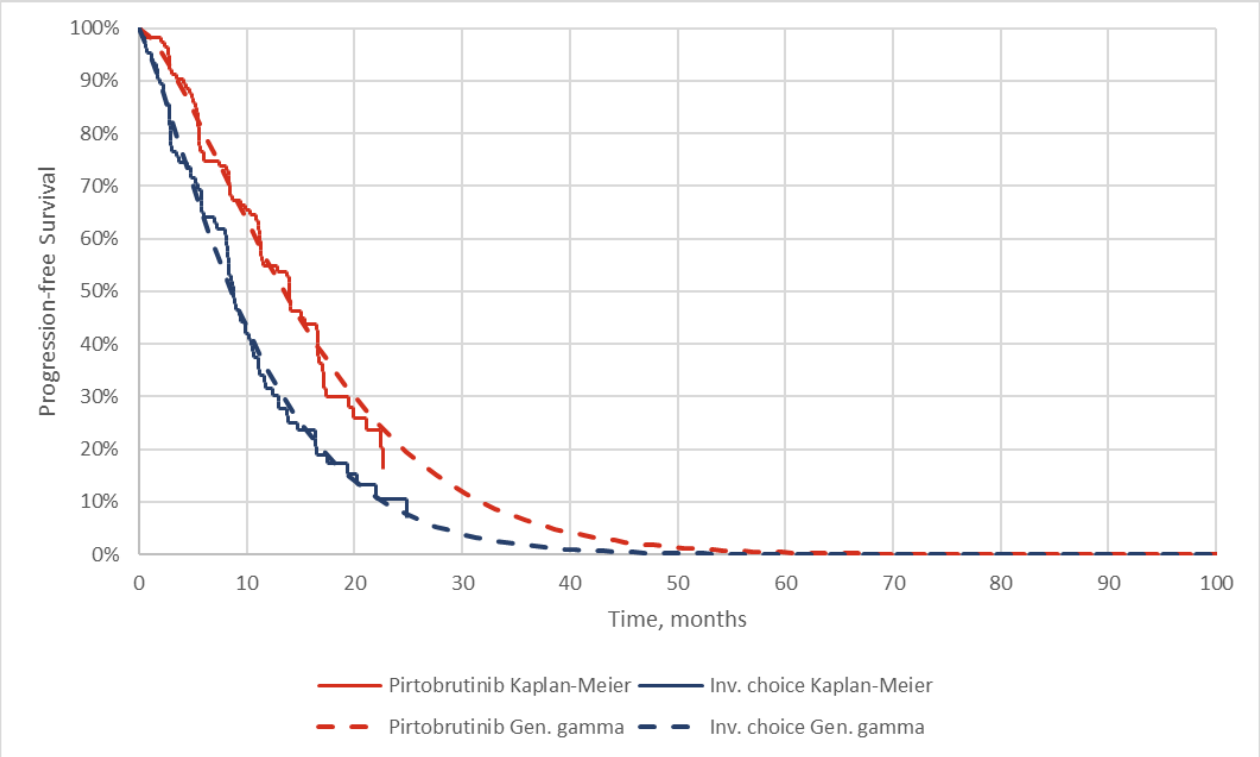
Den proporsjonale hasarddiagnostikken er inkonsekvent. Log-kumulativt hasardplott viser begrenset konvergens mellom kurvene (se Appendiks 2), mens Chi2-hasardtesten ikke er signifikant, noe som antyder at PH kan være gyldig. AFT-diagnostikk viser et svakt buet Q-Q-plot, noe som indikerer at AFT-modellering kanskje ikke er passende. På grunn av inkonsistente diagnostikk velger DMP å fokusere på individuelt tilpassede modeller.

Den matematiske tilpasningsdiagnostikken er også begrenset, ettersom den, til tross for forespørsel, kun er basert på felles tilpassede parametriske funksjoner (dvs. avhengig modellering). Dette innebærer at den individuelle matematiske tilpasningen av ulike funksjoner til hver studiearm ikke kan vurderes.

Smoothed hasardrate viser en svak økning over tid. Parametriske funksjoner med fallende hasardrate, som log-logistisk og log-normal, kan derfor utelukkes på dette stadiet. Eksponentiell kan også utelukkes på grunn av dårlig visuell tilpasning til KM-data, mens Gompertz anses som for pessimistisk. Weibull, gamma og generalisert gamma har svært lik tilpasning til KM-data i begge armene, med generalisert gamma-kurven liggende mellom. Valget mellom disse funksjonene har minimal innvirkning på IKER. DMP velger derfor generalisert gamma for konsistens med intervensjonsarmen.



Figur 10. Tilpasningen av uavhengige parametriske modeller til PFS-IRC. BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024.



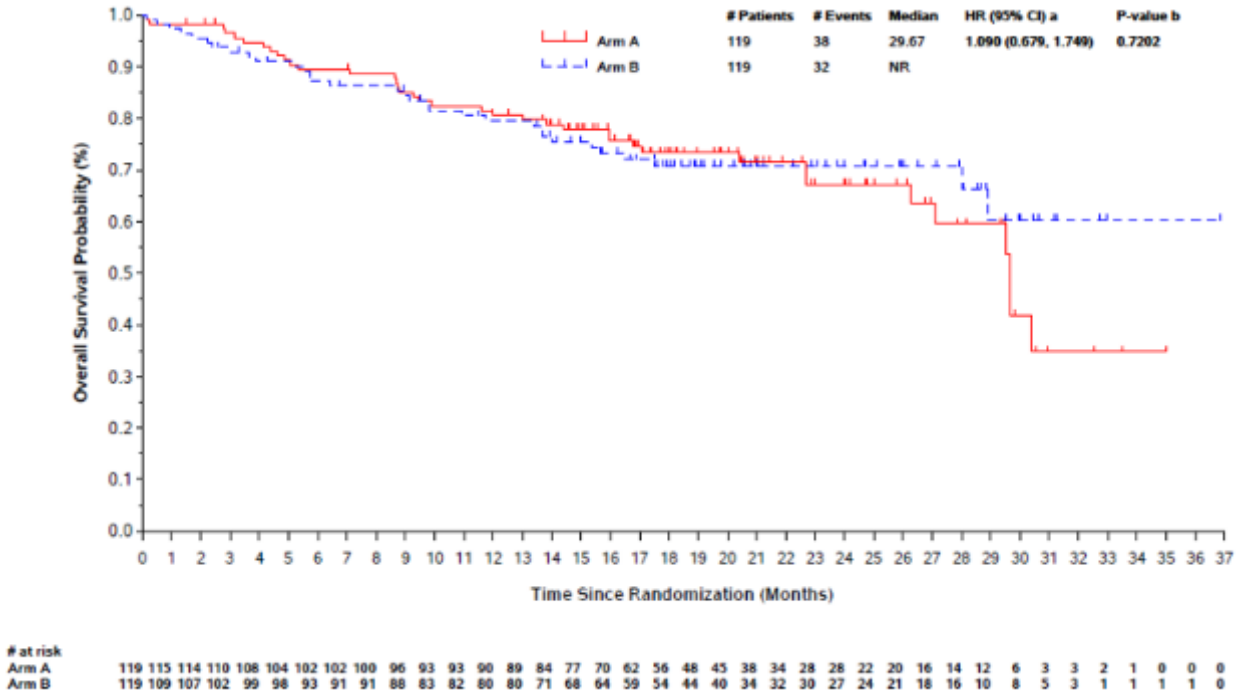
Figur 11. DMPs analyse for PFS: uavhengig generalisert gamma i begge armer, basert på PFS-IRC fra BRUIN CLL-321, ITT, datakutt august 2024.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS
DMP godtar ikke modellering av PFS basert på utprøver vurdering (PFS-INV) og velger det primære endepunktet PFS basert på vurdering av en blindet uavhengig komité (IRC). Den uavhengige generaliserte gammafunksjonen brukes for langsiktig ekstrapolering av PFS i begge armene på grunn av best visuell tilpasning til ganske modne KM-data.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

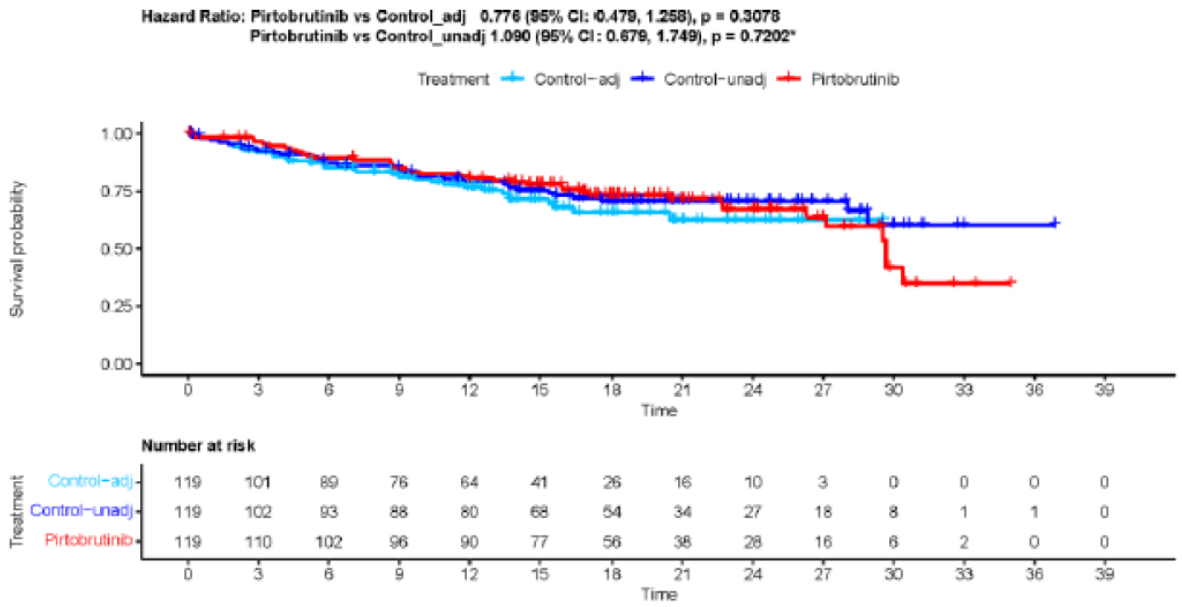
Ved median oppfølgingstid for totaloverlevelse (OS) på 20,4 måneder for pirtobrutinib-armen og 19,2 måneder i IdelalR/BR-armen, var hasardratio 1,090 (95 % KI: 0,679 - 1,749; p = 0,7202). 38 pasienter (32,0 %) i pirtobrutinib-armen og 32 pasienter (27,0 %) i IdelalR/BR-armen var døde. Median OS var 29,7 måneder (95 % KI: 27,1 - NE) i pirtobrutinib-armen og ikke nådd i IdelalR/BR -armen.



Figur 12. Kaplan-Meier plott av totaloverlevelse i ITT populasjonen. Arm A er pirtobrutinibarmen og arm B er komparatorarmen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Pasienter randomisert til komparatorarmen kunne bytte over til behandling med pirtobrutinib ved IRC-bekreftet progresjon. Av de 66 pasientene som var kvalifisert for behandlingsbytte i komparatorarmen, byttet 50 (75,76 %) over og mottok minst én dose pirtobrutinib, med en median behandlingsvarighet på 7,85 måneder. Utprøvervurdert ORR (delvis respons eller bedre) blant pasienter som byttet over var 60 % (95 % KI, 45,18–73,59), noe som indikerer behandlingsfordel med pirtobrutinib etter behandlingsbytte.

BRUIN-CLL-321 studien var ikke utformet for å justere for behandlingsbytte. Imidlertid ble analyser av justering av behandlingsbytte (two-stage estimation (TSE) og inverse probability censoring weighting (IPCW) (10)) utført post hoc. Begge metodene er avhengige av antagelsen om "ingen umålte konfunderende faktorer". Dette betyr at data som predikerer både behandlingsbytte og prognose må være tilgjengelige for baseline- og tidsavhengige variabler. Baseline-kovariater inkludert i IPCW-modellen var antall tidligere behandlingslinjer (≤3 versus >3 linjer), årsak til seponering av nyeste BTK-hemmer (på grunn av PD versus ikke på grunn av PD), beta-2-mikroglobulin (≤3,5 versus >3,5 mg/L). For begge justeringsmetodene var andre baseline-kovariater for pasienter med progresjon som følger: PFS-tid (tid til progresjon), årsak til seponering av nyeste BTK-hemmer (på grunn av PD versus ikke på grunn av PD), ECOG-funksjonsstatus (0 til 1 versus 2) ved PD, bulky sykdom (<5 versus ≥5 cm) ved baseline. Justeringen med TSE-metoden førte til en reduksjon i OS HR til 0,776 (95 % KI 0,479–1,258) (Figur 13), mens justeringen med IPCW-metoden førte til en reduksjon i HR til 0,872 (95 % KI 0,507–1,500).



Figur 13. KM kurver før og etter justering av behandlingsbytte med TSE-metoden (1).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Lilly valgte TSE-metoden for grunnanalysen på grunn av klinisk plausibilitet og modellforutsetninger. IPCW-metoden ble inkludert som en alternativ metode for å kontrollere robustheten til den primære analysen. Lilly erkjenner imidlertid at IPCW er utsatt for skjevhet når behandlingsbytte-ratene er høye og prøvestørrelsene små.

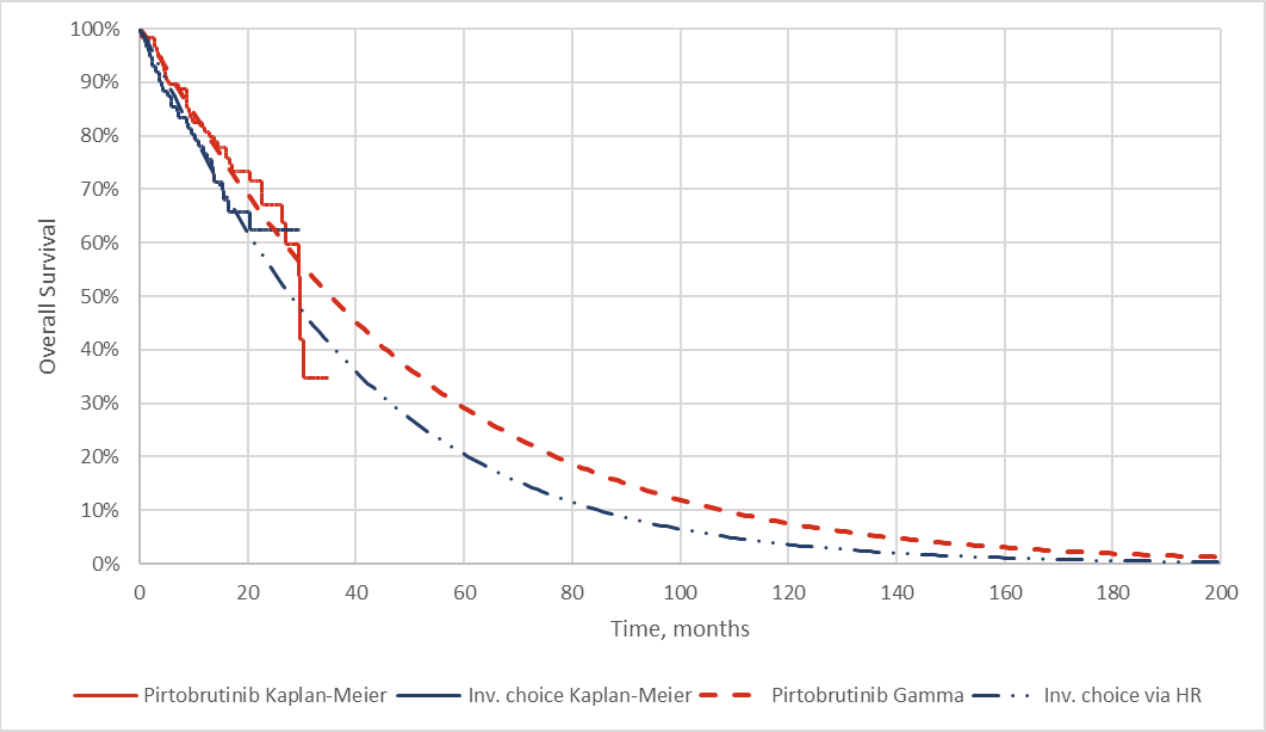
Tabell 13 viser hvilke undersøkelser Lilly har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS etter justering for behandlingsbytte, utover den observerte studieperioden:

Tabell 13. Framskrivning av OS i Lilly sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Lilly sin analyse (basert på OS justert for behandlingsbytte)	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott ble ikke levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot ble ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	Klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg. AIC, BIC ble levert for avhengig modellering.

Lilly oppgir ikke eksplisitt at de antar at den proporsjonale effekten gjelder mellom armene. Likevel, i den økonomiske modellen, modelleres effekten av komparator-armen gjennom en hazard ratio (HR) brukt på pirtobrutinib-armen.

Ifølge Lilly er gamma den mest klinisk og vitenskapelig plausible funksjonen blant fordelingene med lave AIC- og BIC-verdier fordi Weibull overvurderer komparatorens langsiktige OS og undervurderer pirtobrutinib OS noe.



Figur 14. Lillys grunnanalyse for OS: komparatorarmen modellert med HR fra TSE-metoden brukt på pirtobrutinib-armen som ble parametrisert med gamma-funksjonen.

DMPs vurdering

OS data er umodne i begge armene. Median OS er så vidt nådd i pirtobrutinib-armen og ikke nådd i komparatorarmen. Justering for behandlingsbytte til pirtobrutinb i komparatorarmen førte til en hasardratio som indikerer en behandlingsfordel i favør av pirtobrutinib-armen.
Som tidligere diskutert er estimatet av den relative effekten i studien basert på en behandling i komparatorarmen som DMP erfarer benyttes i svært liten grad i norsk klinisk praksis. DMP har adressert dette i kapittel 1.3 og 1.4 og har i samsvar med innspill fra en medisinsk fagekspert konkludert med at komparatorarmen kan være en god nok proxy til dagens behandling, som delvis består av ingen behandling. Dette støttes av den medisinske fageksperten som mener at effekten i komparatorarmen langt på vei er representativ for norsk klinisk praksis. DMP vurderer allikevel at dette medfører en større usikkerhet i overførbarheten av komparatorarmen til norsk klinisk praksis og med det usikkerhet knyttet til den inkrementelle effektstørrelsen. Som beskrevet under DMPs vurdering av populasjon hadde pasientene i gjennomsnitt mottatt 3 (1-13) tidligere behandlinger i motsetning til norsk klinisk praksis hvor de vil ha mottatt 1-2 tidligere linjer. Antall linjer med tidligere behandling kan antas å påvirke responsvarighet i påfølgende linjer negativt i begge armene. Subgruppeanalyser for PFS indikerer bedre relativ effekt ved flere behandlingslinjer (≤3). Dette tilfører også noe usikkerhet til overførbarheten av den relative effektstørrelsen i studien til norsk klinisk praksis.

Justering av behandlingsbytte

I studien byttet 50/66 av pasientene i komparatorarmen over til pirtobrutinib etter progresjon. Median PFS-INV hos disse 50 pasientene etter behandlingsbytte var 13,11 måneder sammenlignet med 9,2 måneder for hele gruppen (komparatorarmen), noe som er en relevant effekt (1). Siden det ikke finnes noen reelle behandlingsalternativer etter progresjon i norsk klinisk praksis (se DMPs vurdering kapittel 3.4.3), er det rimelig å anta at ITT-analysen er for konservativ. DMP har derfor forsøkt å vurdere validiteten av

resultatene fra metodene som justerer for behandlingsbytte. Når andelen pasienter som bytter er stor, kan metodene for justering av bytte gi dårlige resultater. Spesielt har IPCW vist seg å gi høyere skjevhet ved beskjeden utvalgsstørrelse og høy andel som bytter (10). Ulike simuleringsstudier viste bedre ytelse for TSE-modellen enn IPCW under slike omstendigheter, forutsatt at forutsetningene er oppfylt (10).

Beskrivelsen av metodikken som justerer for behandlingsbytte er svært begrenset. DMP forsøkte å innhente en mer spesifikk beskrivelse av metodikken fra Lilly, som er i tråd med TSD24 fra NICE (11), men ble i stedet henvist til begrenset informasjon i klinisk studierapport.

TSE-metoden estimerer «*counterfactual»* overlevelse for kontrollarmen som om overkryssing aldri hadde skjedd (10). Denne tilnærmingen anvender en «shrinking faktor» på overlevelsestiden etter behandlingsbytte (via AFT-modellering), som justerer OS-utfallene i kontrollarmen ved å skalere ned overlevelsestiden for overkryssingspasienter. Til tross for forespørsel har ikke Lilly klart å definere når kontrollpasientene fikk pirtobrutinib etter progresjon. Det ser ut til at pasientene fikk påfølgende behandling en stund etter PFS-IRC (median TTNT på 10,91 måneder vs. median PFS-IRC på 8,74 måneder i komparatorarmen, (1)). Hvis det er en betydelig tidsforsinkelse mellom sekundær baseline (dvs. progresjon) og behandlingsbytte, blir TSE-metoden utsatt for skjevhet (12). I tillegg er metodens validitet avhengig av inkludering av alle bytterelaterte og prognostiske faktorer ved sekundær baseline. Med andre ord, alle faktorer som drev utprøvers beslutning om å starte pirtobrutinib, bør inkluderes i AFT-modellen. De fire inkluderte faktorene; årsak til seponering av nyeste BTK-hemmer, PFS-tid, ECOG-funksjonsstatus ved PD, bulky sykdom virker rimelige. Imidlertid vil andre faktorer som alder sannsynligvis også være rimelige å inkludere. Mangel på forhåndsspesifikasjon og ingen begrunnelse av de inkluderte variablene er en stor begrensning. Sensitiviteten til resultatene for inkluderte variabler har ikke blitt demonstrert i sensitivitetsanalyser.

Til tross for forespørselen ga ikke Lilly detaljer om AFT-modellen som ble brukt. Det finnes 5 standard AFT-modeller som benyttes i TSE-metoden og potensielt kan føre til en svært forskjellig tilpasning og estimering av "shrinkingfaktoren". Ingen sensitivitetsanalyser er inkludert for å teste robustheten til Lillys grunnanalyse. Tilsvarende ser det ut til at Lilly brukte en modell med resensurering, og har ikke presentert resultatene uten resensurering, til tross for forespørselen.

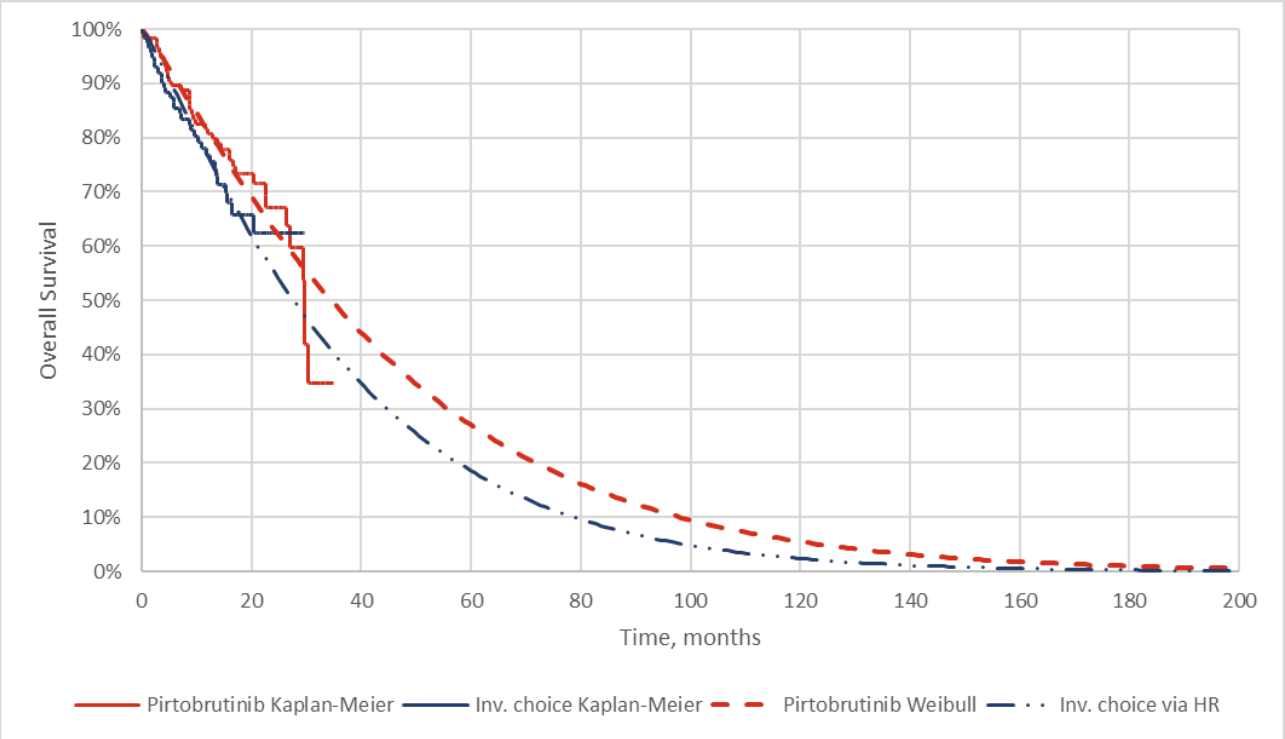
Samlet sett er DMP enig i at en analyse som justerer for behandlingsbytte er den mest rimelige tilnærmingen, spesielt siden det ikke finnes noen reelle behandlingsalternativer etter progresjon i klinisk praksis, bortsett fra stamcelletransplantasjon, som sjelden benyttes. Den medisinske fageksperten bekreftet også at basert på PFS-resultatene kan en viss OS-fordel forventes. ITT-analysen anses derfor som for konservativ. DMP vurderer TSE-metoden som den mest relevante, men uttrykker bekymring over mangelen på detaljer. Det er også bemerket at selv om hasard ratio er 0,776, krysser 95 % konfidensintervallet (0,479–1,258) verdien 1, noe som indikerer en mulighet for ingen effekt. Det anerkjennes imidlertid at dette sannsynligvis skyldes den begrensede utvalgsstørrelsen og antall hendelser. Estimatet for behandlingseffekt etter justering for behandlingsbytte vurderes derfor som svært usikkert. En scenarioanalyse hvor HR varieres med ± 20 % inkluderes for å belyse dette. Dette har svært stor innvirkning på IKER.

OS parametrisering

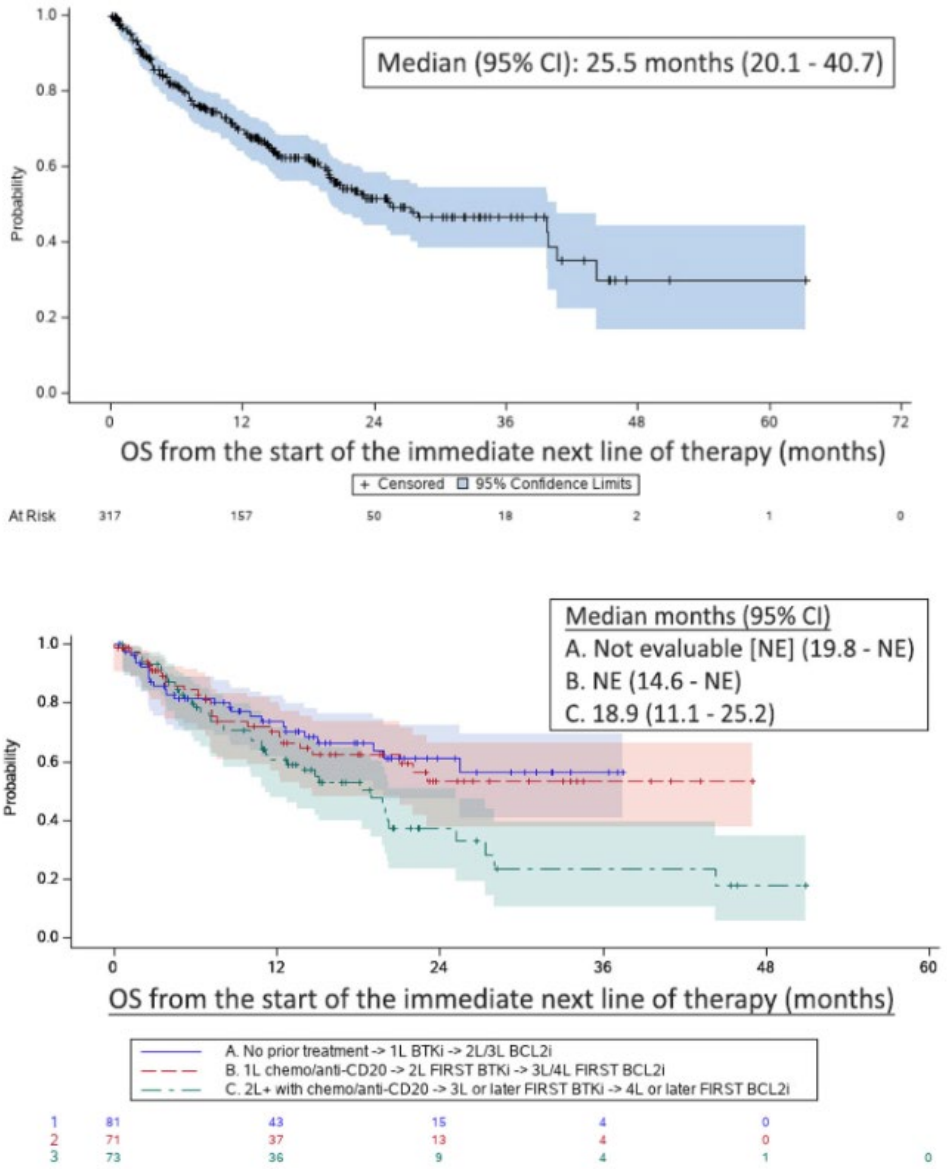
Til tross for forespørselen har Lilly ikke levert diagnostiske plott for antagelsen om proporsjonal (konstant) effekt. Likevel ser det ut til at den relative effekten er modellert ved å anta konstant effekt ved å bruke en HR (=1/0,776) på pirtobrutinib OS-armen. Gompertz, Weibull og Gamma viser de beste matematiske tilpasningene (merk at AIC og BIC kun ble rapportert for avhengig modellering). Når uavhengige Gompertz, Weibull- og gamma-funksjoner tilpasses KM-data (samme eller ulike funksjoner i begge armene), fører dette til tidlig kryssing av kurvene, noe som ikke anses som plausibelt. Modellering basert på en HR

aksepteres derfor av pragmatiske hensyn. Gompertz anses som for pessimistisk og er derfor ekskludert. Gamma og Weibull har svært lik visuell tilpasning og langsiktige ekstrapolasjoner (Figur 14 og Figur 15). Gamma er imidlertid noe mer optimistisk i begge armene og resulterer i en IKER som er 200 000 NOK lavere enn med Weibull (på AUP-prisnivå).

DMP har identifisert en retrospektiv *real world* studie basert på Flatiron-databasen (13). Studien inkluderte 317 tungt forbehandlede KLL-pasienter som tidligere hadde fått cBTKi og BLC2i. Selv om resultatene ikke kan overføres direkte til forventet effekt i norsk klinisk praksis, ble ingen bedre kilde til OS identifisert. Median overlevelse på 25,5 måneder (Figur 16) samsvarer med komparatorarmen modellert via HR anvendt på gamma- eller Weibull-modellen. Parametrisering via gamma gir imidlertid et noe bedre samsvar med data fra den virkelige verden («real-world data»). Gamma er derfor valgt i DMPs analyser, mens Weibull, som også anses som plausibel, testes i en scenarioanalyse.



Figur 15. DMPs scenarioanalyse for OS: komparatorarmen modellert med HR fra TSE-metoden brukt på pirtobrutinib-armen som ble parametrisert med Weibull- funksjonen.



Figur 16. OS fra starten av neste behandlingslinje (alle pasienter ovenfor; undergrupper etter behandlingshistorikk nedenfor), se detaljer i (13).

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

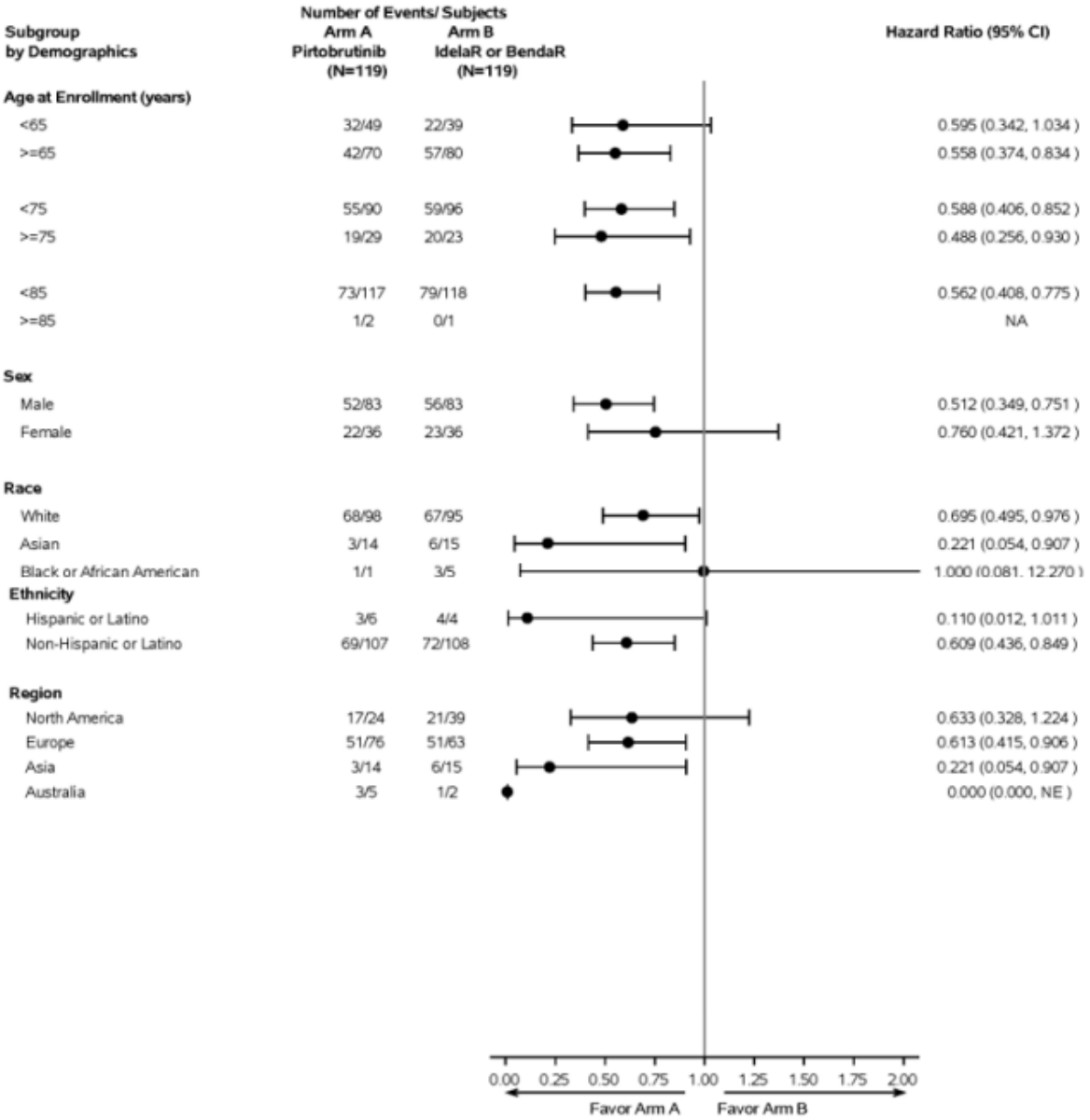
DMP legger til grunn det samme som Lilly; OS analyse justert for behandlingsbytte, og OS er ekstrapolert gjennom gamma-funksjonen. OS-ekstrapolering er imidlertid svært usikker og testes omfattende i ulike scenarioanalyser.

I tillegg til ekstrapolering er det usikkerheter i metoden knyttet til justering av behandlingsbytte og den eksterne validiteten av komparatorarmen, som samlet sett fører til svært usikre anslag for den inkrementelle nytten av behandlingen.

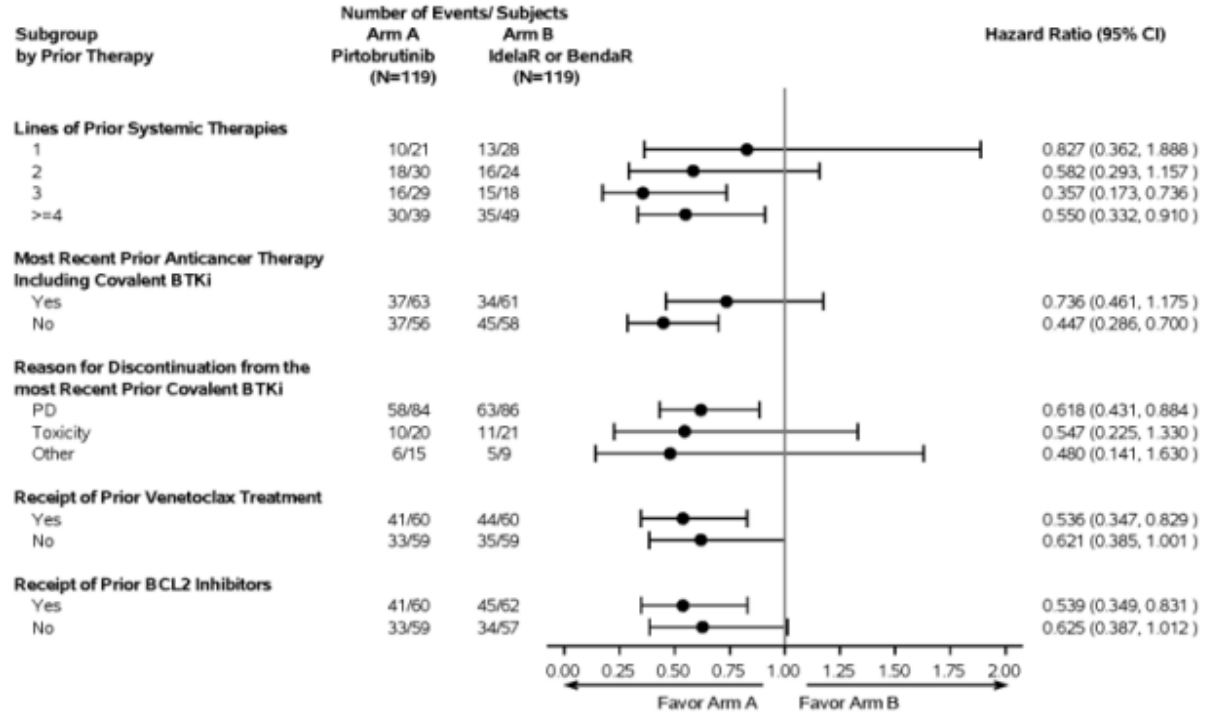
3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også

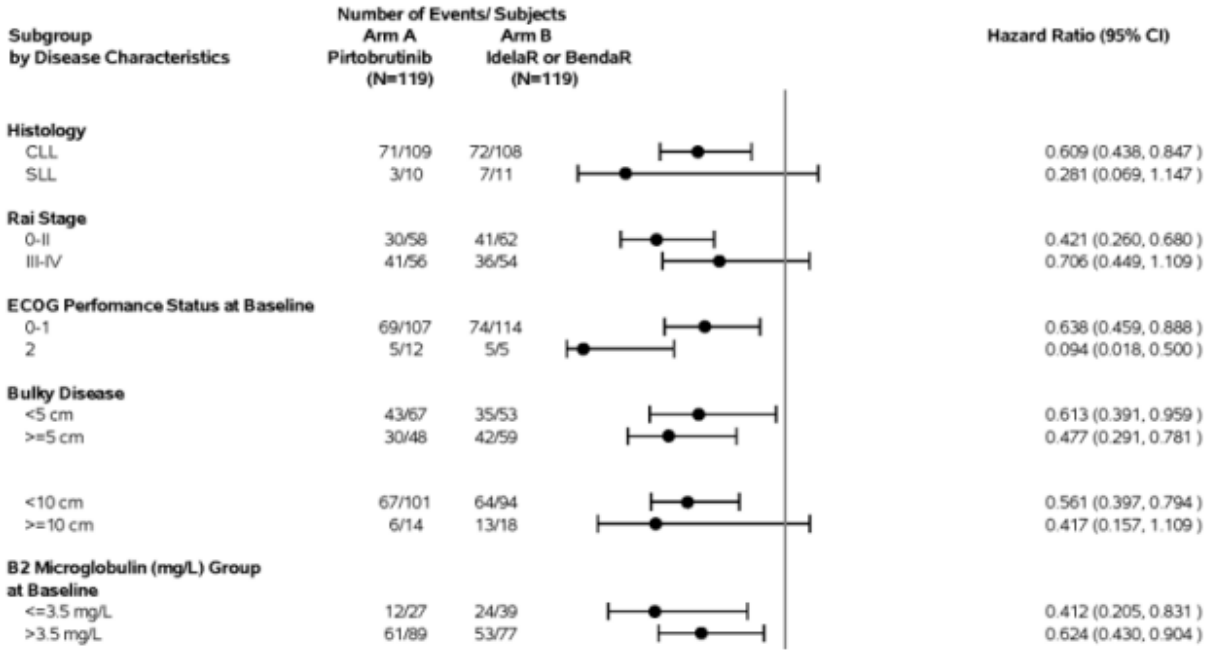
vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik undergruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

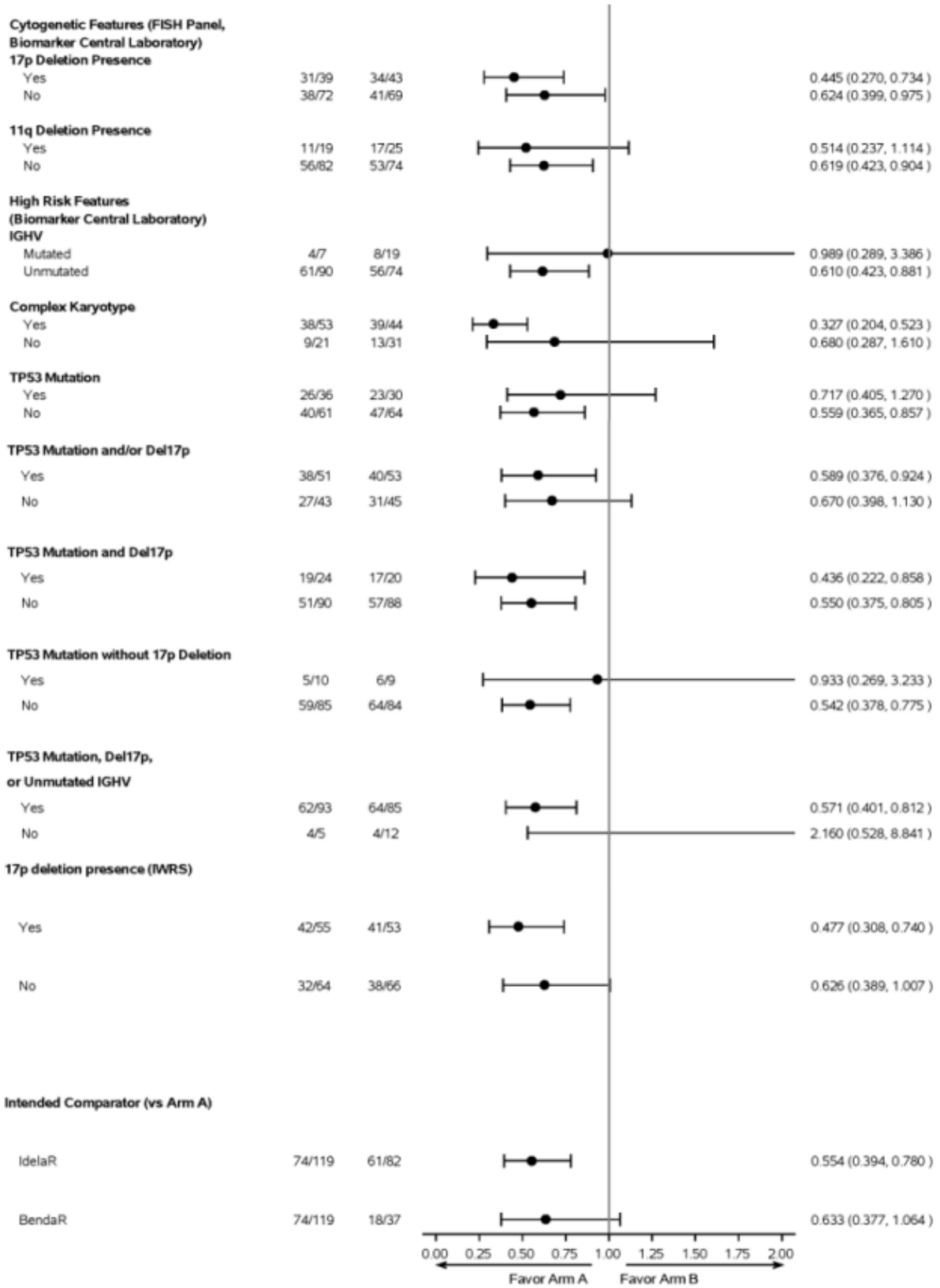


Figur 17. Subgruppeanalyse av PFS-IRC basert på demografi (ITT populasjon) (1).



Figur 18. Subgruppeanalyse av PFS-IRC basert på tidligere behandling (1).





Figur 19. Subgruppeanalyser av PFS-IRC basert på sykdomskarakteristika (1).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av PFS-IRC viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i BRUIN CLL-321 studien, se Figur 7. Punktestimatene varierer noe, som forventet, basert på sykdomsstadie og ulike cytogenetiske risikofakorer med kjent dårligere prognose.
Fageksperten har kommentert at alle pasienter som progredierer på kovalent BTK hemmer er å anse som høyrisikopasienter. Basert på disse analysene og innspill fra fageksperten vurderer DMP at det er ingen av de undersøkte subgruppene hvor prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen.

Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom armene i pasienter som har blitt tidligere behandlet med BCL2-hemmer versus de som var BCL2 naïve. Det var heller ingen signifikant forskjell i effekt mellom de to komparatorregimene IdelalR og BR.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I pirtobrutinib-armen var de vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene lungebetennelse (22,4 %), anemi (19,8 %), nøytropeni (18,1 %), hoste (16,4 %), diaré (16,4 %), COVID-19 (12,9 %), feber (pyreksi) (12,9 %) og perifert ødem (11,2 %). I IdelalR/BR-armen var de vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene diaré (31,2 %), feber (pyreksi) (26,6 %), kvalme og tretthet (20,2 %), COVID-19 (18,3 %), anemi, hoste og oppkast (17,4 %), nøytropeni (15,6 %) og hodepine (14,7 %).

20 pasienter (17,2 %) i pirtobrutinib-armen opplevde behandlingsrelaterte uønskede hendelser som førte til permanent seponering av behandlingen. Tilsvarende opplevde 38 pasienter (34,9 %) behandlingsrelaterte uønskede hendelser som førte til permanent seponering av behandlingen i komparator-armen. 11,2 % dosereduserte i pirtobrutinib-armen sammenlignet med 36,7 % i IdelalR/BR-armen. Doseavbrudd forekom hos 68,1 % i pirtobrutinib-armen sammenlignet med 52,3 % i IdelalR/BR-armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser fra BRUIN CLL-321-studien av grad 3 og 4 som fant sted hos ≥ 2 % av pasientene, se tabellen under. Lilly har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Lilly har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.4.

Tabell 14. Uønskede hendelser (grad 3 og 4) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Lilly).

Adverse event	Pirtobrutinib incidence	Investigator's choice incidence
Alanine aminotransferase increased	0.9%	9.2%
Anaemia	11.2%	7.4%
Cardiac failure	2.6%	0.0%
COVID-19	0.0%	3.7%
Diarrhoea	0.0%	5.5%
Febrile neutropenia	1.7%	4.6%
Hyperkalaemia	2.6%	0.0%
Hypertension	2.6%	0.9%
Infusion-related reaction	0.0%	2.8%
Lymphocyte count increased	2.6%	0.9%
Lymphopenia	0.0%	2.8%
Neutropenia	14.7%	11.9%
Neutrophil count decreased	5.2%	12.9%
Platelet count decreased	1.7%	2.8%
Pneumonia	15.5%	8.3%
Thrombocytopenia	6.9%	4.6%
WBC decreased	0.9%	4.6%

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til pirtobrutinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Covid-19 ble registrert som en behandlingsrelatert bivirkning. Den rekrutterte medisinske fageksperten erfarer at håndtering av dette i dag er uproblematisk og det er ingen ekstra ressurser knyttet til Covid-19.

DMP vurderer at relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen, men fjerner covid-19 fra analysen og legger ellers til grunn det samme som i Lilly sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Lilly, men fjerner covid-19 fra analysen.

3.6.3 Livskvalitet

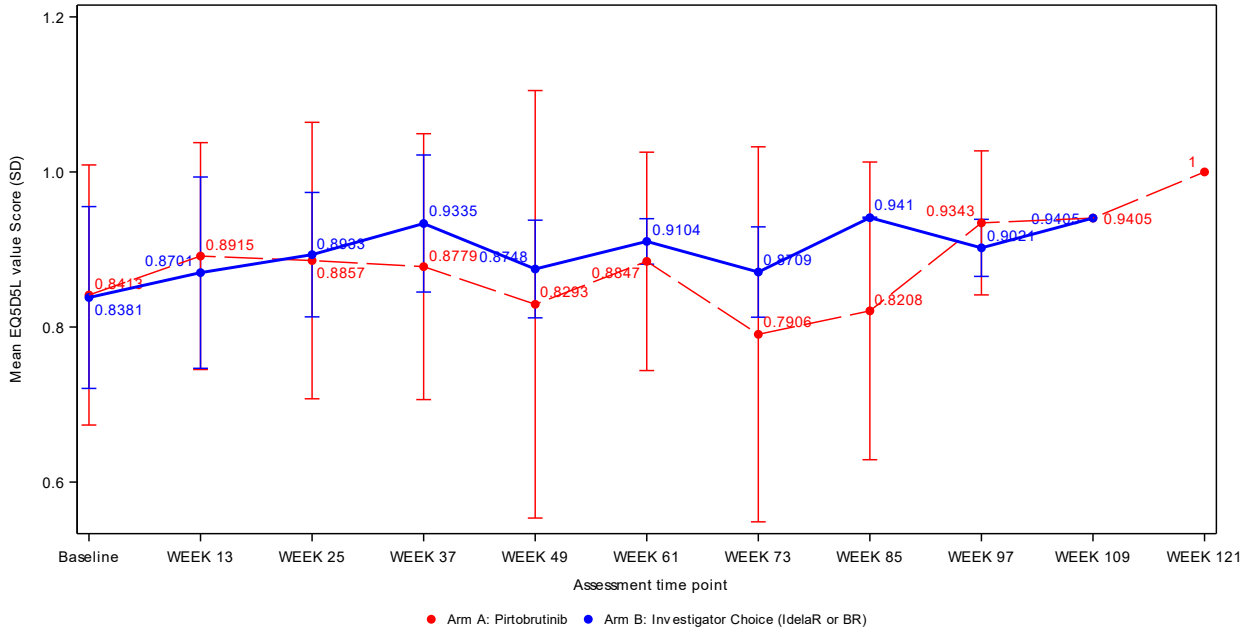
Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i BRUIN CLL-321-studien som et sekundært utfallsmål ved bruk av det generiske instrumentet EQ-5D-5L. EQ-5D-5L-data ble samlet inn på dag 1 av syklus 1, hver 12. uke hjemme frem til behandlingsslutt, +7 dager etter siste dose eller beslutning om å avslutte behandling, og 28 dager (+7 dager) etter siste dose eller beslutning om å avslutte behandling.

Nyttevektene for hver respons i EQ-5D-5L ble beregnet basert på den norske EQ-5D-5L-tariffen.

Figuren under presenterer nyttevekt per arm over tid målt i BRUIN-CLL-321-studien.



Figur 20. Gjennomsnittlig plott av EQ-5D-5L nytteverdier over tid ved baseline og ved planlagte besøk opptil uke 121 (kilde: Lilly)

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 3.

Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri (PF) i modellen, uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert sykdom (PD) i modellen, uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden PF.

I grunnanalysen har Lilly benyttet nyttevekten for PF fra BRUIN CLL-321-studien, mens nyttevekten for PD er hentet fra litteraturen.

For nyttevekten for PF har Lilly brukt en lineær *random intercept mixed* modell på pasientdata fra BRUIN-CLL-321-studien. Modellen inkluderte baseline nyttevekt og baseline alder som kontrollvariabler. Regresjonskoeffisientene fra modellen er presentert i Tabell 34 i Appendiks 3.

Nyttevekter for helsetilstanden PD fra BRUIN CLL-321-studien ble ikke inkludert i den opprinnelige innsendelsen fra Lilly. Begrunnelsen gitt av Lilly for dette var at antallet EQ-5D-vurderinger etter progresjon var begrenset.

Lilly har levert et systematisk litteratursøk for å identifisere eksterne kilder på livskvalitet. For PD er nyttevekten brukt i Lillys grunnanalyse hentet fra Holzner et al. (14) og det begrunnes med at den ble benyttet i tidligere NICE vurderinger av legemidler for KLL.

Nyttevektene brukt i Lillys grunnanalyse er oppsummert i tabellen nedenfor.

Tabell 15. Nyttevekter brukt i Lillys grunnanalyse (kilde innsendt dokumentasjon)

	Nyttevekt	**Kilde**
PF	0,87307	BRUIN-CLL-321
PD	0,60	Holzner et al. (14)

På forespørsel har Lilly også levert nyttevekt for PD fra BRUIN CLL-321, estimert ved en lineær *mixed* modell med progresjonsstatus (progresjonsfri eller progrediert), baseline nyttevekt og baseline alder som variabler i regresjonsmodellen. Nyttevektene og opplysninger om antall pasienter og observasjoner som ligger til grunn for beregning av nyttevektene fra BRUIN CLL-321 er presentert i tabellen under.

Tabell 16. Nyttevekter og antall målinger og pasienter som ligger til grunn for nyttevekter fra BRUIN CLL-321 (kilde: innsendt dokumentasjon).

Health state	**Mean utility**	**Standard error**	**Subjects with ≥ 1 EQ-5D-5L assessment[a]**	**Number of EQ-5D-5L assessments**	**Number of EQ-5D-5L assessments at Baseline**	**Number of EQ-5D-5L assessments at Post-Baseline**
PF	0.873	0.014	157	377	157	220
PD	0.769	0.025	43	74	1	73

Nyttevekten for PF er aldersjustert ved bruk av aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Garratt et al. (15). Nyttevekten for PD er derimot ikke aldersjustert, og Lilly begrunner dette med at den kommer fra en annen kilde enn nyttevekten for PF.

Bivirkninger

Lilly inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. Lilly anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har Lilly multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm (se 3.6.2 for oversikt) med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger og det estimerte nyttetapet fra bivirkninger av grad 3 eller høyere som fant sted hos ≥ 2 % av pasientene. Varigheten og verdier for nyttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen (Tabell 16).

Tabell 17. Nyttetap knyttet til grad ≥3 bivirkninger (kilde: Lilly)

Adverse Event	Disutility	Duration (days)	Source
Alanine aminotransferase increased	0,05	21	NICE TA561 (2019) based on NICE TA347.
Anaemia	0,09	23	NICE TA561 (2019) based on NICE TA359, assumed the same as thrombocytopenia.
Cardiac failure	0,02	21	Assumed the same as hypertension.
COVID-19	0,22	14	Assumed equal to infections and infestations from NICE TA689.
Diarrhoea	0,20	3	NICE TA689 (2020) based on NICE TA403.
Febrile neutropenia	0,20	4	NICE TA689 (2020) based on NICE TA403.
Hyperkalaemia	0,02	21	Assumed the same as hypertension.
Hypertension	0,02	21	NICE TA931 (2023).
Infusion-related reaction	0,20	4	NICE TA561 (2019) based on NICE TA344.
Lymphocyte count increased	0,11	23	Assumed the same as thrombocytopenia.
Lymphopenia	0,11	23	Assumed the same as thrombocytopenia.
Neutropenia	0,16	15	NICE TA561 (2019) based on NICE TA306.
Neutrophil count decreased	0,16	15	Assumed the same as neutropenia.
Platelet count decreased	0,11	23	Assumed the same as thrombocytopenia.
Pneumonia	0,20	18	NICE TA561 (2019) based on NICE TA359, Study 116.
Thrombocytopenia	0,11	23	NICE TA561 (2019) based on NICE TA306.
WBC count decreased	0,11	23	Assumed the same as thrombocytopenia.

Det totale tapte QALYs som engangshendelse per behandlingsarm er 0,004 i intervensjonsarmen og 0,005 i komparatorarmen.

DMPs vurdering

EQ-5D-5L-data ble samlet inn i BRUIN CLL-321-studien, men siden studien var åpen, bør resultatene tolkes med forsiktighet. Lilly valgte å modellere nytteverdier per helsetilstand, noe som er i tråd med modellstrukturen.

EQ-5D-data ble samlet inn på dag 1, og deretter hver 12. uke hjemme frem til behandlingsslutt. Dette innebærer at data samlet inn i BR-gruppen er begrenset til maks 6 sykluser. I tillegg ble det siste spørreskjemaet administrert 28 dager etter siste dose eller beslutning om å avslutte behandling. Det betyr at data samlet inn i progrediert tilstand er mer begrenset sammenlignet med progresjonsfri tilstand. Følgelig valgte Lilly å hente nytteverdier for progrediert tilstand fra Holzner et al.-studien, mens nyttevekter for progresjonsfri tilstand er basert på EQ-5D-5L-data samlet inn i BRUIN CLL-321.

Kun 83 pasienter i pirtobrutinib-armen og 75 pasienter i komparatorarmen informerer nytteverdier ved baseline (av 119 randomisert til hver arm). Lilly har ikke oppgitt effektdata eller pasientkarakteristikker for de som svarte og ikke svarte på EQ-5D-spørreskjemaet, noe som gjør det umulig å vurdere potensielle skjevheter. Videre ble ikke svarandelene (dvs. pasienter som svarte på EQ-5D delt på pasienter som fortsatt var i studien per besøk) oppgitt, til tross for forespørsel, og dermed kunne heller ikke

responsskjevheten vurderes. Til slutt svarte bare 43 pasienter på spørreskjemaet i progresjonsstatus (PD), noe som resulterte i 74 vurderinger. Svarene fra pasientene som fikk pirtobrutinib etter progresjon i komparatorarmen ble ikke inkludert i analysen. Dette er betydelig færre enn antallet pasienter som hadde progresjon i studien (n=126, DCO august 2024). Lilly valgte å modellere nytteverdier basert på en *random intercept mixed effect*-modell, i tråd med den forhåndsspesifiserte statistiske analyseplanen for nytteverdier. Imidlertid er ikke modelldiagnostikk, som beskrevet i retningslinjene (16), oppgitt.

Lilly har heller ikke levert en tydelig begrunnelse for det endelige valget om å benytte nyttevekten basert på data fra Holzner et al. (14) for PD. I denne studien ble livskvalitet hos KLL-pasienter målt ved to kreftspesifikke instrumenter; EORTC QLQ-C30 og FACT-G. Livskvalitetsdataene ble deretter benyttet av Hancock et al. (17) for å estimere nyttevekter før og etter progresjon, som resulterte i 0,8 for progresjonsfri tilstand og 0,6 for progrediert sykdom. Disse verdiene er sannsynligvis basert på den britiske tariffen. Det er imidlertid ikke beskrevet i publikasjonen hvordan disse nyttevektene ble estimert, noe som gjør det vanskelig for DMP å validere nyttevekten for PD som ble brukt i Lillys grunnanalyse.

Holzner-studien er en eldre studie fra 2002 der 76 pasienter ble fulgt over ett år. Bare 65,8 % av pasientene forble i studien etter ett år. Ifølge Hancock-rapporten antas det at «progresjon skjer midtveis i perioden etter 1,5 år, og helsetilstand før progresjon antas å være progresjonsfri». Hvis kun pasienter etter en oppfølging på 1,5 år ble inkludert i PD-nyttevektberegningene, forventes antallet pasienter ikke å være vesentlig større enn de 43 som ble igjen i BRUIN-CLL-321. Det er også vilkårlig å anta progresjon basert på tidspunktet. Årsaker til frafall i Holzner-studien inkluderte relokalisering, manglende vilje til å fortsette deltakelse og forverring av helsetilstanden. De som sluttet hadde lavere livskvalitet ved baseline. Det kan forventes at årsakene til frafall var lignende i BRUIN CLL-321-studien, og livskvaliteten samlet inn hos respondentene kan overvurdere livskvaliteten i ITT-populasjonen. I tråd med inklusjonskriteriene var det ingen pasienter som gjennomgikk kreftbehandling ved baseline i Holzner-studien, noe som gjør den lite representativ for modellstrukturen. Faktisk kan man argumentere for at PFS-verdien på 0,8 fra Hancock-rapporten er bedre egnet til å representere PD-verdien i den økonomiske modellen.

DMP erkjenner at nyttevekter basert på BRUIN CLL-321 studien har mange ulemper. Disse inkluderer begrenset størrelse på analysesettet sammenlignet med ITT-populasjonen, og et mye mindre utvalg av respondenter på EQ-5D-spørreskjemaet i PD-tilstand enn de som progredierte i studien. Dette fører sannsynligvis til overestimering av nytteverdiene. Selv om analysemodellen ser ut til å være forhåndsdefinert, er det ikke sendt inn noen diagnostikk for modellforutsetningene. Den alternative kilden til nytteverdier for PD-tilstanden, Holzner-studien, modellerer ikke eksplisitt nytteverdier per helsetilstand, og konverteringen til nytteverdiene fra EORTC QLQ-C30 er uklar. Følgelig kan ikke Holzner-studien godtas. Siden DMP ikke kunne identifisere alternative kilder, brukes derfor verdiene basert på BRUIN CLL-321 i de to analysene. En alternativ baselineverdi i BRUIN CLL-321 ble også vurdert for PD, da den representerer sterkt forbehandlede pasienter som progredierte på en tidligere linje, men den ble ansett som for konservativ.

Ved 67 års alder er nytteverdien i den generelle norske befolkningen 0,885. Dette er bare litt høyere enn i denne sterkt forbehandlede KLL-populasjonen ved baseline (ca. 0,84, se Figur 19) eller i PF-tilstanden (0,873). Denne dårlige eksternvaliditeten kan skyldes det åpne studiedesignet eller seleksjonsskjevheten som diskutert ovenfor. Modellen justerer for synkende nytteverdier for progresjonsfri tilstand over årene i henhold til retningslinjene. Modellen aldersjusterer imidlertid ikke PD-nyttevekter, og DMP korrigerer for dette.

Fordelingen av uønskede hendelser av grad 3 og 4 er lik mellom armene (Tabell 14). Lilly anvendte nyttetap relatert til disse hendelsene i den første modellsyklusen. Dette resulterte i en gjennomsnittlig nyttetap på -0,0045 i pirtobrutinib-armen og -0,0048 i komparatorsarmen. DMP vurderer at det er

usikkerhet knyttet til nyttetap ved covid-19 i dagens situasjon. Ettersom denne usikkerheten har begrenset betydning for resultatene, legges Lillys grunnanalyse til grunn uten endringer. DMP aksepterer beregningene av nyttetap da dette påvirker resultatene i liten grad.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP benytter samme nyttevekt for PF-tilstanden som Lilly (0,873, basert på BRUIN CLL-321), men justerer nyttevekten for PD-tilstanden fra 0,6 (hentet fra en ekstern studie) til 0,769 (basert på BRUIN CLL-321). Aldersjustering er anvendt for begge verdiene i modellen. Beregningene av nyttetap er akseptert.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon
Legemiddelprisene i Lilly sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Lilly har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av pirtobrutinib og komparatorene. DMP har oppdatert pakningspriser til pirtobrutinib til korrekt nivå og har endret pakningene for rituksimab til pakninger som RHF-ene har avtale på (18).

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen.
Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 18. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings-arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Pirtobrutinib	100 mg 56 tabletter	200	101 222,16	100 %	100 %	101 222
Bendamustin	Hetteglass 5x100 mg	134,40	12 532,40	100 %	31,1 %	2 295
	Hetteglass 5x25 mg		3 154,88			
Rituksimab	100 mg Hetteglass 2x10 ml	720,00	3228,56	100 %	BR: 31,1 % IR: 68,9 %	BR: Syklus 1: 3 851 Syklus 2 – 6: 5 046 I+R: Syklus 1: 19 719 Syklus 2: 22 368 Syklus 3 – 6: 11 184
	500 mg Hetteglass 50 ml		8027,84	100 %		
Idelalisib	100 mg 60 tabletter	300	32 315,04	100 %	Syklus 1 – 6: 68,9 % Syklus 7+: 100 %	Syklus 1 – 6: 20 783 Syklus 7+: 30 161
	150 mg 60 tabletter		32 315,04			

Lilly har tatt hensyn til svinn av legemidler som administreres intravenøst, slik at hetteglass ikke deles mellom pasienter. For legemidler som mottas peroralt ligger pris per tablett til grunn for kostnadsberegning. Svinn er automatisk tatt hensyn til for pirtobrutinib, siden en pakning benyttes per syklus.

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningspriser for pirtobrutinib til korrekt nivå og har endret pakningene for rituksimab til pakninger som RHF-ene har avtale på.

Behandlingskostnader i komparatorarmen er usikre siden BR og IdelalR er lite i bruk i norsk klinisk praksis (se kapittel 1.3 og 1.4). Som konkludert i kapittel 3.5.3 velger DMP å presentere to analyser:

- I **analyse 1** legges IdelalR og BR til grunn med fordeling som i den kliniske studien (og Lillys grunnanalyse), for å ivareta intern validitet.
- I **analyse 2** legger DMP til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling. Denne fordelingen vurderer DMP bedre reflekterer norsk klinisk praksis (ekstern validitet), men at andelen som får IdelalR er nok fortsatt høyere enn hva som faktisk gis.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn det samme som Lilly i DMPs analyse 1, og legger til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling i DMPs analyse 2. I tillegg oppdaterer DMP pakningspriser for pirtobrutinib til korrekt nivå og endrer pakningene for rituksimab.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Lilly inkluderer ikke kostnader knyttet til påfølgende behandling i sin grunnanalyse. Det er imidlertid mulig å inkludere påfølgende behandling som pasientene mottok i BRUIN CLL 321-studien.

DMPs vurdering

Ifølge den medisinske fageksperten har de alle fleste pasientene ikke flere behandlingsalternativer etter progresjon på pirtobrutinib eller komparator. DMP aksepterer derfor at kostnadene knyttet til påfølgende behandling ikke inkluderes i denne metodevurderingen.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP godtar at kostnadene knyttet til påfølgende behandling ikke inkluderes i denne metodevurderingen.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Lilly har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst (IV) i alle helsestadier i modellen. Her benytter Lilly en kostnad på 5 045 kr for hver administrasjon av alle IV-legemidler i analysen. Kostnaden som er beskrevet i innsendt dokumentasjon inkluderer reisekostnad for pasient (838 kr), tidsbruk for pasient (2 timer = 652 kr), samt kostnad for IV administrasjon på sykehuset (3 555 kr). Enhetsprisene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase v1.5 (2024).

DMPs vurdering

DMP oppdaterer enhetsprisene til DMPs enhetskostnadsdatabase v1.7 2026. Kostnaden for IV administrasjon er oppdatert til 3 778 kr og kostnaden for tapt fritid er oppdatert til 334 kr per time.

DMP vurderer at det kan være kostnader forbundet med transport til IV behandling, men at disse er underestimert i Lillys grunnanalyse. Et riktigere anslag kan være å bruke det dobbelte av 890 kr per behandling, da det er tur og retur, dvs. 1 780 kr for hver behandling.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Lilly, men endrer følgende:
- Oppdaterer enhetsprisene til DMPs enhetskostnadsdatabase v1.7 2026. Kostnaden for IV administrasjon er oppdatert til 3 778 kr og kostnaden for tapt fritid er oppdatert til 334 kr per time.
- Dobler reisekostnaden for å hensynta tur/retur (dvs. 1 780 kr for hver behandling)

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Lilly har inkludert kostnader forbundet med håndtering av de uønskede hendelsene som rammet minst 2 % av pasientene. Det er kun kostnadene knyttet til de pasientene som opplevde grad 3 og 4 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. Lilly har brukt DRG-kodeverket for kostnadene per uønskede medisinsk hendelse (se Appendiks 4).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevede uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 12). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart.

Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

	Total kostnad (NOK)
Pirtobrutinib	2018
Utprøvers valg av IdelalR eller BR	2427

DMPs vurdering

DMP fjerner kostnader knyttet til håndtering av Covid-19 (se kapittel 3.6.2).

For febril nøytropeni endrer DMP kostnad til 63 734 NOK (2026 DRG 399 - Retikuloendoteliale og immunologiske sykd ITAD u/bk) slik som i tidligere metodevurderinger for behandling av KLL (19, 20)).

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Lilly, men fjerner kostnader knyttet til Covid-19 og endrer kostnader for febril nøytropeni fra 2 938 kr til 63 734 kr.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Lilly har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PF) og progrediert sykdom (PD) i grunnanalysen. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på NICE TA561 (21). Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per syklus.

Tabell 20. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene progresjonsfri (PF) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til Lilly (Kilde: Lilly)

	Frekvens per år		**Enhetskostnad (NOK)**	**Kilde**
	PF eller PD med påfølgende behandling	PD uten behandling		
Full blodtelling (Full blood count)	4	8	2938,25	ISF 2025 DRG917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Laktatdehydrogenase (LDH) test (Lactate dehydrogenase)	2	0	5,01	Direktorat for e-helse - Laboratoriekodeverket som gir rett til refusjon, 2024 MB1
Røntgen (X-ray)	0	2	156,22	Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter – Lovdata Røntgen RG3
Benmargsundersøkelse (Bone marrow exam)	0	1	2502,95	ISF 2025 DRG 817S - fullblods tappoing, eller uttak av beinmarg
Undersøkelse hos hematolog (Haematologist visit)	2	6	2938,25	ISF 2025 DRG917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Innleggelse (medical)	0	4	2938,25	ISF 2025 DRG917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Blodtransfusjon (Blood transfusion)	0	11	7019,15	ISF 2025 DRG816R - Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer

Lilly har også inkludert en engangskostnad på 75 218,94 NOK ved livets slutt i sin grunnanalyse, basert på DMPs Enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

DMP har fått innspill fra den medisinske fageksperten om at 2 ganger røntgen og 11 transfusjoner etter progresjon sannsynligvis er for mye, men at det imidlertid er vanskelig å anslå eksakte tall, og DMP gjør ikke endringer i frekvens.

Prisen for røntgen kan variere, men er sannsynligvis høyere enn 156,22 NOK. DMP velger å bruke Oslo Universistetssykehus - Division of radiology og nuclear medicine som kilde, der kostnaden for røntgen er 1 500 NOK.

I tillegg bruker DMP sin egen enhetskostnadsdatabase som kilde for kostnad knyttet til LDH test og endrer det til 149 kr (enhetskostnad for blodprøve).

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Lilly, men endrer enhetskostnader for røntgen og LDH test.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

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

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Lillys grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Pirtobrutinib	Utprøvers valg av BR eller IdelaIR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 370 658**	**714 963**	**1 655 695**
Kostnader ved PF	2 062 810	400 662	1 662 148
Kostnader ved PD	241 695	246 170	-4 475
Kostnader ved døden	66 153	68 131	-1 977
Totale QALYs	**2,625**	**2,032**	**0,593**
PF	1,539	0,926	0,613
PD	1,091	1,111	-0,020
Helsetap (bivirkninger)	-0,0045	-0,0048	0,0003
Totale leveår	**3,589**	**2,915**	**0,674**
PF	1,771	1,063	0,708
PD	1,818	1,852	-0,034
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**2 792 095** **2 456 014**

4.1.2 DMPs analyser

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort egne analyser (analyse 1 og analyse 2). Forutsetningene er som i Lilly sin analyse bortsett fra følgende:

- Endrer parametrisering av TTD fra uavhengig Gompertz til uavhengig generalisert gamma
- Velger det primære endepunktet, PFS basert på IRC-vurdering. Den uavhengige generaliserte gammafunksjonen brukes for langsiktig ekstrapolering av PFS i begge armene
- Justerer nyttevekten for PD-tilstanden fra 0,6 (hentet fra en ekstern studie) til 0,769 (basert på BRUIN-CLL-321).
- Aldersjustering av nyttevektene er anvendt for begge verdiene (PF og PD) i modellen
- DMP presenterer to analyser:
    - I analyse 1 legges IdelalR og BR til grunn med fordeling som i den kliniske studien (BR: 31,1 % og IdelalR: 68,9 %). TTD begrenses ikke av PFS
    - I analyse 2 legger DMP til grunn at 33 % får IdelalR, 33 % får BR og 33 % får ingen behandling (kun legemiddelkostnader er endret). TTD begrenses av PFS.
- Oppdaterer pakningspriser for pirtobrutinib til korrekt nivå.
- Oppdaterer enhetsprisene til DMPs enhetskostnadsdatabase v1.7 2026.
- Dobler reisekostnaden for å hensynta tur/retur (dvs. 1 780 kr for hver behandling) for transportkostnader
- Fjerner kostnader knyttet til håndtering av Covid-19 og endrer kostnader for febril nøytropeni fra 2 938 kr til 63 734 kr
- Endrer enhetskostnader for røntgen og LDH test

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

Tabell 22. Enkeltvis virkning på inkrementelle QALYs, inkrementelle kostnader og IKER av endringene DMP gjør i Lilly sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs analyser. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	**Lilly sin grunnanalyse**	**DMPs analyse**	**Begrunnet i kapittel**	**∆ QALY, ∆ Kostnader (± endring)**	**IKER (± endring) (NOK)**
Resultat i Lilly sin grunnanalyse				∆ QALY: 0,593 ∆ Kostnader: 1 655 695	2 792 095
Parametrisering TTD	Gompertz i begge armer	Generalisert gamma i begge armer	3.4.3 3.5.3	∆ QALY: 0,593 (0) ∆ Kostnader: 1 566 288 (- 89 407)	2 641 322 (- 150 773)
TTD begrensning i intervensjonsarmen **(kun for analyse 1)**	TTD begrenset av PFS	TTD ikke begrenset av PFS	3.4.3	∆ QALY: 0,593 (0) ∆ Kostnader: 1 729 602 (+ 73 906)	2 916 727 (+ 124 632)

Ekstrapolering PFS	PFS-INV	PFS-IRC Generalisert gamma i begge armer	3.6.1.1	Δ QALY: 0,518 (-0,075) Δ Kostnader: 1 424 646 (- 231 049)	2 748 685 (- 43 410)
PD-nyttevekt	0,6	0,769	3.6.3	Δ QALY: 0,587 (-0,006) Δ Kostnader: 1 655 695 (0)	2 819 147 (+ 27 053)
Aldersjustering	PD-nyttevekt ikke justert	PD-nyttevekt justert	3.6.3	Δ QALY: 0,586 (-0,007) Δ Kostnader: 1 655 695 (0)	2 824 554 (+ 32 460)
Legemiddelkostnader komparator **(kun for analyse 2)**	BR: 31,1 % og IdelalR: 68,9 %	BR: 33 % IdelalR: 33 % Ingen behandling: 33 %	3.5.3 3.7.1	Δ QALY: 0,593 (0) Δ Kostnader: 1 754 652 (+ 98 957)	2 958 972 (+ 166 877)
Kostnaden for IV administrasjon, tapt fritid og reise	IV administrasjon: 3 555 kr Tapt fritid: 326 kr per time Reise: Én vei (838 kr)	Oppdatert: IV administrasjon: 3 778 kr Tapt fritid: 334 kr per time Reise: Tur-retur (1 780 kr)	3.7.3	Δ QALY: 0,593 (0) Δ Kostnader: 1 647 032 (- 8 663)	2 777 486 (- 14 609)
Kostnader knyttet til bivirkninger	Covid-19: 2 884 kr Febril nøytropeni: 2 938 kr	Covid-19: 0 kr Febril nøytropeni: 63 734 kr	3.7.4	Δ QALY: 0,593 (0) Δ Kostnader: 1 654 048 (- 1 647)	2 789 317 (- 2 778)
Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging	Røntgen: 156 kr LDH test: 5 kr	Røntgen: 1 500 kr LDH test: 149 kr	3.7.5	Δ QALY: 0,593 (0) Δ Kostnader: 1 655 809 (+ 113)	2 792 286 (+ 191)

Resultater fra DMPs analyse 1 og analyse 2:

Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 1. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 1	Pirtobrutinib	Utprøvers valg av BR eller IdelalR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 417 802**	**744 278**	**1 673 523**
Kostnader ved PF	2 042 083	401 250	1 640 834
Kostnader ved PD	309 565	274 898	34 667
Kostnader ved døden	66 153	68 131	-1 977
Totale QALYs	**2,856**	**2,307**	**0,549**
PF	1,140	0,775	0,365
PD	1,721	1,537	0,184
Helsetap (bivirkninger)	-0,0045	-0,0048	0,0003
Totale leveår	**3,589**	**2,915**	**0,674**
PF	1,306	0,888	0,418
PD	2,283	2,027	0,256
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**3 048 459** **2 482 460**

Tabell 24. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse 2. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Analyse 2	Pirtobrutinib	Utprøvers valg av BR, IdelalR eller ingen behandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 144 576**	**646 643**	**1 497 933**
Kostnader ved PF	1 768 858	303 615	1 465 243
Kostnader ved PD	309 565	274 898	34 667
Kostnader ved døden	66 153	68 131	-1 977
Totale QALYs	**2,856**	**2,307**	**0,549**
PF	1,140	0,775	0,365
PD	1,721	1,537	0,184
Helsetap (bivirkninger)	-0,0045	-0,0048	0,0003
Totale leveår	**3,589**	**2,915**	**0,674**
PF	1,306	0,888	0,418
PD	2,283	2,027	0,256
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**2 728 607** **2 221 993**

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I tabellen under presentertes resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. For parametere uten konfidensintervall ble parameterne testet med et intervall på ± 20 %.
Enveis sensitivitetsanalyser er kun basert på DMPs analyse 1. Følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- HR for OS (Tabell 25)
- Nyttevekt PD
- Nyttevekt PF
- Startalder

Parameter		**Nedre terskel (± endring fra DMP Analyse 1) (NOK)**	**Øvre terskel (± endring fra DMP Analyse 1) (NOK)**
IKER i DMPs analyse 1 (NOK)		3 048 459	
1	Startalder	3 048 093 (- 367)	3 075 457 (+ 26 997)
2	Nyttevekt PF	3 113 446 (+ 64 986)	3 021 044 (- 27 415)
3	Nyttevekt PD	3 115 010 (+ 66 550)	2 984 693 (- 63 766)

Scenarioanalyser

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

Tabell 25: Scenarioanalyser på DMPs analyse 1 basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs analyse 1	Scenario-analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring fra analyse 1)	IKER (± endring fra analyse 1) (NOK)	APT (± endring fra analyse 1) (QALY)
Resultat i DMPs analyse 1				Δ QALY: 0,549 Δ Kostnader: 1 673 523	3 048 459	13,7
1	HR for OS	0.776	+20 % (0,931)	Δ QALY: 0,195 (- 0,35) Δ Kostnader: 1 610 900 (- 62 623)	8 262 489 (+ 4 275 926)	13,2 (- 0,5)
			-20 % (0,647)	Δ QALY: 0,859 (+ 0,31) Δ Kostnader: 1 728 175 (+ 54 651)	2 011 878 (- 1 036 582)	14,1 (+ 0,4)
2	OS ekstrapolering	gamma	Weibull	Δ QALY: 0,502 (- 0,05) Δ Kostnader: 1 665 095 (-8 429)	3 313 875 (+ 265 415)	13,8 (+ 0,1)

Tabell 26. Scenarioanalyser på DMPs analyse 2 basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs analyse 2	Scenario-analyse	Δ QALY, Δ Kostnader (± endring fra analyse 2)	IKER (± endring fra analyse 2) (NOK)	APT (± endring fra analyse 2) (QALY)
Resultat i DMPs analyse 2				Δ QALY: 0,549 Δ Kostnader: 1 497 933	2 728 607	13,7
1	HR for OS	0.776	+20% (0,931)	Δ QALY: 0,195 (- 0,35) Δ Kostnader: 1 435 310 (- 62 623)	7 361 865 (+ 4 633 258)	13,2 (- 0,5)
			-20% (0,647)	Δ QALY: 0,859 (+ 0,31) Δ Kostnader: 1 552 584 (+ 54 651)	1 807 461 (- 921 145)	14,1 (+ 0,4)
2	OS ekstrapolering	gamma	Weibull	Δ QALY: 0,502 (- 0,05) Δ Kostnader: 1 489 504 (- 8 429)	2 964 414 (+ 235 807)	13,8 (+ 0,1)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **HR for OS.** I DMPs analyse ble en HR på 1/0,776 brukt til å modellere OS i komparatorarmen. Dette estimatet er svært usikkert ettersom Lilly ikke har gitt en detaljert beskrivelse av TSE-

metodikken, inkludert valg av variabler i AFT-modellen. En vilkårlig økning/reduksjon på 20 % i HR ble testet i scenarioanalyser. Dette har svært stor innvirkning på IKER.

2. **OS ekstrapolering**. I DMPs analyse ble gammafordelingen valgt for å ekstrapolere OS. Ekstern validering er imidlertid begrenset. En alternativ Weibull-funksjon testes i en scenarioanalyse.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med BR, IdelalR (eller ingen behandling). DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 27. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**67**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	16,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,5
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**13,7**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I analyse 1 er merkostnad for pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av BR eller IdelalR, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,5 millioner NOK per vunnet leveår

I analyse 2 er merkostnad for pirtobrutinib sammenlignet med utprøvers valg av BR, IdelalR eller ingen behandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

2,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,2 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført enveis sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs analyser. Parametere som har stor innvirkning på IKER er hasard ratio for OS og OS ekstrapolering. Et alternativt scenario for behandlingseffekt der HR for OS ble endret fra 0.776 til 0,931 (20 % økning) økte IKER med om lag 4,6 millioner NOK.

DMP erfarer at både IdelalR og BR i liten grad benyttes i aktuelle behandlingssetting i norsk klinisk praksis. For å belyse noe av usikkerheten knyttet til komparator har DMP derfor presentert to analyser med ulik

sammensetning av behandlingene i komparatorarmen, og dermed ulike kostnader. Dette påvirker kun kostnader, og det er allikevel betydelig usikkerhet knyttet til overførbarheten av effektestimatene i komparatorarmen til norsk klinisk praksis og dermed studien eksterne validitet for norske forhold.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Jaypirca i 2. linje KLL i Norge

KLL er den mest vanlige formen for blodkreft, og i Norge ble det i 2025 diagnostisert 417 nye tilfeller av sykdommen (3).
I to tidligere metodevurderinger (19, 22) ble det lagt til grunn at omtrent 95 pasienter med ubehandlet KLL er aktuelle for behandling med cBTK-hemmer eller i cBTK-hemmer i kombinasjon med BCL2-hemmer i 1. linje. Den medisinske fageksperten som DMP har konferert med mener at dette anslaget høres litt høyt ut og mener at maks 50-60 pasienter per år får noe behandling for sykdommen, enten i 2. eller 3. linje. Samtidig kommenterer fageksperten at det er vanskelig og usikkert å komme med et godt estimat.

Basert på dette velger DMP å legge til grunn at 60 nye pasienter årlig vil få behandling med pirtobrutinib dersom intervensjon innføres, se Tabell 28.

DMP anslår at totalt omtrent 109 pasienter vil få behandling med Jaypirca i det femte budsjettåret (ca. 56 %, 20 % og 6 % av pasientene fortsetter behandling i henholdsvis det andre, tredje og fjerde behandlingsåret, ifølge TTD-framskrivning for Jaypirca-armen i den helseøkonomiske modellen).

Handlingsprogrammet (2) referer til at omtrent 5-10 % av KLL pasientene har avvik i del(17p)/TP53. Den rekrutterte medisinske fageksperten angir at for disse pasientene kan VR kunne være en relevant komparator. Det er usikkert hvor mange pasienter dette vil utgjøre i klinisk praksis, men for budsjettberegninger velger DMP å legge til grunn en andel på 10 % (dvs. seks pasienter).

Tabell 28. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Jaypirca, dersom Jaypirca blir innført	60	60	60	60	60
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med komparator*, dersom Jaypirca blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med IdelalR, BR eller ingen behandling, dersom Jaypirca IKKE blir innført	54	54	54	54	54
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med VR, dersom Jaypirca IKKE blir innført	6	6	6	6	6

*Komparator er IdelalR/BR/ingen behandling eller VR.

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs analyse 2, som sannsynligvis best representerer norsk klinisk praksis kostnadsmessig. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

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

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

Tabell 29. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Jaypirca og BR, Zydelig eller ingen behandling (Analyse 2). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Jaypirca	1 326 984	649 296	199 324	43 911	748
BR, Zydelig eller ingen behandling	244 347	59 117	9 398	1 629	269

5.2.1 Kostnadssammenligning mellom Jaypirca og Venclyxto + rituksimab

Ettersom Venclyxto + rituksimab (VR) vurderes som en relevant komparator for Jaypirca for en mindre andel av pasientene (se kapittel 1.4), mener DMP det er relevant å gjøre en kostnadssammenligning mellom de to legemidlene. I kostnadssammenligningen vises kostnad per behandlingssyklus på 28 dager, samt kostnad for ett års behandling.

Den forenklede sammenligningen gjøres fordi DMP ikke kan vurdere relativ effekt av Jaypirca sammenlignet med VR basert på tilgjengelig dokumentasjon.

Jaypirca gis til progresjon mens VR gis i maks 24 måneder fra syklus 1 dag 1 med rituksimab (etter fullført doseopptrapping av Venclyxto). Kostnadene brukt for å beregne legemiddelutgifter for VR er oppgitt i Tabell 39 i Appendiks 4. Kostnader vises ved relativ doseintensitet på 100 % for både Jaypirca og VR, med en kroppsoverflate på 1,92 (kapittel 3.3.2). Daglig dosering for Venclyxto og rituksimab varierer over tid (se Appendiks 4).

Tabell 30. Kostnadssammenligning mellom Jaypirca og Venclyxto + rituksimab. Maksimal AUP med/uten mva.

	Grunnlag for kostnadsestimat	Basert på maksimal AUP inkludert mva. (NOK)	Basert på maksimal AUP uten mva. (NOK)
Jaypirca	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	126 528	101 222
	Kostnad for ett år	1 644 860	1 315 888
Venclyxto + rituksimab	Kostnad per behandlingssyklus a 28 dager	(Venclyxto doseopptrapping: 51 549) Syklus 1: 91 829 Syklus 2 – 6: 99 900 Syklus 7 – 26*: 69 687 Syklus 27#: 6 222	(Venclyxto doseopptrapping: 41 239) Syklus 1: 73 463 Syklus 2 – 6: 79 920 Syklus 7 – 26*: 55 750 Syklus 27#: 4 978
	Kostnad for år 1	Med doseopptrapping: 1 028 648 Uten doseopptrapping: 977 099	Med doseopptrapping: 822 918 Uten doseopptrapping: 781 679
	Kostnad for år 2	908 421	726 737
	Kostnad for år 3	105 775	84 620

*Kun Venclyxto (etter fullført dosering med rituksimab)

#Syklus 27 er siste syklus for 24 måneder behandling med Venclyxto

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Jaypirca, BR, Zydelig + rituksimab og VR i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne metoden fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

5.3.1.1 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med BR, Zydelig + rituksimab eller ingen behandling

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 28, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 29.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 31.

Tabell 31. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jaypirca til behandling av KLL mot utprøvers valg av BR, Zydelig + rituksimab eller ingen behandling (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Jaypirca blir innført	71 657 156	106 719 127	117 482 600	119 853 782	119 894 182
Jaypirca blir ikke innført	13 194 738	16 387 038	16 894 554	16 982 537	16 997 043
Budsjettvirkning av anbefaling	**58 462 417**	**90 332 089**	**100 588 046**	**102 871 245**	**102 897 139**

5.3.1.2 Pasientpopulasjonen som i dag er aktuell for behandling med VR

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall for Jaypirca og VR (6 pasienter) som vist i Tabell 28 i Kapittel 6.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 30 i Kapittel 5.2.1.

DMP legger til grunn en behandlingsvarighet på to år, ettersom det mangler data for behandlingsvarighet for VR, og median behandlingsvarighet for Jaypirca er over ett år. DMP understreker at dette er en svært forenklet tilnærming, og at den naive sammenligningen kun er ment å gi beslutningstakerne en enkel oversikt.

Tabell 32. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Jaypirca til behandling av KLL mot VR (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Jaypirca blir innført	9 869 160	19 738 320	19 738 320	19 738 320	19 738 320
Jaypirca blir ikke innført	6 171 886	11 622 413	11 622 413	11 622 413	11 622 413
Budsjettvirkning av anbefaling	**3 697 274**	**8 115 907**	**8 115 907**	**8 115 907**	**8 115 907**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for pasientpopulasjonen som i dag behandles med BR, Zydelig + rituksimab eller ingen behandling er estimert til omtrent 103 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

De totale budsjettvirkningene for pasientpopulasjonen som i dag behandles med VR er estimert til omtrent 8 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. European Medicines Agency. Assessment report on variation of extension of indication; Jaypirca (pirtobrutinib) 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jaypirca-h-c-005863-ii-0002-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
2. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram.
3. Folkehelseinstituttet. Årsrapport 2025. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister forlymfoide maligniteter; Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose 2026 [Available from: https://www.fhi.no/contentassets/6c009c388b0e413c9f50135d6bfc60e6/arsrapport-2025-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter-1.pdf.
4. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker LE, Burke JM, Chen CI, et al. Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Idelalisib/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-Pretreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43(22):2538-49.
5. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024;35(9):762-8.
6. Mato AR, Hess LM, Chen Y, Abada PB, Konig H, Pagel JM, et al. Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Previously Treated With Both a Covalent BTK and BCL2 Inhibitor in the United States: A Real-World Database Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23(1):57-67.
7. Woyach JA, Qiu L, Grosicki S, Wrobel T, Capra M, Czyz J, et al. Pirtobrutinib Versus Ibrutinib in Treatment-Naive and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. J Clin Oncol. 2026;44(6):476-85.
8. Jurczak W, Kwiatek M, Czyz J, Roberto de Mattos E, Eom KS, Egle A, et al. BRUIN CLL-313: Randomized Phase III Trial of Pirtobrutinib Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. J Clin Oncol. 2026;44(6):466-75.
9. Direktoratet for medisinske produkter. Preparatomtale Jaypirca [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_no.pdf.
10. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Morden JP, Crowther MJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: A follow-up simulation study. Stat Methods Med Res. 2018;27(3):765-84.
11. University of Sheffield. NICE decision support unit; Technical support document TSD 24 [Available from: https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list.
12. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP, et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Med Decis Making. 2014;34(3):387-402.
13. Eyre TA, Hess LM, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel JM, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with acovalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. Leukemia and Lymphoma. 2023;64:1005-16.
14. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. Eur J Haematol. 2004;72(6):381-9.
15. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. Qual Life Res. 2025;34(2):417-27.
16. Direktoratet for medisinske produkter. Submission guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products 2025 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-november-2025.pdf.
17. Sarah Hancock; Chris Hyde. Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic laukemia. A West Midlands Health Technology Assessment Collaboration report. 2003 [Available from: https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/2002/Fludarabine.pdf.
18. Sykehusinnkjøp. Onkologi anbefaling perioden 01.10.2025-30.09.2026 2025 [Available from: https://www.sykehusinnkjop.no/4a2455/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/anbefaling-onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf.
19. Direktoratet for medisinske produkter. ID2022_102: Zanurutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) 2024 [Available from:

https://www.nyemetoder.no/4aeaf7/contentassets/dbeab51dc45e44169e98fbf9cb1e2c94/id2022_102_zanubrutinib_brukinsa_-monoterapi-til-voksne-pasienter-med-kll---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf.
20. Direktoratet for medisinske produkter. ID2023_093: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) og som ikke har del(17p)/TP53 eller del(11q) 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a1f29/contentassets/4aac86f1652c49c597cd54cf5ab64699/id2023_093_venetoklaks__venclyxto---kombobehandling-med-obinutuzumab---ved-kll---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance, TA561 2019 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta561.
22. Direktoratet for medisinske produkter. ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med venetoklaks (Venclyxto) til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi 2024 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a294f/contentassets/4ac134a3426d4183a736b9f265da6a2e/id2022_067_ibrutinib_imbruvica--kombobehand.-med-venetoklaks-ved-tidl.-ubeh.-kll--subgru---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf.
23. A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (BRUIN CLL-322) ClinicalTrials.gov: National Library of Medicine (US); 2025 [updated 2025-09-02. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965493.
24. A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN-CLL-314) ClinicalTrials.gov: National Library of Medicine (US); 2025 [updated 2025-09-09. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254743.
25. A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab (BR) in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-313) ClinicalTrials.gov: National Library of Medicine (US); 2025 [updated 2025-07-23. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05023980.

Appendiks 1: Relevante pågående studier for pirtobrutinib i KLL

A Trial of Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab (PVR) Versus Venetoclax and Rituximab (VR) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) (BRUIN CLL-322)(23)	
Study ID (NCT number)	NCT04965493
Study design	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Fixed Duration Pirtobrutinib (LOXO-305) Plus Venetoclax and Rituximab Versus Venetoclax and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN CLL-322)
Study location(s) Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	In total 176 study locations across 23 countries, including: United States, Australia, Belgium, Canada, China, Czechia, Denmark, France, Germany, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Norway, Poland, Singapore, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom
Population Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	Enrolment (estimated): 600 Inclusion criteria: • Confirmed diagnosis of CLL/SLL requiring therapy per iwCLL 2018 criteria • Previous treatment with at least one line of therapy that may include a covalent Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor • Platelets greater than or equal to (≥)50 x 10^9/liter (L), haemoglobin ≥8 grams/decilitre (g/dL) and absolute neutrophil count ≥1.0 x 10^9/L • Adequate organ function • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2 • Estimated creatinine clearance ≥30 millilitres per minute (mL/min) Exclusion criteria: • Known or suspected Richter's transformation at any time preceding enrolment • Prior therapy with a non-covalent (reversible) BTK inhibitor • Patients requiring therapeutic anticoagulation with warfarin or another Vitamin K antagonist • Current treatment with strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 (CYP3A4) inhibitors or inducers • Prior therapy with venetoclax • Central nervous system (CNS) involvement • Active uncontrolled systemic bacterial, viral, fungal, or parasitic infection • Known human immunodeficiency virus (HIV) infection, regardless of cluster of differentiation 4 (CD4) count • Allogeneic stem cell transplantation (SCT) or chimeric antigen receptor (CAR)-T within 60 days • Active hepatitis B or hepatitis C • Known active cytomegalovirus (CMV) infection • Uncontrolled immune thrombocytopenic purpura (ITP) or autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) • Significant cardiovascular disease

	• Vaccination with a live vaccine within 28 days prior to randomization
	• Patients with the following hypersensitivity:
	  ○ Known hypersensitivity to any component or excipient of pirtobrutinib and venetoclax
	  ○ Prior significant hypersensitivity to rituximab
	  ○ Known allergy to allopurinol and inability to take uric acid lowering agent

Intervention	Fixed duration pirtobrutinib in combination with venetoclax and rituximab.
Comparator	Venetoclax with rituximab
Primary endpoint	Progression-free survival (PFS) of pirtobrutinib plus venetoclax and rituximab compared to venetoclax and rituximab, up to approximately 5 years.
Key secondary endpoints	Efficacy, Overall survival (OS), Time to next treatment (TTNT), Event-free survival (EFS), Overall response rate (ORR), patient-reported disease-related symptoms, patient-reported physical functioning
Observation time	Up to approximately 5 years
Data cuts	Primary completion (estimated): 2026-04 Study completion (estimated): 2027-01
Was the study part of the EMA MA approval prosses relevant for this STA?	☐ Yes ☒ No
A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN-CLL-314)(24)	
Study ID (NCT number)	NCT05254743
Study design	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314)
Study location(s) Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	In total 148 study locations across 23 countries, including: United States, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, China, Czechia, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, New Zealand, Poland, South Korea, Spain, Taiwan, Turkey, United Kingdom
Population Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	Enrolment (estimated): 662 Inclusion criteria: • Confirmed diagnosis of CLL/SLL requiring therapy per iwCLL 2018 criteria • Part 1 - Known 17p deletion status (wildtype or deleted). Part 2 - Must have deletion of 17p as determined by FISH testing • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2 • Adequate organ function • Platelets greater than or equal to ≥ 50 x 10^9/liter (L) or ≥30 x 10^9/L in participants with documented bone marrow involvement considered to impair haematopoiesis, • Haemoglobin ≥8 grams/decilitre (g/dL) or ≥6 g/dL in participants with documented bone marrow involvement considered to impair haematopoiesis

	• Absolute neutrophil count ≥0.75 x 10^9/L or ≥0.50 × 10^9/L in participants with documented bone marrow involvement considered to impair haematopoiesis • Kidney function: Estimated creatinine clearance ≥30 millilitres per minute (mL/min) Exclusion criteria: • Known or suspected Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), prolymphocytic leukaemia, or Hodgkin's lymphoma at any time preceding enrolment • Known or suspected central nervous system (CNS) involvement • A significant history of renal, neurologic, psychiatric, endocrine, metabolic or immunologic disease • Active uncontrolled auto-immune cytopenia (e.g., autoimmune haemolytic anaemia [AIHA], idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP]) • Significant cardiovascular disease including ejection fraction < 40% and any grade ongoing atrial fibrillation or atrial flutter • Hepatitis B or hepatitis C testing indicating active/ongoing infection, based on Screening laboratory tests • Active cytomegalovirus (CMV) infection • Active uncontrolled systemic bacterial, viral, or fungal infection • Known human immunodeficiency virus (HIV) infection, regardless of cluster of differentiation 4 (CD4) count • Clinically significant active malabsorption syndrome or other condition likely to affect GI absorption of the oral-administered study treatments • Ongoing inflammatory bowel disease • Previous treatment for CLL/SLL - Part 1: Treatment-naïve and previously treated, except prior exposure to BTK inhibitor (covalent or noncovalent). Part 2:participants must be treatment naïve: • Concurrent use of investigational agent or anticancer therapy except hormonal therapy • Participants requiring therapeutic anticoagulation with warfarin or another Vitamin K antagonist • Use of > 20 mg prednisone daily or equivalent dose of steroid at the time of first dose of study drug • Vaccination with a live vaccine within 28 days prior to randomization • Participants receiving chronic therapy with a strong cytochrome P450 (CYP)3A inhibitor (except posaconazole and voriconazole) which cannot be stopped within 3-5 half lives of the CYP3A inhibitor therapy prior to start of study drug treatment • Participants with known hypersensitivity, including anaphylaxis, to any component or excipient of pirtobrutinib or ibrutinib
Intervention	Participants will receive pirtobrutinib orally.
Comparator	Active Comparator: Ibrutinib. Participants will receive ibrutinib orally. Experimental: Pirtobrutinib Part 2. Participants will receive pirtobrutinib orally.
Primary endpoint	Percentage of Participants Achieving Complete Response (CR), Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery (Cri), Nodular Partial Remission (nPR) or Partial Response (PR): Overall Response Rate (ORR) Part 1. Percentage of Participants Achieving

	Complete Response (CR), Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery (CRi), Nodular Partial Remission (nPR) or Partial Response (PR): Overall Response Rate (ORR) Part 2
Key secondary endpoints	Progression free survival (PFS), Event-free survival (EFS), Duration of response (DOR), Overall survival (OS), Time to next treatment (TTNT), Time to worsening (TTW) of CLL/SLL related symptoms, comparative tolerability, percentage of participants achieving DOR Part 2
Observation time	Up to approximately 5 years
Data cuts	Primary completion (estimated): 2025-06-10 Study completion (estimated): 2028-01
Was the study part of the EMA MA approval prosses relevant for this STA?	☐ Yes ☒ No
A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab (BR) in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (BRUIN CLL-313) (25)	
Study ID (NCT number)	NCT05023980
Study design	A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma
Study location(s) Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	In total 108 study locations across 20 countries, including: United States, Australia, Austria, Brazil, Bulgaria, China, Czechia, France, Hungary, Italy, Japan, New Zealand, Poland, Portugal, Romania, Russia, South Korea, Spain, Taiwan, United Kingdom
Population Important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n	Enrolment (actual): 309 Inclusion criteria: • Confirmed diagnosis of CLL/SLL requiring therapy, per iwCLL 2018 criteria • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2 • Adequate organ function • Platelets greater than or equal to (≥)75 x 10^9/liter (L) (≥50 × 10^9/L for patients with evidence of bone marrow infiltrate), haemoglobin ≥8 grams/decilitre (g/dL), and absolute neutrophil count ≥0.75 x 10^9/L • Kidney function: Estimated creatinine clearance ≥40 millilitres per minute (mL/min) Exclusion criteria: • Known or suspected Richter's transformation at any time preceding enrolment • Prior systemic therapy for CLL/SLL • Presence of 17p deletion • Central nervous system (CNS) involvement • Active uncontrolled auto-immune cytopenia (e.g., autoimmune haemolytic anaemia [AIHA], idiopathic thrombocytopenic purpura [ITP]) • Significant cardiovascular disease • Active hepatitis B or hepatitis C • Active cytomegalovirus (CMV) infection

	• Active uncontrolled systemic bacterial, viral, fungal, or parasitic infection • Known human immunodeficiency virus (HIV) infection, regardless of cluster of differentiation 4 (CD4) count • Concurrent use of investigational agent or anticancer therapy except hormonal therapy • Patients requiring therapeutic anticoagulation with warfarin or another Vitamin K antagonist • Vaccination with a live vaccine within 28 days prior to randomization • Patients with the following hypersensitivity: • Known hypersensitivity, including anaphylaxis, to any component or excipient of pirtobrutinib or bendamustine • Prior significant hypersensitivity to rituximab
Intervention	Participants will receive pirtobrutinib orally.
Comparator	Active Comparator: participants will receive bendamustine plus rituximab administered intravenously (IV)
Primary endpoint	To evaluate progression-free survival (PFS) of pirtobrutinib (Arm A) compared to bendamustine and rituximab (Arm B)
Key secondary endpoints	To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B: Progression-free survival (PFS), To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B: Overall survival (OS), To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B: Time to next treatment (TTNT), To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B: Overall response rate (ORR), To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B: Duration of Response (DOR), To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B in patient-reported disease-related symptoms, To evaluate the effectiveness of Arm A compared to Arm B in patient-reported physical functioning
Observation time	Up to approximately 5 years
Data cuts	Primary completion (actual): 2025-07-11 Study completion (estimated): 2026-08
Was the study part of the EMA MA approval prosses relevant for this STA?	☐ Yes ☒ No

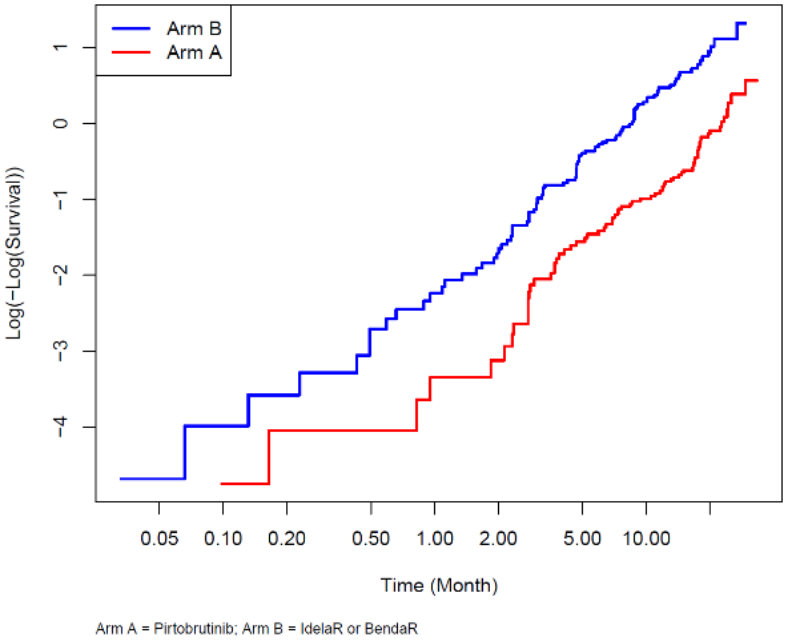
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 33. Dokumentasjon levert av Lilly for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Lilly?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja for TTD/PFS. Nei for OS (behandlingsbytte justert).
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja, men bare for armene samplet.
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra BRUIN CLL-321 og de ulike parametriske kurvene	Ja.
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra BRUIN CLL-321 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja for TTD/PFS. Nei for OS.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: *Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)* *Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis*	Nei.

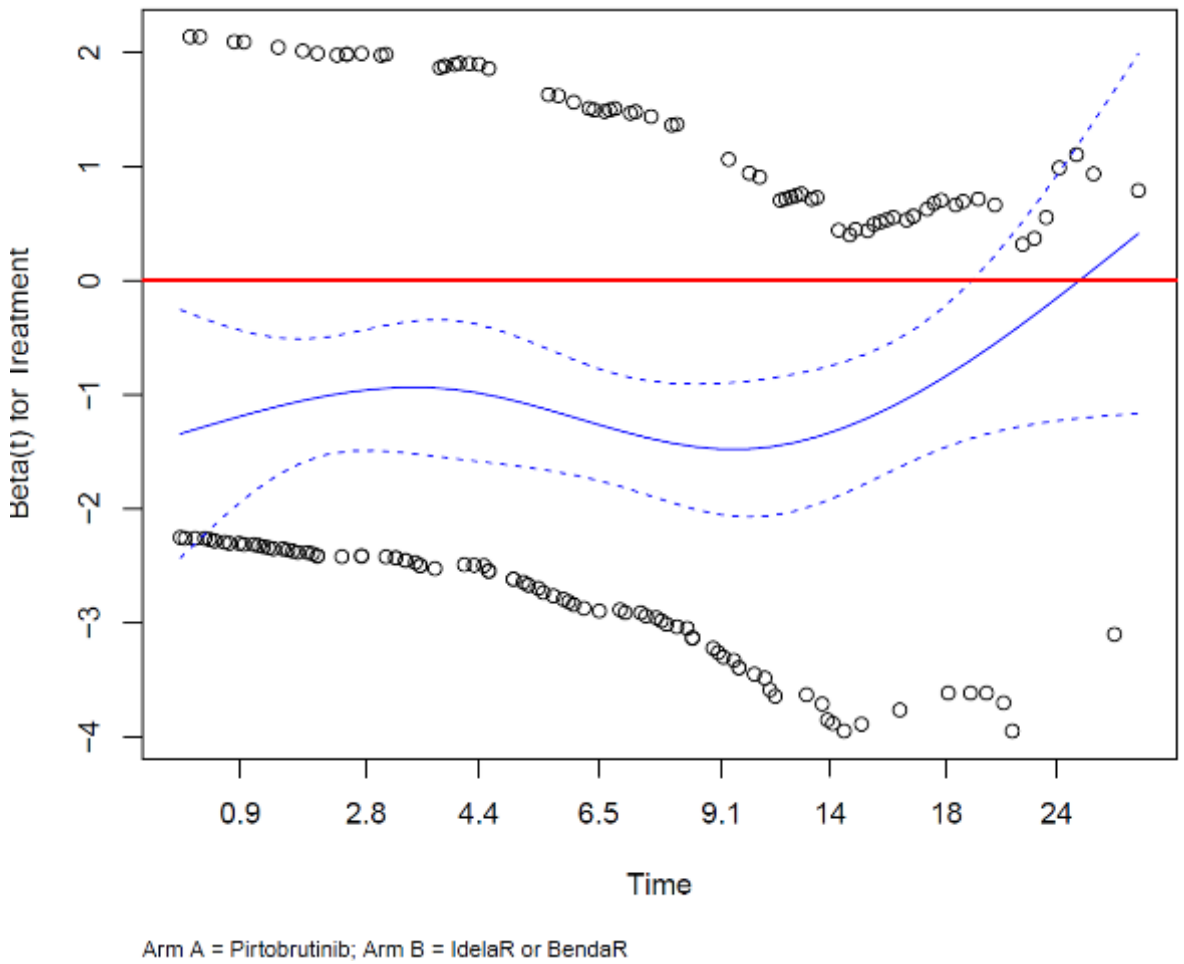
Behandlingsvarighet (TTD)



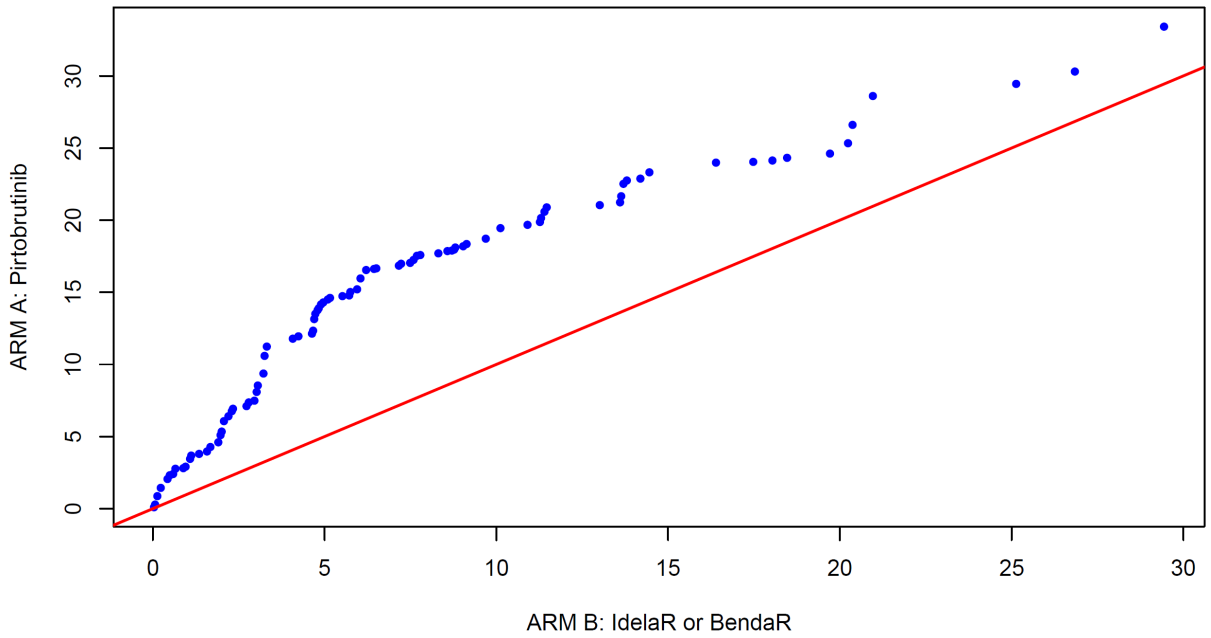
Figur 21. Log-kumulativt hasardplott – TTD

Proportional hazards Chi-squared test results

	Chi2	Degrees of freedom	p-value
Treatment	0,335719	1	0,562311



Figur 22. Schoenfeld residualplott – TTD



Figur 23. Quantile-Quantile-plott – TTD

Tabell 34- AIC og BIC verdier for armene samlet – TTD

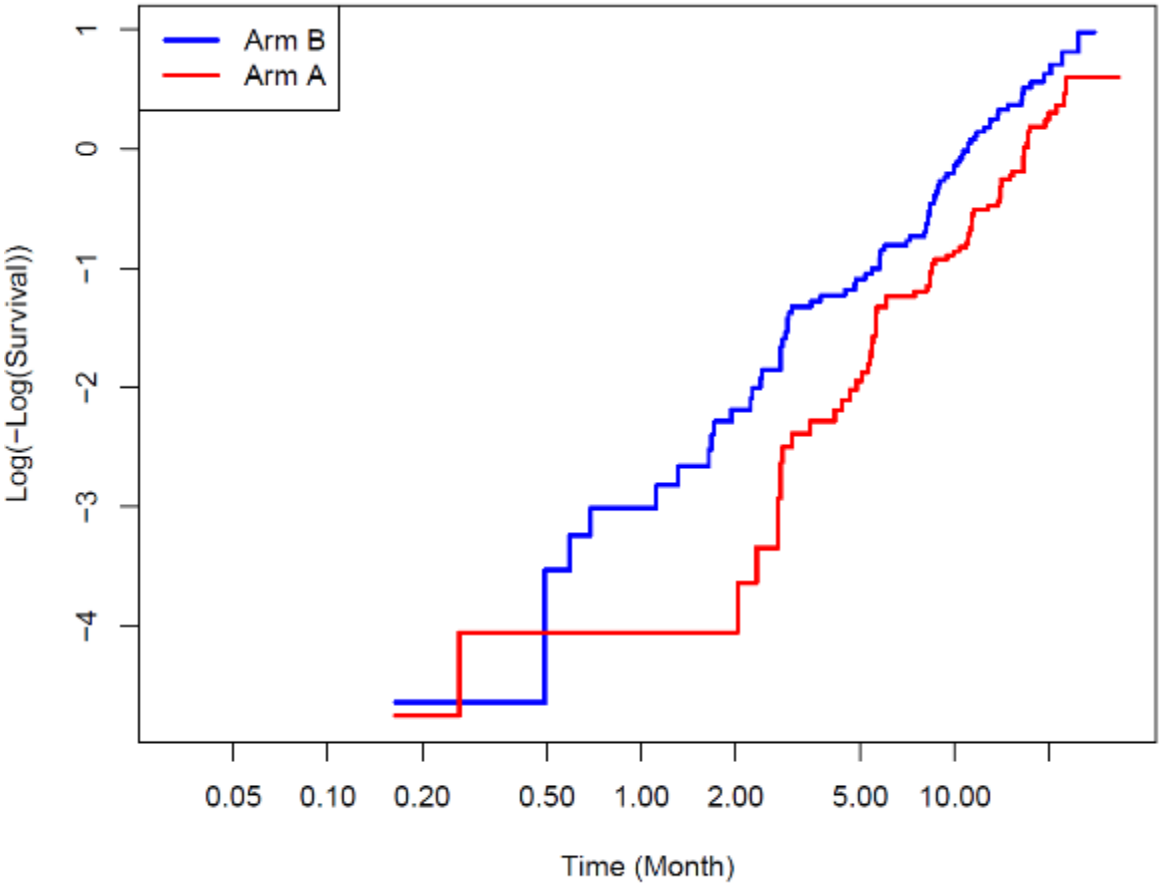
Distribution	AIC	BIC	AIC rank	BIC rank	Clinically plausible?[a]	Reason for exclusion[b]
Gamma	1,175.53	1,189.20	3	3	Yes	--
Generalised gamma	1,176.61	1,197.11	4	4	Yes	--
Gompertz (base case)	1,173.56	1,187.22	1	1	Yes	--
Log-logistic	1,188.25	1,201.92	8	6	No	2
Log-normal	1,205.10	1,218.77	9	9	No	2
Weibull (scenario)	1,175.07	1,188.73	2	2	Yes	--
Spline k = 1	1,178.53	1,199.03	6	5	Yes	--
Spline k = 2	1,180.84	1,208.17	7	7	Yes	--
Spline k = 3	1,178.36	1,212.53	5	8	Yes	--

AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; cBTKi = covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor.

[a] Clinical plausibility assesses whether each distribution's survival curve aligns with expected disease progression in the target population. Distributions marked "Yes" show realistic trends, while those marked "No" display implausible behaviour.

[b] Reasons for exclusion from best-fit consideration: 1 = survival curves cross; 2 = unrealistic long-term projections of survival in one or both arms.

PFS-IRC

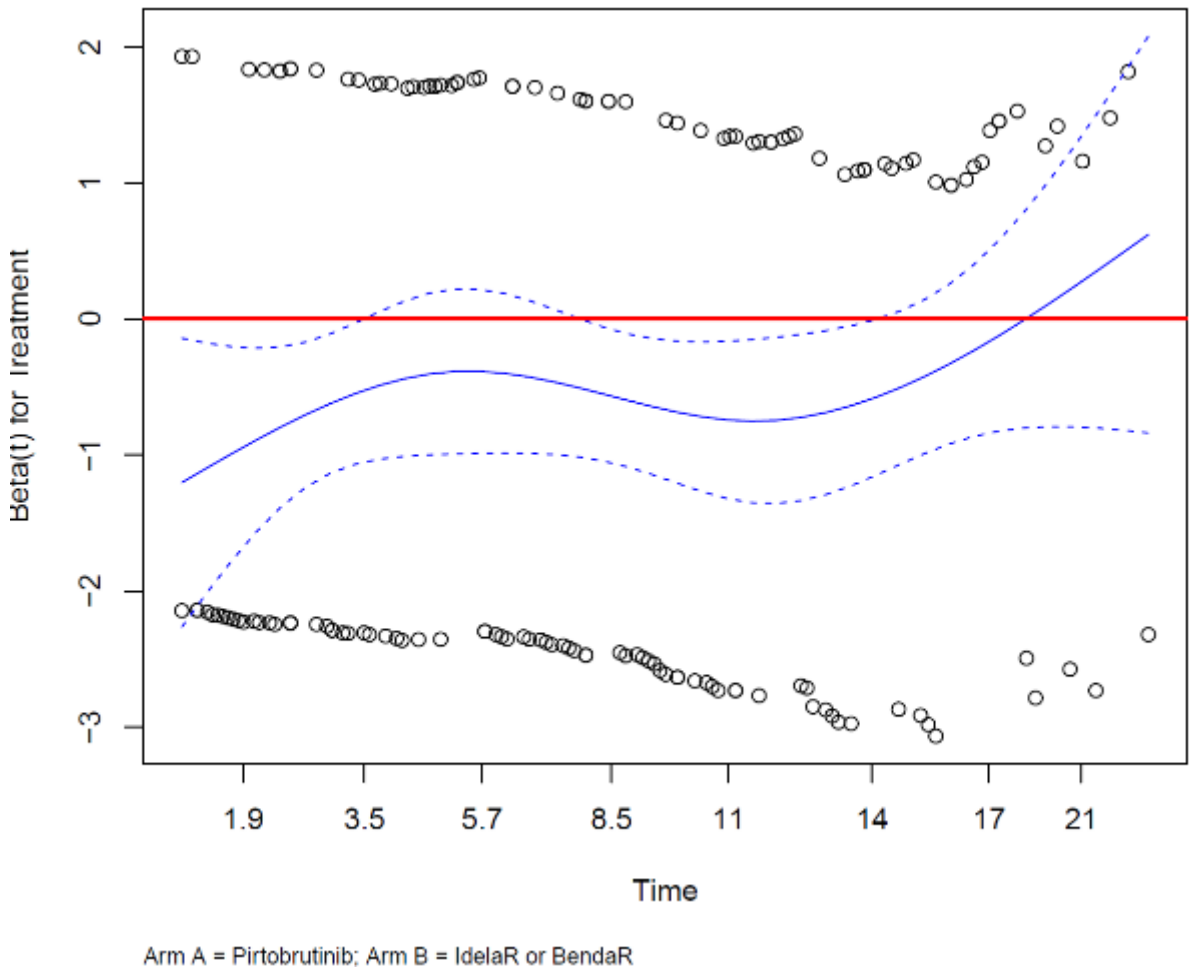


Arm A = Pirtobrutinib; Arm B = IdelaR or BendaR

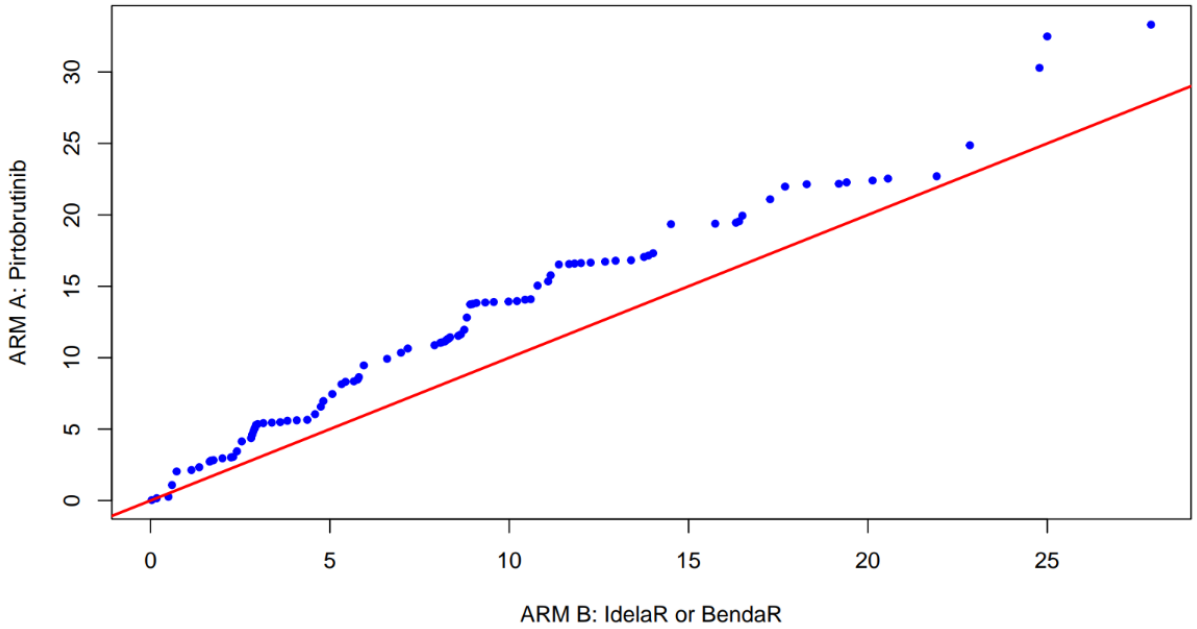
Figur 24 Log-kumulativt hasardplott- PFS-IRC

Proportional hazards Chi-squared test results

	Chi2	Degrees of freedom	p-value
Treatment	1,483608	1	0,223211

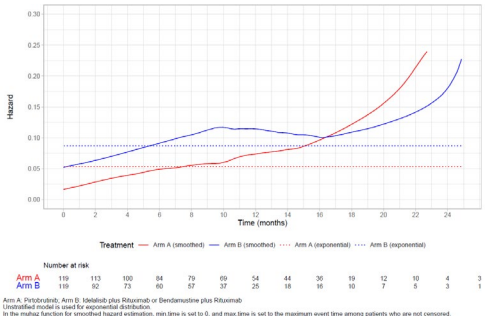


Figur 25 Schoenfeld residualplott – PFS-IRC

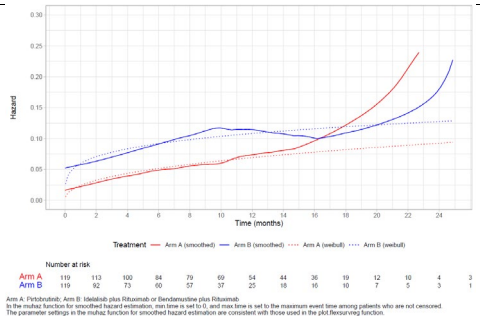


Figur 26 Quantile-quantile-plott. PFS-IRC.

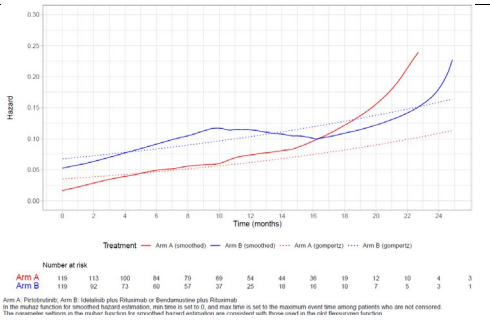
Exponential Distribution



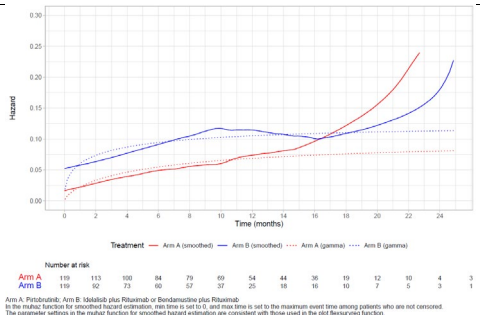
Weibull Distribution



Gompertz Distribution

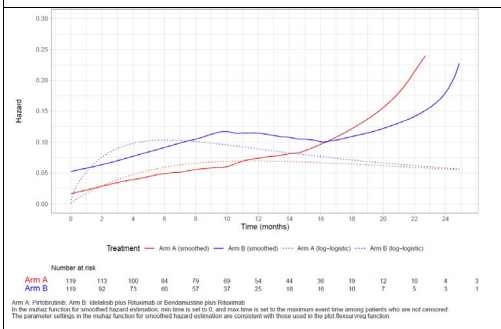


Gamma Distribution



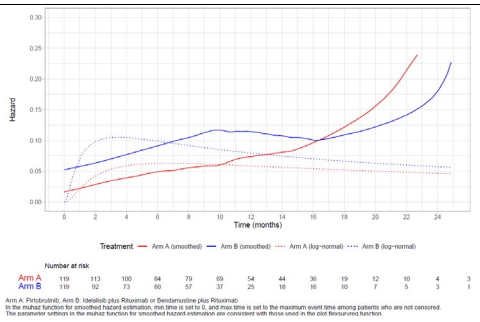
Log−logistic Distribution

Log−logistic Distribution

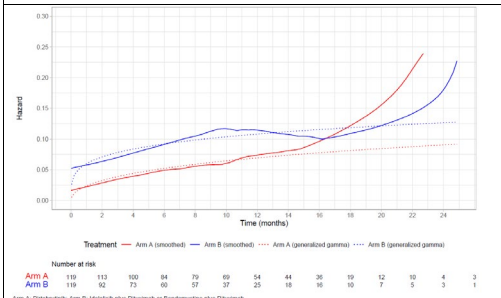


Log−normal Distribution

Log−normal Distribution



Generalized Gamma Distribution



Figur 27 Smoothed hasardfunksjon og parametriske funksjoner- PFS-IRC

OS- behandlingsbytte justert

Tabell 35 AIC og BIC verdier for armene samlet – OS (behandlingsbytte justert)

Distribution	AIC	BIC	AIC rank	BIC rank	Clinically plausible?[a]	Reason for exclusion[b]
Gamma (base case)	717.25	731.14	4	4	Yes	--
Generalised gamma	717.30	731.10	5	3	No	2
Gompertz	713.70	727.60	2	1	No	2
Log-logistic	717.80	731.70	6	5	No	1,2
Log-normal	721.60	735.50	8	6	No	1,2
Weibull (scenario)	716.80	730.70	3	2	Yes	--
Spline k = 1	719.40	740.30	7	8	No	2
Spline k = 2	722.60	750.40	9	9	No	2
Spline k = 3	701.40	736.10	1	7	No	1,2

AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; cBTKi = covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor.

[a] Clinical plausibility assesses whether each distribution's survival curve aligns with expected disease progression in the target population. Distributions marked "Yes" show realistic trends, while those marked "No" display implausible behaviour.

[b] Reasons for exclusion from best-fit consideration: 1 = survival curves cross; 2 = unrealistic long-term projections of survival in one or both arms.

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 36. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

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

Tabell 37. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Lilly, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

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

Tabell 38. Regresjonskoeffisienter fra lineær mixed modellen basert på data fra BRUIN-CLL-321 (kilde: Lilly)

Effect	Term	Estimate	SE	Statistic	DF	P value
Fixed	Intercept	0,87307	0,01418	61,56522	94,98508	<,00001
Fixed	Baseline Utility (cent.)	0,50378	0,09931	5,07277	110,91262	<,00001
Fixed	Baseline Age (cent.)	-0,00056	0,00154	-0,36112	95,67783	0,71881
Random	SD of intercept	0,11364	NA	NA	NA	NA
Random	SD of observation	0,09905	NA	NA	NA	NA

DF= degrees of freedom. SD= standard deviation, SE= standard error, Cent.=centred. Kenward-Roger's method was used to compute the degree of freedom. All patients' assessments included are on progression free. Source: BRUIN CLL-321, Data cutoff Aug 29th, 2024. Note: Includes all evaluable (i.e., complete) assessments, a patient can have more than one assessment. Utility analysis based on the Norwegian EQ-5D-5L set from Garratt et al (2025).

Appendiks 4: Kostnader

Tabell 39. Enhetskostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Lillys grunnanalyse

Adverse Event	Unit cost, 2025 - NOK	Codes(s)
Alanine aminotransferase increased	NOK 2 938,25	DRG 917A- polinisk konsultasjon vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Anaemia	NOK 2938,25	DRG 917A Poliklinisk konsultasjon vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Cardiac failure	NOK 2 448,54	DRG 905D: poliklinisk konsultasjon konsultasjon vedr hjertesvikt
COVID-19	NOK 2 883,84	DRG 904O Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nedre uftveier/lunge
Diarrhoea	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Febrile neutropenia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Hyperkalaemia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Hypertension	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Infusion-related reaction	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Lymphocyte count increased	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Lymphopenia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Neutropenia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Neutrophil count decreased	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Platelet count decreased	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Pneumonia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
Thrombocytopenia	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.
WBC count decreased	NOK 2 938,25	DRG 917A Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer.

Dosering av venetoklaks:
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.

Dosering av rituksimab:
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/m2 administrert IV
• Syklus 2-6 = 500 mg/m2 administrert IV
Hver syklus er på 28 dager.

Tabell 40. Legemiddelkostnader for Venclyxto (venetoklaks) + rituksimab i budsjettberegningene. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	**Pakningsstørrelse og form**	**Kostnad pr. pakning (NOK)**
Venclyxto (venetoklaks)	10 mg, 14 tabletter	735,68
	50 mg, 7 tabletter	1 815,6
	100 mg, 14 tabletter	7 198,96
	100 mg, 112 tabletter	55 749,68
	100 mg, 7 tabletter	3614
Rituksimab	IV 100 mg hetteglass	3 228,56
	IV 500 mg hetteglass	8 027,84

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Den medisinske fageksperten har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra den medisinske fageksperten utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Lilly har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Lilly har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.